



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA
MİKROALBUMİNÜRİ VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran Çağlar
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Faruk Hilmi TURGUT

HATAY – 2017

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA
MİKROALBUMİNÜRİ VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ümran Çağlar
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Faruk Hilmi TURGUT**

HATAY – 2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA
MİKROALBUMİNÜRİ VE EPİKARDİAL YAĞ DOKUSU ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Ümran Çağlar

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Hasan KAYA

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr.Faruk Hilmi TURGUT

Tez Danışmanı

ASIL TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Hasan Kaya
2. Doç.Dr. Faruk Hilmi TURGUT
3. Doç.Dr. Özkan Güngör

YEDEK TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr. Muhammet Murat Çelik
2. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL

I-İÇİNDEKİLER

II-TEŞEKKÜR.....	III
III-KISALTMA LİSTESİ.....	IV
IV-TABLO LİSTESİ.....	VI
V-ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
VI-ÖZET.....	VIII
VII-ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Sınıflandırma.....	6
2.1.4 Tipleri ve Etyopatogenez.....	10
2.1.4.1 Tip 1 DM.....	10
2.1.4.1.1 Tip 1 A Diyabet (immün aracılı).....	11
2.1.4.1.2 Tip 1B Diyabet (idiopatik).....	12
2.1.4.2 Tip 2 DM.....	12
2.1.4.3 Diğer Spesifik DM Tipleri.....	16
2.1.4.4 Gestasyonel DM.....	17
2.1.5 Prediyabet.....	18
2.1.6 DM Semptomları.....	19
2.1.7 DM Tanı.....	19
2.1.8 DM Komplikasyonları.....	22
2.1.8.1 Akut Komplikasyonlar.....	22
2.1.8.2 Kronik Komplikasyonlar.....	23
2.1.9 DM Tedavi	32

2.1.9.1 Eğitim.....	32
2.1.9.2 Diyet ve Egzersiz.....	33
2.1.9.3 İlaç.....	34
2.2 EPİKARDİAL YAĞ DOKUSU.....	39
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1 HASTA POPÜLASYONU.....	42
3.2 İSTATİKSEL ANALİZ.....	43
3.3 ETİK VE HASTA ONAYI.....	43
4-BULGULAR.....	44
5-TARTIŞMA.....	51
6-SONUÇ.....	58
7-KAYNAKLAR.....	59
8-ÖZGEÇMİŞ.....	69

II-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr. Faruk Hilmi TURGUT' a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA' ya ve bütün saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, varlığını hep yanımda hissettiğim ve doktor olmamda en büyük paya sahip biricik annem MERYEM ÇAĞLAR' a, sevgili babam MUSTAFA ÇAĞLAR' a ve abim ÜMİT ÇAĞLAR' a, kardeşlerim PELİN ÇAĞLAR ve SUPHİ ÇAĞLAR' a teşekkürü bir borç bilirim.

Üniversite yıllarımda tıp hayatını çekilir kılan her daim yanımda olan ve beni destekleyen manevi kardeşim Fatma Demi ÖZTAŞ' a;

MKÜ Dahiliye bölümünü kazandığı ilk günden itibaren hayatıma neşe katan, başına ne kadar iş açsamda her zaman desteğini hissettiğim canım arkadaşım, meslektaşım ve gelinimiz Asis. Dr. Firdevs Hazel BİLİZ' e:

Asistanlığım süresince iyi günde kötü günde beni yalnız bırakmayan canım arkadaşlarım Asis. Dr. Melda Bulgurcu AĞIR' a ve Asis. Dr.Selma İlkay ŞAHİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ümran ÇAĞLAR

2017-HATAY

III-KISALTMA LİSTESİ

ACCORT	:The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
BAG	:Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:Bozulmuş Glukoz Toleransı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
DCCT	:Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DKA	:Diyabetik Ketoasidoz
DM	:Diabetes Mellitus
DN	:Diyabetik Nefropati
DNP	:Diyabetik Nöropati
DR	:Diyabetik Retinopati
EMG	:Elektronöromiyografi
EYD	:Epikardial Yağ Dokusu
GAD	:Glutamik asit Dekarboksilaz Antikoru
GDM	:Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİP	:Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
GLP	:Glukagon Benzeri Polipeptid 1
HbA1c	:Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HHD	:Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HLA	:İnsan Lökosit Antijenleri
HT	:Hipertansiyon
IAA	:İnsülin Otoantikoru
ICA	:İnsülin Cytoplasm Antibody
IR	:İnsülin Direnci
IV	:Intra venöz

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LADA	: Yetişkin Geç Otoimmün Diyabeti
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
MR	: Manyetik Rezonans
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TEMĐ	: Türk Endokrin Metabolizma Derneği
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
UKPDS	: UK Prospective Diabetes Study
VKİ	: Vucut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

IV-TABLO LİSTESİ

Tablo-1:İnsülin salgılatıcı ilaçlar.....	34
Tablo-2: İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar.....	35
Tablo-3:Alfa glukozidaz inhibitörleri.....	35
Tablo-4:İnsülinomimetikler.....	35
Tablo-5: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri.....	36
Tablo-6: İnsülin tipleri ve etki profili.....	37
Tablo-7: Olguların yaş ortalaması.....	44
Tablo-8:Sigara Kullanımı.....	44
Tablo-9:Hipertansiyon Öyküsü.....	44
Tablo-10: Olguların tansiyon ve VKİ bulguları.....	45
Tablo-11:Olguların kan ve idrar testlerine ilişkin bulgular.....	45
Tablo-12:Olguların ekokardiyografi bulguları.....	46
Tablo-13: EYD, MAU, GFR, SKB, DKB, VKİ, AKŞ,HbA1c,CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo-14:Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri grupları.....	47
Tablo-15:Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri gruplarının kan ve idrar testlerine ilişkin bulgular.....	47
Tablo-16:Normoalbuminüri, mikroalbuminüri, makroalbuminüri gruplarının ekokardiyografi bulguları.....	48
Tablo-17: Normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri ile laboratuvar bulguları ve eyd arasındaki ilişki.....	48

V-ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1.Yaşa göre tip 2 DM sıklığı.....	5
Şekil-2.Tip 2 DM doğal seyri.....	16
Şekil-3.Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama.....	21
Şekil-4.Diyabetin Kardiovaküler Komplikasyon Gelişim Fیزیopatolojisi.....	31
Şekil-5.Tip2 DM tedavi algoritması.....	38
Şekil-6.Perikard tabakaları.....	39
Şekil-7.EYD Kalınlığı ile Albuminüri Arasındaki İlişki.....	49
Şekil-8.EYD Kalınlığı ile Normoalbuminüri Arasındaki İlişki.....	49
Şekil-9.EYD Kalınlığı ile Mikroalbuminüri Arasındaki İlişki.....	50
Şekil-10. EYD Kalınlığı ile Makroalbuminüri Arasındaki İlişki.....	50

VI-ÖZET

ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ VE EPİKARDİAL YAĞ DOKUSU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Diyabetes mellitus tanılı hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Son yıllarda epikardial yağ dokusu (EYD) kalınlığı KVH için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı erken evre diyabetik nefropatisi olan hastalarda mikroalbuminüri ve EYD kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniklerine başvuran 97 Tip 2 DM hastası alınmıştır. Bunların 32' si normoalbuminüri (proteinüri<30mg/gün), 37' si mikroalbuminüri (proteinüri 30-300 mg/gün) ve 29' u makroalbuminüri (proteinüri>300 mg/gün) grubunu oluşturmaktadır. Hastaların EYD kalınlığı transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştü.

Bulgular: Araştırmaya alınan olguların %38 'i kadın %62' si erkekti. Olguların yaş ortalaması 55 idi. Hastaların ortalama EYD kalınlığı 0,7 mm ve ortalama proteinüri değeri 628 mg/gün idi. Normoalbuminüri grubunda ortalama proteinüri 11 mg/gün ortalama EYD kalınlığı 0,8 mm, mikroalbuminüri grubunda ortalama proteinüri 99 mg/gün ortalama EYD kalınlığı 0,68 mm, makroalbuminüri grubunda ise ortalama proteinüri 1118 mg/gün ortalama EYD kalınlığı 0,7 mm olarak hesaplandı. Hastaların laboratuvar değerlerinden kan şekeri (ortalama 184 mg/dl), HbA1c değeri (ortalama 10,2) LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit değerleri normalden yüksek iken BUN, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve albumin değerleri normal aralıklardaydı.

Sonuç: Diyabetik nefropati DM' nin major komplikasyonudur ve mikroalbuminüri tip 2 DM' de nefropatinin en iyi göstergesidir. Proteinüriye yol açan patofizyolojik mekanizmaların aynı zamanda koroner hastalıklara da neden olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu hem nefropatinin hem de kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında ana rol oynamaktadır. Literatürde yapılan birçok çalışmada tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığında artış saptanmıştır. Ayrıca diyabetik nefropatisi olan hastalarda EYD kalınlığında ve kardiyovasküler hastalıklarda artış görülmüştür. Ancak çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hastalarda albuminüri ile EYD kalınlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, mikroalbuminüri, makroalbuminüri, nefropati, epikardial yağ dokusu, HbA1c

VI-ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN MICROALBUMINURIA AND EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE IN EARLY STAGE DIABETIC NEPHROPATHY

Objective: In patients with diabetes mellitus, the most common cause of morbidity and mortality is cardiovascular diseases (CVD). In recent years, epicardial adipose tissue (EAT) thickness is defined as a risk factor for CVD. The aim of this study is to investigate the relationship between microalbuminuria and EAT thickness in patients with early stage diabetic nephropathy.

Materials and Methods: Our study consisted of 98 type 2 diabetes mellitus patients who applied to Mustafa Kemal University Internal Medicine Outpatients Clinics. 32 of them had normoalbuminuria (proteinuria <30 mg / day), 37 had microalbuminuria (proteinuria 30-300 mg / day) and 29 had macroalbuminuria (proteinuria > 300 mg / day). The EAT thickness of the patients was measured by transthoracic echocardiography.

Results: %38 of patients were women and % 62 were men in this study. The average age of the patients was 55. The mean EAT thickness of the patients was 0,7 mm and the mean proteinuria was 628 mg / day. We found that the mean proteinuria was 11 mg/dl and the mean EAT thickness was 0,8 mm in the normoalbuminuria group, the mean proteinuria was 99 mg/day and the mean EAT thickness 0,68 mm in the microalbuminuria group, the mean proteinuria was 1118 mg/day and the mean EAT thickness 0,7 mm in the macroalbuminuria group. Blood sugar (mean 184 mg / dl), HbA1c value (mean 10,2), LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol and triglyceride were higher than normal range of values. Creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus and albumin were found to be in the normal range of values.

Conclusion: Diabetic nephropathy is the major complication of DM and microalbuminuria is the best indicator of nephropathy in type 2 DM. Pathophysiological mechanisms leading to proteinuria are also thought to cause coronary diseases. Endothelial dysfunction plays a major role in both nephropathy and cardiovascular complications. Many studies in the literature have found an increase in the EAT thickness in type 2 DM patients. In addition, patients with diabetic nephropathy have an increase in EAT thickness and cardiovascular disease. However, in our study, there was no relationship between albuminuria and EAT thickness in patients with diabetic nephropathy.

Key words: Diabetes, microalbuminuria, macroalbuminuria, nephropathy, epicardial fat tissue, HbA1c

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreas' ın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonununun mutlak/göreceli eksikliği ya da insülin hormonunun etkisindeki defekt (periferal dokularda insülin direnci) veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kan şeker yüksekliği ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır(1). DM, tüm ülkelerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-II) verilerine göre yetişkin toplumunda diyabet sıklığı %13.7 bulunmuştur (6).

Tüm DM 'li hastaların %5-10 'u tip 1 DM iken % 85-90' ı tip 2 DM' dir. Tip 2 DM genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Tip 2 DM' nin patogenezinde üç temel mekanizma rol oynar. Bunlar; göreceli insülin eksikliği ile olan pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti), insülin duyarlılığında azalma/insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretiminde artmadır (3,39,41).

Hiperglisemiye bağlı sık görülen semptomlar; sık idrara çıkma, ağız kuruluğu, çok su içme, polifaji veya iştahsızlık, gece idrara çıkma, halsizlik ve çabuk yorulmadır. DM komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar diye iki temel başlıkta toplanmaktadır. Akut komplikasyonları; hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durum ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise görme kaybına neden olabilen retinopati; son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati; ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler ve cinsel disfonksiyona yol açabilen otonom nöropati' dir (53,54).

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedendir. Diyabetik nefropatinin en erken bulgularından biri mikroalbuminüri' dir. Mikroalbuminüri; idrarla albumin atılımının 30-300 mg/gün (20-200 mg/dk) olması, makroalbuminüri >300 mg/gün olmasıdır (60,61).

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende bulunmakta olup çift tabakalı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard; dışta ve daha kalın olan fibröz tabaka ile içte ve daha ince olan seröz tabakadan oluşmaktadır. Seröz tabakanın iki yapraklı bir yapısı vardır; parietal yaprak denilen dış yaprak fibröz tabakanın iç yüzünü örtmekte olup çok sıkı tutunduğu için ayırmak güçtür. Visseral yaprak denilen iç yaprak ise miyokardı örter. Visseral yaprağın bir diğer adı epikard'tır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile miyokardın arasında kalan bölgedir (78). Epikardiyal yağ doku kalınlığının erkeklerde ortalama 7 mm, kadınlarda ortalama 6,3 mm saptanmıştır (79). Epikardiyal yağ dokusunun obezite, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonu mevcuttur (80,81).

Bu bilgiler doğrultusunda biz bu çalışmada erken evre diabetik nefropatisi olan hastalarda mikroalbuminüri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes mellitus (DM), pankreas'ın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun mutlak /göreceli eksikliği ya da insülin hormonunun etkisindeki defekt (periferal dokularda insülin direnci) veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kan şeker yüksekliği ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1).

Belirgin hiperglisemi belirtileri sık idrara çıkma, polidipsi, zayıflama, bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Büyüme bozukluğu ve bazı infeksiyonlara yatkınlık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Diyabetin akut komplikasyonları hayatı tehdit edici düzeyde olabilen ketoasidoz yahut nonketotik hiperozmolar komadır. Uzun dönem komplikasyonları ise görme kaybına yol açabilen retinopati; böbrek yetmezliğine gidebilen nefropati; ayak ülserleri, amptasyon ve Charcot eklemine yol açabilen periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona yol açan otonom nöropatiyi içerir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferal vasküler ve serebrovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonların yanı sıra HT, lipoprotein metabolizması anormallığı, periodontal hastalık diyabetli hastalarda sık görülür. Kan şekerinin erken evrede iyi regüle olması halinde koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi engellenebilir (2, 3, 4).

2.1.2.Epidemiyoloji

DM, yetişkin toplumda en sık görülen kronik metabolizma hastalığı olup gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı yaklaşık olarak %5-10'dur (8). Nüfustaki hızlı artış, sağlıksız ve aşırı beslenme, sedanter yaşam tarzı, obezitede artış, yaşlı nüfusun artması ve şehirleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (9).

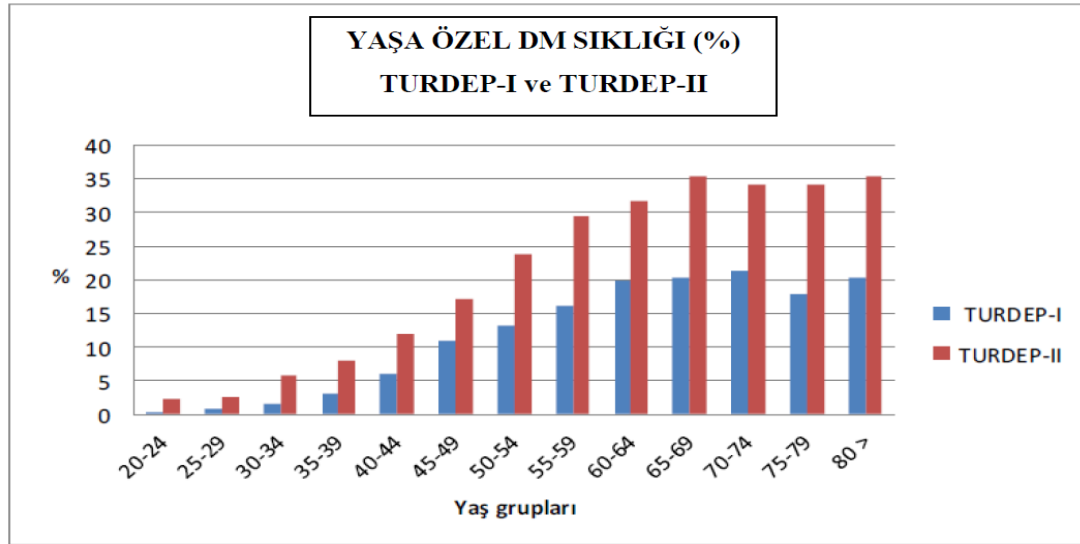
Son yirmi yılda dünyada DM prevalansı hızlı bir artış göstermekte olup gelecekte bu artışın devam edeceği öngörülmektedir. ABD’ de 1976-1994 yılları arasında DM prevalansı %8,9’ dan %12,3’ e, bozulmuş açlık glukozu prevalansı %6,5’ den %9,7’ ye yükseldiği bildirilmiştir. Tip 1 ve Tip 2 DM’ nin prevalansı tüm dünyada artmaktadır (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre 2007 yılı itibarı ile dünyada 220 milyon diyabetli yaşadığı ve herhangi bir tedbir alınmaz ise 2030 yılında, bu sayının iki katına çıkacağı bildirilmiştir (10).

Ulusal Diabet Federasyonu 2000 yılından beri üç yılda bir diyabet prevalans hesaplaması yapmaktadır. Ulusal Diabet Federasyonu’nun 2000 tarihinde yayınlamış olduğu raporda bildirilen rakamlara göre dünyada 171 milyon diyabetli hasta varken, bu rakamların 2003 tarihinde 194 milyon’ a, 2006 tarihinde 246 milyon’ a, 2010 tarihinde 285 milyon’ a, 2011 tarihinde 366 milyon’ a ulaşmıştır (11). Ulusal Diabet Federasyonu’ nun en son raporunda ise 2013 tarihinde tüm ülkelerde 380 milyon diyabetli hasta varken, bu sayının 2035 tarihinde 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (12).

Ülkemizde ilk kez prevalans çalışması 1997-1998 yıllarında yapılmıştır. Bu çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması Grubu (TURDEP) önderliğinde yapılmış olup çalışmaya ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalleden random olarak seçilmiş 20 yaşın üzerinde olan 24788 kişi alınmıştır ve TURDEP-1 sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (10). Bu sonuçlara dayanarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde 285 milyondan fazla tip 2 diyabetli ve 26 milyon civarında bozulmuş glukoz toleransı olan hastanın yaşadığı hesaplanmıştır. Ayrıca bu çalışma, ülkemizde bulunan diyabetli hastaların %32’ sinin hastalığının varlığından haberdar olmadıklarını ortaya koymuştur (10).

TURDEP-I çalışması ayrıca, ülkemizde yetişkin nüfusun %22’ sinde genel obezite (Vücut kütle indeksi: VKİ ≥ 30 kg/m²), %34’ ünde santral tipte obezite (bel çevresi kadınlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm) ve %31’ inde kan basıncı yüksekliği (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya düzenli antihipertansif ilaç kullanımı) bulunduğunu saptamıştır. HT hastalarının %45 ‘inin aynı diyabet hastaları gibi hastalığın varlığından haberdar olmadığı anlaşılmıştır (10).

TURDEP-II Çalışması Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 15 ilden 540 merkezden random olarak seçilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmıştır. Bu çalışma, 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntem ile aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II çalışmasına göre yetişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7' yi bulduğu tespit edilmiştir. Bozulmuş açlık glukoz prevalansı % 6.7 olarak hesaplanmıştır. TURDEP-I'in aksine kentsel bölgelerde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabet görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan biraz daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark yoktur (6).



Şekil-1 Yaşa Göre Tip-2 Dm Sıklığı

Diyabet' te mortalite; Ulusal Hastalık Yükü çalışması 2004 yılı sonuçlarına göre diyabet, Türkiye' de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8. sırada bulunmaktadır; cinsiyetlere göre ayrı ayrı bakıldığında ise erkeklerde 11. kadınlarda ise 7. sırada ölüm nedenidir. Aynı araştırmaya göre erkeklerde diyabet nedenli ölümler 2010 yılında 3982, 2020 yılında 4366, 2030 yılında ise 4868 olarak öngörülmüştür. Kadınlar için bu rakamlar 2010 yılında 6174, 2020 yılında 6902, 2030 yılında ise 8175 civarındadır (14).

2.1.3 Diabetes Mellitus Sınıflandırması

İlk diabet sınıflandırması 1979 tarihinde National Diabetes Data Group (NDDG) tarafınca yapılmış olup sistematik bir sınıflandırma olarak kabul görmemiştir ancak bugün kullanılmakta olan sınıflandırmanın temelini oluşturmuştur (15). Daha sonra NDGG tarafından geliştirilen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafınca 1980 yılında kabul edilip 1985 yılında modifiye edilen sınıflandırma kullanılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre diabeti insüline bağımlı=insülin dependent diabetes mellitus (IDDM, tip 1 diabet) ve insüline bağımlı olmayan=non-insülin dependent diabetes mellitus (NIDDM, tip 2 diabet) olmak üzere iki major gruba ayırmıştır. Halbuki tip 2 DM bir süre sonra insülin ile tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle bu tanımlama artık onaylanmamaktadır (3, 16, 18, 19, 20). Günümüzde kullanılmakta olan son sınıflandırma 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmıştır (21,22).

ADA Diabetes Mellitus'u 4 klinik sınıfa ayırmıştır (17).

1. Tip 1 DM (Mutlak insülin noksanlığına yol açan beta hücre destruksiyonuna bağlı)
2. Tip 2 DM (İnsülin rezistansının eşlik ettiği progresif insülin sekresyon defektine bağlı)
3. Diğer nedenlere Bağlı Spesifik DM Tipleri: genetik beta hücre disfonksiyonu, insülin etki mekanizmasındaki genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas bezi hastalıkları, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı ortaya çıkan DM tipleri
4. Gestasyonel DM (Hamilelik sırasında tanı konan ve genellikle doğum sonrası düzelme gösteren)

HEM ADA HEM TEMD TARAFINCA KABUL EDİLEN ETYOLOJİK DM SINIFLANDIRMASI (23,24)

1. Tip 1 Diyabet

Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre destruksiyonu mevcuttur.

A.İmmun Aracılı

B.İdiyopatik

2. Tip 2 Diyabet

İnsülin rezistansının eşlik ettiği progresif insülin sekresyon defekti mevcuttur.

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Hamilelik sırasında tanı konur ve genellikle doğum sonrası düzelir.

4. Diğer spesifik diyabet tipleri

A.hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- MODY 3 (Kromozom 12, HNF 1-ALFA)
- MODY2 (Kromozom 7, glükokinaz)
- MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 ALFA)
- MODY 4 (Kromozom 13, insülin promotör faktör-1)
- MODY 5 (Kromozom 17, HNF-1 BETA)
- MODY 6 (Kromozom 2, Neuro D1)
- MODY 7 (Kromozom 2, KLF11)
- MODY 8 (Kromozom 9, CELF)
- MODY 9 (Kromozom 7, PAX4)
- MODY 10 (Kromozom 11, INS)
- MODY 11 (Kromozom 8, BLK)
- Mitokondrial DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunizm
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi

- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- Beta-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- Alfa-İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti insülin-reseptör antikoları

- “Stiff-man” sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiriya
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly rectifying channel J11, INS: İnsülin

Bazı hastalara net bir şekilde tip 1 DM ya da tip 2 DM tanısı konulamaz. Klinik prezantasyon ve hastalığın gidişatı her iki DM tipinde de çok fazla farklılık gösterebilir. Mesala gestasyonel DM tanısı alan hastanın doğum sonrası da kan şekeri yüksek seyredebilir ve asıl tanısının tip 1 DM olduğu anlaşılabilir. Başka bir örnekte de yüksek doz steroid kullanım öyküsü nedeniyle DM gelişen bir hastada steroidin kesilmesi ile kan şekeri düzeyi normale gelip, tekrar eden pankreatit atakları sonrası yıllar sonra tekrar DM geliştirebilir. Bir diğer örnekte, tiazid diüretik kullanan bir hastada seneler sonra DM başlamasıdır. Tiazidlerin nadir olarak hiperglisemi yan etkisine bağlı bu hastada ilacın neden olduğu tip 2 DM mevcuttur. Burada asıl önemli olan diyabetin tipinin belirlenmesi değil, hipergliseminin patogenezinin anlaşılması ve etkin tedavinin verilebilmesidir (3, 23).

2.1.4 Diyabet Tipleri ve Etyopatogenez

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin selektif olarak destrüksiyona uğramalarıyla ortaya çıkan kronik, immün bir hastalıktır. Tüm DM 'li hastaların %5-10' unu oluşturur (3).

Tip 1 DM; insüline bağımlı diabet, çocukluk çağı başlayan DM yahut juvenil DM diye birçok farklı isimlendirme almıştır. Genellikle 30 yaştan önce başlar ve 3 farklı pik yapar. İlk pik okul öncesi ortalama 6 yaş civarı, 2.pik puberte çağı ortalama 13 yaş civarı ve 3.pik ise geç adolölan dönemi ortalama 20 yaş civarında görülür. Okul çağındaki pik sık geçirilen enfeksiyonlara ve puberte dönemi görülen pik ise gonadal ve büyüme hormonunun artışına ve ruhsal streslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Görülme sıklığı dünya çapındaki tüm diyabetli olguların yaklaşık %5-10' u kadardır (25, 26, 27).

Mutlak insülin noksanlığı olan tip 1 DM ADA' nın etyolojik sınıflandırmasına göre tip 1A (immün aracılı) ve tip 1B (idiyopatik) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Sırasıyla %90 ve %10 sıklığında görülür.

2.1.4.1.1 Tip 1 A Diyabet (immün aracılı)

Tip 1 A DM oluşumunda ana rol oynayan 3 faktör vardır;

- genetik faktörler

- otoimmunité
- çevresel faktörler

Genetik faktörler; insan lökosit antijenleri (HLA) tip 1 DM' de en temel genetik eğilim ve direnç mekanizmasını oluşturmaktadır. HLA' ları kodlayan gen bölgesi 6.kromozom kısa kolunda bulunmakta olup klas II bölgesinden HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP moleküllerine kaynaklık etmektedir. Tip 1 DM' li hastalarda HLA-DR ve HLA-DQ alt grupları ile ilişkiler tanımlanmıştır. Tip 1 DM' li hastaların yaklaşık %95' inde HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinden en az 1 tanesinin bulunduğu tespit edilmiştir. %55-60 oranında ise her ikisine birden taşır. DM' ye yatkınlık oluşturan diğer antijenler de HLA-DR1, DR8 ve DR16' dır. Buna karşılık HLA-DR11 ve HLA-DR15 antijenlerinin varlığı DM' ye karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (3, 28, 29).

Otoimmunité; genetik eğilim olan tip 1 DM' li bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle (enfeksiyonlar özellikle virüsler, toksinler, stres) immun sistem tetiklenir ve beta hücre yıkımı başlar. Beta hücre rezervi yaşamın ilk yıllarında normal iken progresif bir şekilde azalma gösterir. Hastalar beta hücrelerinin % 80' e yakını kaybedince semptom vermeye başlar. Ancak asemptomatik ve normoglisemik olan latent dönemde adacık hücrelerinin değişik bölgelerinden kaynaklanan antijenlere karşı gelişen otoantikolar kanda tespit edilebilir. Bilinen en eski otoantikor adacık hücre sitoplazmasına karşı gelişen ICA (islet cytoplasm antibody) 1974 yılında Bottazzo ve arkadaşları tarafından bulunmuştur ve tip 1 DM' li hastalarda %70-80 pozitif saptanır. Diğer tanımlanan otoantikolar anti-glutamik asit dekarboksilaz antikor (Anti-GAD), insülin otoantikor (IAA), anti tirozin fosfataz antikor (ICA-512 ya da IA-2A; insülinoma ile ilişkili otoantikolar), anti-fogrin antikor (IA-2 β ; insülinoma ile ilişkili 2 β otoantikor) ve yakın zamanda bulunmuş olup sadece klinik çalışma ya da araştırmalarda kullanılan çinko transporter antikorlarıdır (ZnT8A). Anti-GAD tanı anında %25-70 oranında pozitif'tir ve ICA antikorunun aksine uzun seneler pozitif kalır (3, 30, 31). İnsülin otoantikoları (IAA) % 30-40 'ında pozitif olup ICA ile birlikte bulunduğu DM için prediktif kabul edilir. Tip 1 DM 'ye Otoimmüntiroidit ve Çölyak hastalığı'nın sırasıyla %18 ve %1.7-10 oranında eşlik etmesi nedeniyle bu hastalıklar açısından yıllık tarama önerilir (32, 33, 34).

Çevresel faktörler; üzerinde durulan etkenler virüsler (kızamıkçık, influenza, coxakie B3/B4, kabakulak, CMV, polio vs.), kimyasal ajan ve toksinler (alloksan, streptozotosin, fare zehiri, nitrozaminler), eser element ve vitamin eksikliği (C ve E vitamini, krom, Mg, çinko, selenyum), gıda maddeleri ve ilaçlar (inek sütü, yüksek proteinli diyet, pentamidin), fiziksel ve ruhsal streştir.

2.1.4.1.2 Tip 1B Diyabet (idiopatik)

Tip 1 DM' nin bu sınıfında etiyoloji bilinmemektedir ancak kuvvetli ihtimal kalıtsal olduğudur. Beta hücre dekstrüksiyonu vardır fakat otoimmuniteye ait immünolojik delil yoktur ve HLA ile ilgisi yoktur. Büyük bir kısma Asya veya Afrika bölgelerinde görülür.

2.1.4.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun bozuk olması ve salınan insüline karşı periferik dokularda direnç gelişmesi ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM günümüzde görülme sıklığı, hayatı tehdit eden akut komplikasyonlar ve yüksek tedavi harcamaları ve işgücü kaybı ile sonuçlanan kronik komplikasyonları nedeniyle halen en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (3).

Genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar fakat fast-food atıştırma alışkanlığının ve sedanter yaşam tarzının artması sonucu obezitenin yaygınlaşması ile birlikte son 10-15 yılda çocukluk ve adöleson çağlarında tip 2 DM' de artış gözlenmiştir. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık %85-90' ını oluşturur (3, 39). Hastaların %80-90' ı obezdir. Obezite, diyabetin başlamasına veya takipte diyabetin daha da kötülesmesine neden olur. Genetik geçiş şekli tam olarak belirlenmemiş olmasına karşın poligenik (kompleks) geçiş düşünülmektedir (3, 40).

Tip 2 DM' nin patogeneğinde üç temel mekanizma rol oynar. Bunlar (41);

- Göreceli insülin eksikliği ile olan pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)
- İnsülin duyarlılığında azalma/insülin direnci
- Karaciğerde glukoz üretiminde artma

1-İnsülin salgılanmasında bozukluk;

- **Birinci faz insülin salgısında bozulma;** intravenöz (IV) glukoz verilmesini takiben ilk 10 dakika içinde hızlı bir insülin salınımı olur ve 2-4 dakika içinde pik yapar, 6.dakika içinde insülin salınımı yavaşlar. Buna erken (birinci) faz insülin salınımı denir. Tip 2 DM'li hastalarda birinci faz insülin cevabının düşük olduğu, geç dönemde ise yüksek düzeyde insülin salınımı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabının yokluğu, postprandial erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşikar hale gelmesinden önceki dönemde gözlenen reaktif hipogliseminin nedenidir (3, 43).
- **Pulsatil insülin salınımında bozulma;** sağlıklı kişilerde insülin salınımı gün içinde 5-15 dakikada bir olan pulsatil salınım gösterir. Günde 10-15 defa küçük amplitüdü insülin salınımı ve her yemeği takiben büyük amplitüdü insülin salınımı olur. Tip 2 DM erken döneminde küçük amplitüdü salınımlar kaybolurken büyük salınımlarında amplitüdüleri küçülür.Bu bulguların tip 2 DM patogenezi katkısı tam bilinmemektedir (3, 42).
- **Proinsülin salınımında anormallikler;** sağlıklı bireylerde insülin üretimi proinsülinin ayrılması ile olur. Rutin tetkikler ile ölçülen insülin değeri aslında sadece gerçek insülin değerlerini yansıtmaz. Bu değerlerin içinde insülin öncü maddeleri de bulunmaktadır. Sekrete edilen insülinin %10-15' i proinsülin şeklindedir. Normalde proinsülin ve proinsülinin türemiş benzeri peptitlerin plazmada ölçülen tüm insülin immünoreaktivitesine oranı %10-40 kadardır. Ancak oluşturdukları biyolojik aktivite tüm insülin aktivitesinin % 5' i kadardır. Tip 2 DM'li hastalarda proinsülin ve ilişkili diğer peptitlerin kandaki miktarı 2-4 kat kadar artmıştır. Tüm bu bulgular, tip 2 diyabette beta hücrelerinde proinsülinin insülin üretiminin bozulduğu ya da granüllerin olgunlaşması için yeterli zaman olmadığı için daha çok proinsülinin salgılandığı şeklinde yorumlanmaktadır ve tip 2 diyabet patofizyolojisinde henüz aydınlatılmamış bozukluklar olduğunun da bir göstergesidir (3, 44, 45).
- **İnkretinler;** Oral glukoz alımı intravenöz glukoz infüzyonuna göre çok daha fazla insülin salgılanmasına neden olmaktadır. Buna dayanarak tip 2 DM' nin

patofizyolojisinde gastrointestinal dokuların da rolü olduğu bir gösterilmiştir. Barsaklardan salgılanan inkretin hormonların neden olduğu bu etki 'inkretin etkisi' olarak adlandırılmıştır. İnkretin etkinin yaklaşık %99' u ikitemel hormona bağlıdır; glukagon benzeri polipeptid 1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GİP)' tir. GLP-1 ve GIP insülin sekresyonunu uyarırken glukagon salınımını baskılar. İlâveten beta hücrelerini yıkımdan korur. Distal ince bağırsaktaki L-hücrelerinden salgılanan GLP-1 ve daha proksimaldeki ince bağırsaktaki K-hücrelerinden salgılanan GİP düzeyleri diyabetik hastalarda düşüktür (3, 45, 46).

- **Glukotoksisite;** kronik hiperglisemi beta hücrelerinde erken ölüme yol açarak hem insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülin kullanımını azaltır. Bu etkiye glukotoksisite denir (3, 44, 47).
- **Lipotoksisite;** Son yıllarda yağ hücresinin de tip 2 diyabet patogenezinde kritik rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda tip 2 DM' de yağ metabolizmasının bozulduğu ve yağ dağılımının değiştiği gösterilmiştir. Serbest yağ asitlerinin ve özellikle postprandial trigliserit yüksekliğinin beta hücresi üzerine toksik etkili olup insülin sekresyonunu bozmakta olup bu durum lipotoksisite olarak da adlandırılmaktadır (3, 44, 47).

2-İnsülin dirençi (IR); eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Buna bağlı olarak insülin glukozu hücre içine sokamaz ve kan şeker değeri yükselir, bu da insülin salınımını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik IR'nin en önemli tablosunu oluşturur. Sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'li hastalarda % 60-75 oranında İR görülür. IR etyopatogenezinde;

- Preresptör düzeyinde IR; İnsülin genindeki mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri vardır veya proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz.
- Reseptör düzeyinde IR; Reseptör afinitesini bozan mutasyonlar ya da reseptör sayısının azalması sonucu oluşur.
- Postreseptör düzeyinde IR; İnsülin reseptör tirozinkinaz aktivitesinin azalması, İnsülin reseptör sinyal iletimindeki anomaliler, Glukoz fosforilasyonunda ve transportunda azalma gibi defektlere bağlı oluşur.

İnsülin direnci puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, tip 2 diyabet, obezite, esansiyel HT, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) birliktelik gösterir.

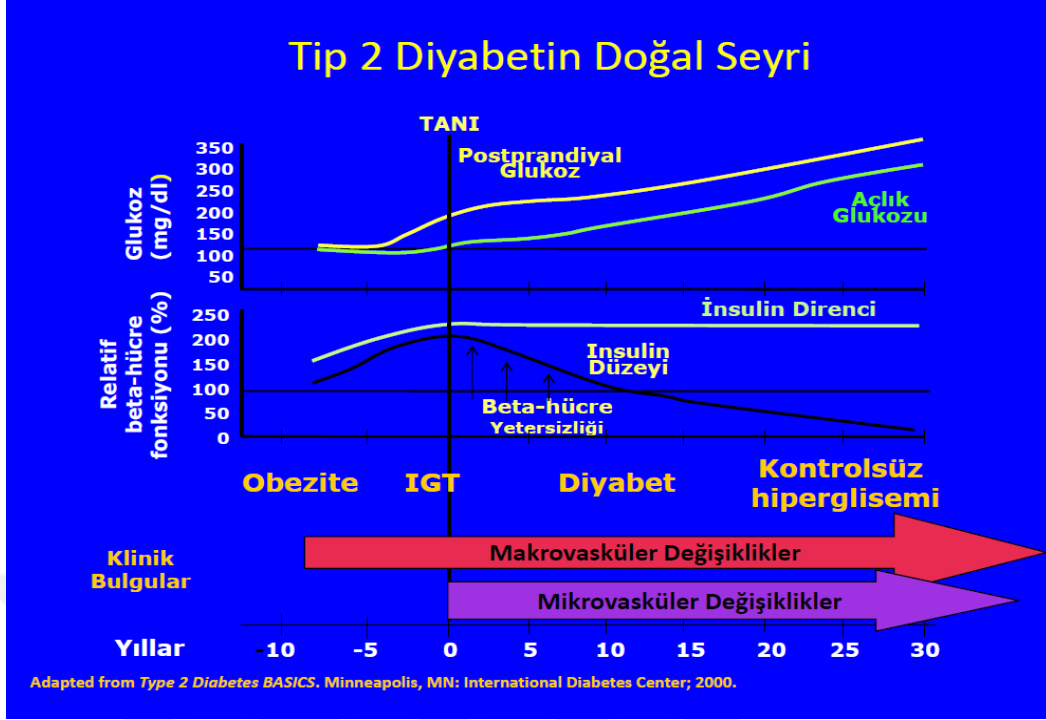
İnsülin direnci gelişiminin 4 dönemi vardır;

- Preklinik diyabetik dönem (Normoglisemik hiperinsülinemi)
- Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik)
- Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik)
- Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik) (3, 48, 49)

İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından 1985 yılında bulunan HOMA testi ile ölçülür.

$$\text{HOMA} = \text{Açlık İnsülin} \times \text{açlık plazma glukozu} / 405$$

3-Karaciğer glukoz üretiminde artma; karaciğer sağlıklı bireylerde gecelik açlığı takiben dakikada 2 mg/kg glukoz üretir. Tip 2 DM'li hastalarda bu değer 2,5 mg/kg kadardır. Bazal karaciğer glukoz üretimi arttığı için açlık kan şeker değeri de artar. Karaciğerden glukozun aşırı üretimi sonucu açlık plazma insülin düzeylerindedeki 2,5-3 kat artış olur ve bu da karaciğer glukoz üretimi üzerindeki insülin etkisini azaltarak insülin direncini ağırlaştırır. Karaciğerde artmış glukoz üretiminde temel mekanizma artmış glukoneogeneze bağlıdır. Hepatik insülin direnci dışında karaciğerde glukoz üretimini arttıran birçok etken vardır; artmış glukagon seviyeleri ve karaciğerin glukagona duyarlılığında artış, glukoneogenezin hız kısıtlayıcı enzimi olan fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve piruvat karboksilaz ekspresyonu ve aktivitesinde artışa yol açan lipotoksisite, karaciğerden glukoz kaçığına neden olan işlevin hız kısıtlayıcı basamağında görev yapan glukoz-6-fosfataz enziminde ekspresyon ve aktivite artışına yol açan glukotoksisitedir (44).



Şekil-2 Tip 2 DM Doğal Seyri

TİP 2 DM'DE GENETİK; güçlü genetik yatkınlık olup geçişin genetik yönüyle ilgili fazla bilgi yoktur. Glukoz ve insülin metabolizmasının değişik basamaklarında saptanan birçok mutasyon olmasına rağmen bunların hiçbiri tüm tip 2 DM' liler de sabit bulunmamaktadır. Monozigotik ikizlerde hastalık konkordansı %70 iken, dizigotik ikizlerde %20-30' dur. Anne veya babadan birinde tip 2 DM olan kişilerde hastalık gelişme riski 3,5 kat artarken, her iki ebeveynin tip 2 DM olan kişilerde ise hastalık riski 6 kat artmıştır. Kardeşinde tip 2 DM olan kişilerde hastalık riski normal popülasyona göre yaklaşık olarak 3 kat artmaktadır (3, 50).

2.1.4.3 Diğer Spesifik DM Tipleri

Spesifik nedenlere bağlı DM tipleri nadir görülen tipler olup toplam DM hastalarının %1' inden azını kapsar. Maturity onset diabetes of the young (MODY) ve latent autoimmune diabetes in adults (LADA-Yetişkin geç otoimmün diyabeti) diye bilinmektedir. LADA için tanı kriterleri; Hastanın otuz yaş ve üzeri olması, adacık otoantikor pozitifliği (sıklıkla GADA) ve ilk 6 ay insülin ihtiyacının olmamasıdır. Hastalar genellikle obez değildir. C-peptid düzeyi düşüktür ve

ketoasidoza eğilim vardır. Hastalar fenotip olarak tip 2 DM, otoantikör varlığı ile de tip 1 DM özelliği taşır. Bu nedenle tip 1,5 diyabet /antikör pozitif tip 2 DM/latent onsets tip 1 DM diye de adlandırılır (76).

MODY; Beta hücre fonksiyonlarındaki defekte ile ilişkili olup bozulmuş insülin salınımı ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtım gösterir ve farklı kromozomlar üzerinde anormallik vardır. Başlangıç yaşı genellikle 30'un altındadır. Hafif-orta düzeyde hiperglisemi vardır. Aile öyküsü mevcut olup 2 veya daha fazla kuşakta DM vardır. İnsülin ihtiyacı genellikle yoktur ya da yok denecek kadar azdır. Adacık otoantikörleri negatiftir.

2.1.4.4 Gestasyonel DM

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM); ilk defa gebelikte başlayan veya gebelikte fark edilen kan şekeri yüksekliği ile giden karbonhidrat intoleransıdır (35). GDM etyopatogenezi tam aydınlatılmamış olmakla beraber gebelikte düzeyleri artan insan plasental laktojeni (HPL), büyüme hormonu (GH), kortizol, progesteron ve prolaktin suçlanmaktadır. Bu hormonlardaki artış insülin direncine neden olur ve insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler ve gebeliğin diabetojenik etkilerinden sorumludurlar. GDM görülme sıklığı net olarak bilinmemekle beraber literatürde sonuçlar toplumlar arası farklılık göstermektedir ve bu oran %1-14 arasında bildirilmektedir. Ülkemizde değişik yörelerde yapılan çalışmalara göre bu rakam %3-8 arasında değişmektedir. GDM doğum sonrası düzeldi fakat bir sonraki gebelikte tekrar etme riski yüksektir. Çeşitli yayınlarda GDM'li gebelerin %20-50'inde yaşamın ileri dönemlerinde tip 2 DM geliştiği gösterilmiştir (36, 37). 25 yaş ve üzeri olmak, vücut kitle indeksinin (VKI) >30 kg/m² olduğu hastalar, daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü, daha önce 4500 gram'ın üzerinde doğum öyküsü, sebebi bilinmeyen fetus kaybı, ilk prenatal vizitte glukozüri varlığı, önceki gebelikte GDM varlığı, birinci derece akrabalarında DM hikayesi, DM gelişimi açısından yüksek riskli bir ırktan (Orta Doğu, Karayipliler, Güney Asya) olmak GDM gelişimi için yüksek riskli durumlardır (36, 37, 38).

2.1.5 Prediyabet

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediabetik dönem' olarak adlandırılır. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar:

- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT): açlık kan şekeri(AKŞ): 100-125 mg/dl ve 2.saat kan şekeri(KŞ) <140 mg/dl
- Bozulmuş açlık glukozu (BAG): AKŞ <100 mg/dl ve 2.saat KŞ:140-199 mg/dl
- Kombine BGT ve BAG: 100-125 mg/dl hem de 2.saat KŞ:140-199 mg/dl

Prediabet, ileride diyabet gelişme ihtimalinin yüksek olduğunun bir göstergesi olup aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur. Literatürde yapılan çalışmalara göre yılda %5-10 prediabetik hastada diabet geliştiği gösterilmiştir. İzole BGT için yıllık DM insidansı %4-6,izole BAG için %6-9 ve kombine BGT ve BAG için %15-19 olarak belirtilmiştir. Ömür boyu izlenen prediyabetli hastaların hemen hemen %70' i hayatlarının ileriki dönemlerinde DM hastası olmaktadır (51).

Prediabet Risk Faktörleri (5)

- Aile öyküsü (1.derece ve 2.derece akrabalar)
- Kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü
- Aşırı kilo (vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/m²)
- Sedanter yaşam şekli
- HT
- Trigliserit yüksekliği (>250 mg/dl) ve/veya HDL kolesterol düşüklüğü (<35 mg/dl)
- Daha önceden tespit edilmiş BGT veya BAG
- Gestasyonel diabet öyküsü
- 4 kg ve üzerinde bebek doğurma
- Polikistik over sendromu (PKS), akantozis nigrigans
- 45 yaş üstü bireyler

2.1.6 DM'de Semptomlar

Klasik semptomlar

- Sık idrara çıkma
- Ağız kuruluğu
- Çok su içme
- Polifaji veya iştahsızlık
- Gece idrara çıkma
- Halsizlik, çabuk yorulma

Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı enfeksiyonlar
- Tekrarlayan fungal enfeksiyonlar
- Kaşıntı

2.1.7 DM' de Tanı

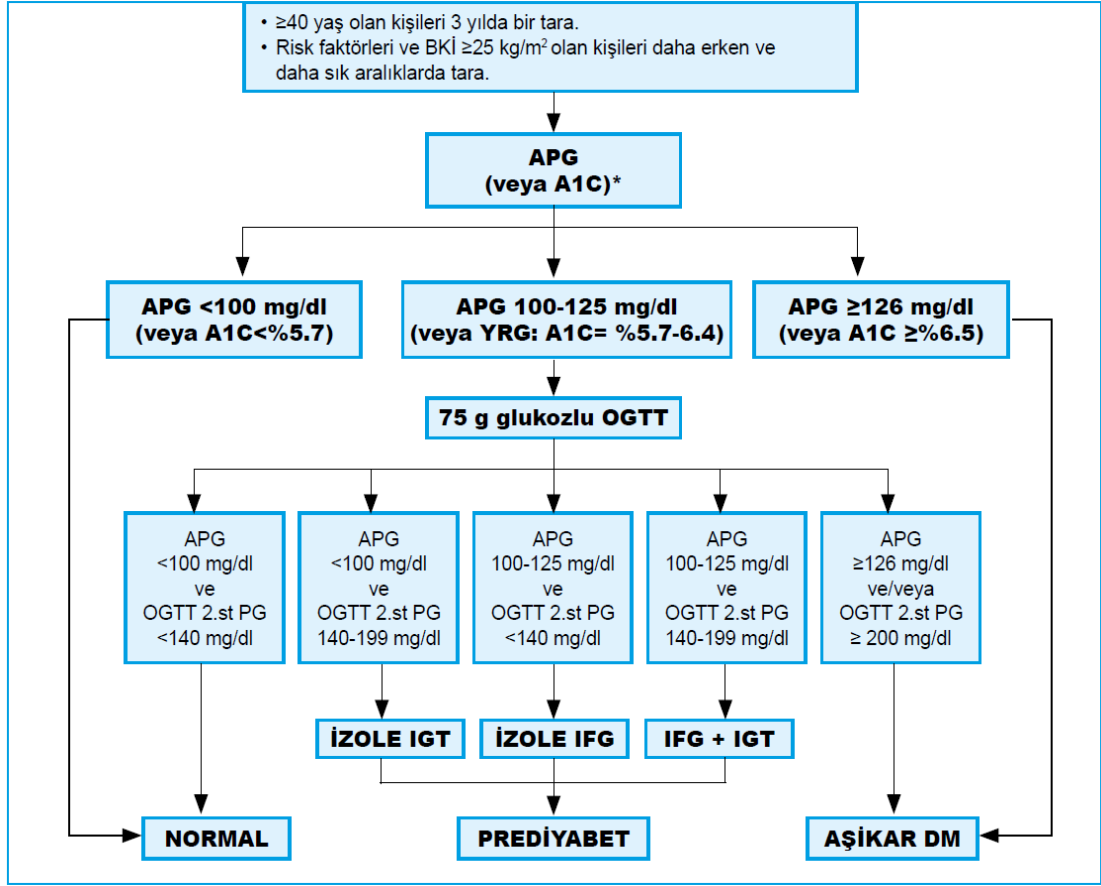
Diyabet tanısı, klasik semptomlar ve komplikasyonlar varlığında kolaylıkla konulabilir. Ancak önemli olan hastanın komplikasyonlar gelişmeden önce tanı konmasıdır. Bunun için herhangi bir risk faktörü olmayan ve VKİ normal olan 40 yaş üstü yetişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişiler ve diyabet açısından risk faktörü olanlar diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir. Tarama sonucu DM saptanmasa da 3 yılda bir testlerin tekrarlanması gerekmektedir.

DM tanısı; AKŞ, 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ile konur. DM tanısı aşağıda belirtilen 4 kriterden en az birinin varlığı ile konulur (52).

1. AKŞ ölçümü: En az 8 saatlik açlığı takiben kan şekeri düzeyinin ölçülmesi günümüzde en fazla kabul gören, en sık kullanılan ve pahalı olmayan yöntemdir. AKŞ düzeyi 126 mg/dl veya üzerinde ise DM tanısı konulur.
2. OGTT: 75 gr glukozlu sıvı içirildikten sonra 2.saat glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde ise DM tanısı konulur.

3. Rasgele KŞ ölçümü: Diyabet semptomları ile beraber herhangi bir zamanda ölçülen KŞ düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde ise DM tanısı konulur.
4. HbA1c: Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c' nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tanı testi olarak kullanılabilmesi için Amerika Birleşik Devletleri' nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Buna göre HbA1c % 6,5 ve üzeri olması durumunda DM tanısı konulur.

Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı yahut farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (52).



Şekil-3 Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama (52)

BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Glikozillenmiş HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.stPG: OGTT’de 2.saat plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus

Diyabetik hastalar periyodik olarak izlenmeli ve rutin laboratuvar testleri istenmelidir. Takipte bakılacak tetkikler ile bakılma sıklığı aşağıdaki gibidir (52):

- A1C: 3-6 ayda bir bakılmalıdır.
- Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL/LDL kolesterol, trigliserid): Yılda bir bakılmalıdır.
- Mikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanı anında ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir.
- Serum kreatinin: Erişkinde yılda bir bakılmalıdır.

- TSH (tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır)
- EKG: Her yıl çekilmelidir.
- İdrar incelemesi (keton, protein, sediment): Her vizite bakılmalıdır.
- Özellikle metformin kullanan ve pernisiyöz anemi şüphesi olan hastalarda gerektiğinde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir.

2.1.8 DM Komplikasyonları

DM komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar diye iki temel başlıkta toplanmaktadır. Bu komplikasyonlar ciddi mortalite ve morbidite artışına yol açmakta olup insan ömrünü ortalama 1/3 oranında kısalmasına neden olmaktadır (53).

2.1.8.1DM'nin Akut Komplikasyonları (53, 54)

- **Hipoglisemi;** KŞ 60 mg/dl altına olmasıdır. Diyabetin en sık karşılaşılan akut komplikasyonudur. Hipoglisemi soğuk terleme, titreme, bulantı, çarpıntı, acıkma hissi, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, konuşma bozukluğu ve konfüzyon gibi klinik belirtilerle karşımıza çıkar. Genellikle KŞ düzeyinin normale gelmesi ile semptomlar düzelir, çok nadir olarak uzamış ciddi hipoglisemi vakalarında kalıcı beyin hasarı görülebilir. Diyabetik hastalarda hipogliseminin en önemli nedenleri insülin salgılatıcı oral antidiyabetik kullanımı, insülin dozunun fazla alınması ve yetersiz beslenmedir.
- **Diabetik ketoasidoz (DKA);** İnsülin ve insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması ve buna bağlı gelişen hiperglisemi sonucu kanda ve idrarda keton yüksekliği ile seyreden tablodur. DKA karakteristik olarak tip 1 DM ile ilişkilidir ve hastalar genellikle tanı anında DKA ile başvurular ancak, enfeksiyon, travma, kardiyovasküler aciller gibi ciddi stres bulunan durumlarda tip 2 DM hastalarında da gözlenebilir. Başvuru esnasında genellikle KŞ >250 mg/dl, Ph<7.3 serum bikarbonat <15 mEq/l, orta/ağır derecede ketonüri ve ketoenemi vardır.Poliüri,polidipsi, güçsüzlük, halsizlik, bulantı, iştahsızlık ve karın ağrısı gibi belirtilerle karşımıza çıkar.

- **Hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD):** HHD ile DKA oluşum mekanizması hemen hemen aynı olmakla birlikte, HHD’de dehidratasyon ön plandadır ve çok az var olan insülin keton oluşumunu engeller. HHD ileri derecede hiperglisemi (genelde >600 mg/dL), hiperozmolarite, bilinç bulanıklığı veya kaybı ile karakterizedir. Olguların büyük çoğunluğu ileri yaşta diyabetik oldukları önceden bilinen hastalar olmakla birlikte, diyabetin ilk belirtisi olarak da HHD görülebilir.
- **Laktik asidoz;** diyabete eşlik eden ciddi kronik hastalık varlığında görülen, dokulardaki oksijen dağılımı ve kullanımındaki yetersizlikten kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz türüdür. Metformin kullanan yaşlı diyabetik hastalarda özellikle karaciğer ve böbrek yetersizliği veya ağır hipoksi durumlarında nadir olarak görülebilen bir komplikasyondur.

2.1.8.2 DM’nin Kronik Komplikasyonları

Diyabete bağlı kronik komplikasyonlar tip 1 DM’ de tanıdan 10-20 yıl sonra, tip 2 DM’ de tanı sırasında veya tanıdan bir süre sonra ortaya çıkabilmektedir. Yapılan iki önemli çalışma ile DM hastalarında kronik komplikasyonları önlemenin ya da geçiktirmenin temel şartı iyi glisemik kontrol olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışması ile İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)’ dir.

DCCT çalışması Amerika’da Tip 1 DM hastaları ile yapılan çok merkezli bir çalışmadır. 1983-1993 yılları arasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi uygulanan iki gruptan oluşan 1441 DM hastası ortalama olarak 6.5 yıl izlenmiştir. Çalışma sonuçları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta diyabet kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak; retinopatide %34-76, nöropatide %60 ve nefropatide % 35-56 oranında bir azalmanın olduğunu göstermiştir. DCCT çalışması Tip 1 DM’de diyabet kontrolü ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamıştır (55).

UKPDS çalışması ise Tip 2 DM hastaları ile yapılan bir çalışmadır. İngiltere, İskoçya ve Kuzey İrlanda’daki 23 merkezde 5100 DM hastası izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. UKPDS çalışmasında da diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma

olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı saptanmıştır. HbA1c'deki %1' lik azalmaya karşılık mikrovasküler komplikasyonların %37, miyokard infarktüsünün%14, diyabete bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı saptanmıştır (56).

DM'nin kronik komplikasyonları 3 temel başlık altında toplanır.

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nöropati
- Diyabetik Nefropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Aterosklerotik kalp hastalıkları
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalıklar

C. Diğer komplikasyonlar

- Deri, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, Alzheimer), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar

2.1.8.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diabetik Retinopati (DR): Diyabetin en sık komplikasyonu olup dünya genelinde körlüğün önde gelen nedenidir. DM'nin bu komplikasyonu retinadaki küçük damarların uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak tahrip olması sonucu gelişir (53-54).

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması'nın (WESDR) sonuçlarına göre; DR prevalansı hastalığın süresi ilerledikçe tip 1 ve tip 2 DM' li hastalarda giderek artmaktadır. Tip 1 DM hastalarında teşhisten sonraki 3-5 yıl içinde DR başlamakta, 15 ila 20 yıl sonra hemen hemen tüm hastalarda DR görülmektedir. Tip 2 DM hastalarının bazılarında tanı anında DR mevcut iken 20 yıl sonra DR insidansı %50- 80 düzeylerine ulaşmaktadır (53, 54).

Günümüzde kullanılan sınıflandırma 2003 yılında oluşturulan 'Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Ağırlığı Ölçeği'dir. Buna göre (57);

1-Diyabetik retinopati yok

2-Hafif dereceli Nonproliferatif DR: Sadece mikroanevrizmalar vardır

3-Orta dereceli Nonproliferatif DR: Mikroanevrizmalar, yumuşak eksüdalar, hemorajiler, venöz boncuklanma, intraretinal mikroanjiyopatiler vardır. Ağır Nonproliferatif DR bulguları görülmemektedir.

4-Ağır Dereceli Nonproliferatif DR: Aşağıdaki bulgulardan herhangi biri vardır

- Dört kadranda 20' den fazla intraretinal hemoraji
- ≥ 2 kadranda venöz boncuklanma
- ≥ 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler
- Proliferatif DR bulguları olmaması

5-Proliferatif DR: Aşağıdaki bulgulardan biri veya daha fazlası olması

- Neovaskülarizasyon
- Vitre içi kanama
- Preretinal kanama

Retinopati taramasına tip 1 DM' de tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 DM' de ise tanı anında göz dibi değerlendirmesi ile başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.

DİYABETİK NÖROPATİ (DNP): DM' nin, proksimal ya da distal sinirlerde ve duyu, motor veya otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Diyabetik nöropati farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişik derecelerde etkilenmesi sonucu geliştiğinden oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. DNP prevalansı değerlendirilen populasyon ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle beraber %60-70 arasındadır. En sık görülen semptomlar ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlüktür (53, 54).

DNP tanısı nöropatiye yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Elektronöromiyografi (EMG) DM için spesifik sonuç vermez ancak nöropatinin varlığı, derecesi ve takipte işe yarar.

DNP tipleri (58):

1. Distal simetrik nöropati
2. Atipik nöropatiler
 - Ağrılı diyabetik nöropati

- Diyabetik otonomik nöropati (kardiyak, periferik, gastrointestinal, genitoüriner)
3. Bozulmuş glikoz toleransı ve metabolik sendromla ilişkili nöropati
 4. Akut diyabetik nöropatiler
 - Tedaviyle ilişkili nöropati (insülin nöriti)
 - Diyabetik nöropatik kaşeksi
 - Diyabetik amyotrofi (diyabetik lumbosakral radikulopleksus nöropati)
 - Kronik inflamatuvar demyelinizan poliradikulonöropati
 5. Fokal diyabetik nöropatiler
 - Diyabetik mononöropati (kraniyal, trunkal, periferik)
 - Mononöropati multipleks

DİYABETİK NEFROPATİ (DN): DM'nin en ciddi ve bakım maliyetini en fazla yükselten komplikasyonu olup son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedendir. Ayrıca renal replasman tedavisi başlanan 1/3 hastada etyolojik neden diyabetik nefropatidir. Tip 1 DM' de hastalık süresi 15-20 yıl olduğunda %20-30 oranında nefropati ve %4-17 oranında SDBY görülmekte iken bu oranlar tip 2 DM için tanıdan 10 yıl sonra %25 oranında nefropati ve %15 oranında SDBY' dir (60, 61).

DN gelişimi ile birlikte mortalite ve morbiditede önemli bir artış gözlenmekte olup DN hastalarının %10-20 kadarı böbrek yetmezliğine bağlı kaybedilir. Ayrıca DN ile beraber KVH da artış gözlenir. Tip 1 DM' de DN varlığında KVH bağlı mortalite 30-40 kat artmaktadır. Tip 2 DM hastalarında UKPDS verilerine göre yıllık ölüm hızı; DN olmayanlarda %1.4, mikroalbuminüri evresinde %3, makroalbuminüri evresinde %4.6, kreatin düzeyinde artış olanlarda %18.9, artmış kreatin düzeyi ile birlikte renal replasman tedavisi alanlarda %19.2' dir (60, 61).

DN' nin risk faktörleri (56, 60, 61):

1. HT: HT' si olan diyabetli hastalarda mikroalbuminüri prevalansı %24 iken normotansif olan hastalarda %14' tür. Bu da bize DN gelişimde HT önemli bir etken olduğunu göstermektedir. UKPDS verilerine göre sıkı kan basıncı

kontrolünün sıkı olmayan kontrole göre mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı saptanmıştır.

2. Hiperglisemi: Literatürde yapılmış birçok çalışmaya göre sıkı glisemik kontrolün böbrek fksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. UKPDS sonuçlarına göre yoğun tedavi alan grubun konvansiyonel tedavi grubuna göre mikroalbuminüri gelişme riski %11, makroalbuminüriye ilerleme riski %3.5 azalmıştır. Ayrıca HbA1c'de %1' lik her düşüş mikroanjyopatik komplikasyonlarda % 37 azalma sağladığı görülmüştür.
3. Sigara: NP başlaması ve ilerlemesinde ana rol oynar. Renal yetmezliği olup sigara içen diyabetiklerde içmeyenlere göre 2 kat daha fazla NP gelişmektedir.
4. Dislipidemi: Kolesterol yüksekliğinin yüksek düzeyde mikroalbuminüri insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).
5. Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre DN gelişme riski daha yüksektir. Tip 1 DM'de erkek/kadın oranı 1.7/1 tip 2 DM'de 5/1' dir.
6. Genetik: Hem tip 1 DM hem tip 2 DM 'de DN gelişiminde genetik yatkınlığın rol oynağı gösterilmiş olup kesin ilişkili genler saptanamamıştır. Başka çalışmalar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genotipi risk faktörü olarak saptanmış ve bu gendeki delesyon varyantları bakımından homozigot olanlarda DN daha hızlı seyrettiğı gösterilmiştir (62).

DN' de tarama ve tanı: Tip 1 DM hastalarında DN taraması için mikroalbuminüri düzeyi tanıyı takiben 5.yıl başlayarak her yıl bakılmalıdır. Tip 2 DM' de ise nefropati taraması, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır. DN' nin en erken bulgularından biri mikroalbuminüri olduğundan taramada ilk yapılacak idrarla albumin atılımına bakmaktır. Klinik pratikte spot idrarda albumin/kreatinin oranına bakılması önerilmektedir ve mümkünse sabah ilk idrar tercih edilmelidir, çünkü 24 saatlik protein atılımı ile en iyi korelasyonu gösterir. Albumin atılımı günden güne farklılık gösterdiğinden 3-6 ay içinde 3 kez ölçüm yapılması ve bu ölçümlerin ikisinde mikroalbumin varlığı ile tanı konulması önerilmektedir. İdrarda albumin atılımını arttıracak durumlarda (hematüri, akut sistemik hastalıklar ve ateş, ağır fiziksel aktivite, zayıf glisemik kontrol, kontrol edilmemiş arteriyel HT ve

dekompanze kalp yetmezliği) tarama yapılmamalıdır (63). Tarama testleri pozitif saptandığında 24 saatlik idrar bakılması Őimdiye kadar altın standart olarak değerlendirilmekte iken son yıllarda yapılan çalışmalar sabah alınan spot idrar örneklerinde de bu ölçümlerin yapılabileceğini göstermektedir. 24 saatlik idrar toplama, zamanlama ve miktar hatalarına bağlı olarak yanlıŐlıklara neden olabilmektedir. Mikroalbuminüri; idrarla albumin atılımının 30-300 mg/gün (20-200 mg/dk) olması, makroalbuminüri; >300 mg/gün olmasıdır.

DN taramasında böbrek fonksiyonunu gösteren en iyi indeks olan GFR, rutin olarak hesaplanmalıdır. GFR, Cockcroft-Gault formülü veya Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ile hesaplanabilir. Son dönem çalışmalarda DM' de kronik böbrek hastalığı tanı ve evrelemede MDRD formülünün Cockcroft-Gault formülüne göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (64). Böbrek hasarı GFR sonuçlarına göre 5 evrede sınıflandırılır;

- 1.evre; GFR ≥ 90 ise normal/artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
- 2.evre; GFR 60-89 ise hafif derecede azalmıŐ GFR ile birlikte böbrek hasarı
- 3.evre; GFR 30-59 ise orta derecede azalmıŐ GFR ile birlikte böbrek hasarı
- 4.evre; 15-29 ise ileri derecede azalmıŐ GFR ile birlikte böbrek hasarı
- 5.evre; GFR <15 veya diyaliz tedavisi alıyor ise SDBY

DN'de klinik ve patolojik diye iki önemli sınıflandırma mevcuttur.

DN patolojik sınıflandırma (65):

- **Sınıf 1:** İzole glomerüler bazal membran kalınlaŐması vardır.
- **Sınıf 2:** Hafif (IIA) veya ciddi (IIB) mezangial geniŐleme vardır.
- **Sınıf 3:** En az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) vardır ve glomerüloskleroz %50' inin altındadır.
- **Sınıf 4:** İleri diyabetik glomerüloskleroz vardır ve %50' nin üzerindedir.

DN klinik sınıflandırma- Mogensen sınıflandırması (66):

- **Evre 1:** Renal hiperfiltrasyon ve hipertrofi dönemi; GFR %20-40 (GFR>135ml/dk) oranında artmıŐtir ve böbreklerin hipertrofik olduğu

ultrason (USG) ile gösterilebilir. DN' nin en erken bulgusu olup iyi bir glisemik kontrol ile GFR değeri normal aralıklara gerileyebilir.

- **Evre 2:** Normoalbuminürik-sessiz dönem; hiperfiltrasyonun devam ettiği ancak HT ve albuminürinin normal olduğu evredir. Başlangıçta GFR yüksekliği devam ederken zaman içinde yavaşça azalıp normale döner. Herhangi bir klinik bulgu yoktur ve 10-15 yıl kadar sürer.
- **Evre 3:** Mikroalbuminürik dönem; sürekli mikroalbuminüri vardır. İdrarda albumin atılım hızı dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dir. GFR yüksek/normal olabilmekle beraber nadir olarak düşme de gözlenebilir. DM tanısından 6-15 yıl sonra başlar ve 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması ve antihipertansif ilaçlar (özellikle ace-inhibitörleri) klinik nefropatiye ilerleyişi geciktirebilir.
- **Evre 4:** Makroalbuminürik-aşık nefropati dönemi; idrarda albumin atılım hızı dakikada ≥ 200 µg/dk veya 24 saatte ≥ 300 mg/gün'dür. GFR ayda ortalama 1ml/dk azalırken proteinüri yılda %15-40 artar. Hemen hemen hastaların tamamında HT vardır. Antihipertansif ilaçlar ile GFR' deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve üremi gelişim süreci geciktirilebilir.
- **Evre 5:** Son dönem böbrek yetmezliği; ciddi HT, üre, kreatinin yüksekliği, üremi, sıvı retansiyonu, ödem mevcuttur. Tedaviye yönelik olarak hemodiyaliz önerilebilir.

Mikroalbuminüri saptanan hastalarda kardiyovasküler sistem muayenesi dikkatli yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda KVH riski artmıştır. Zand Parsa ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada tip 2 DM hastalarında koroner arter stenozu ve mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (82).

Guo ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada ise mikroalbuminüri; tip 2 DM hastalarında KVH için risk faktörüdür ve koroner ateroskleroz ile güçlü pozitif korelasyon mevcuttur (83). Sjoblom ve ark. yaptığı çalışmada GFR' de azalma olmaksızın idrar albumin atılım seviyesi tip 2 DM'li hastalarda arterial sertlik, sol ventrikül kitlesi ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (84).

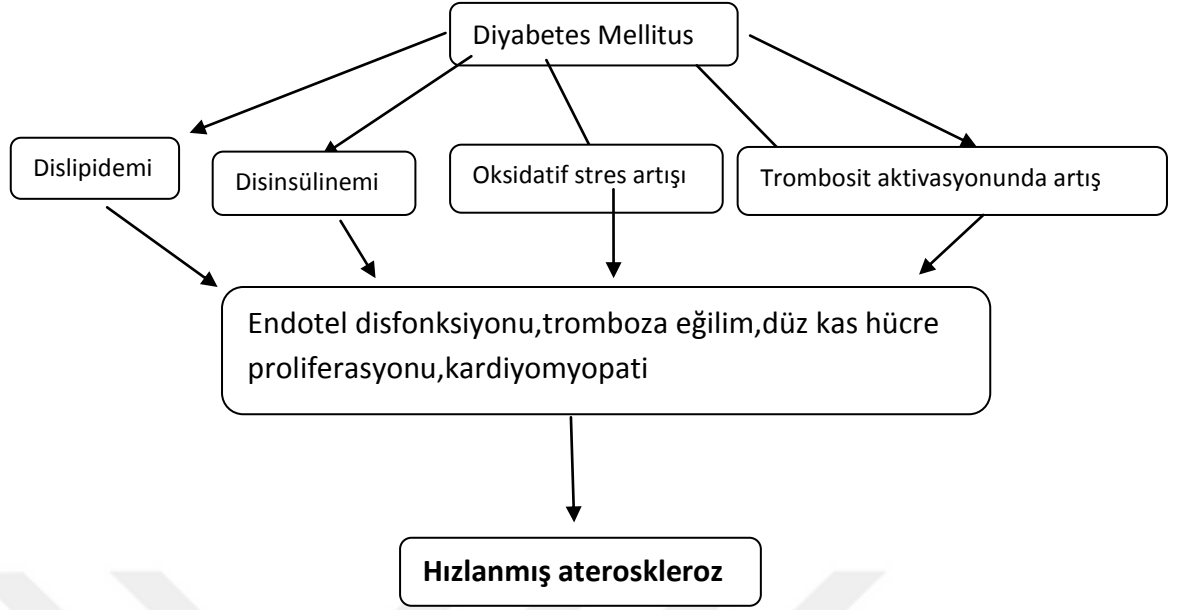
DN tedavisinde ana yaklaşım kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve düşük proteinli diyet' tir. Kan basıncını kontrol etmek amacıyla öncelikle ACE inhibitörleri ve ARB' ler tercih edilmelidir. Bu ilaçların antihipertansif etkilerinin yanında

antiproteinürik etkileri de mevcuttur. Persson ve ark. çalışmasına göre normoalbuminürik olan tip 2 DM hastalarına ACE inhibitörü ya da ARB' nin erken başlanması mikroubünüri gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (85).

2.1.8.2 MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

KARDİOVASKÜLER HASTALIK: DM' li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve diyabetin en sık görülen kronik makrovasküler komplikasyonudur. DM koroner arter hastalığı ve inme riskini 2-4 kat artırır. Ayrıca yapılan çalışmalarda bilinen KVH' sı olmayan DM'li hastalarda miyokard infarktüsü gelişme riski, daha önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olan ancak diyabeti olmayan hastalardakine eşit olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler diyabeti KVH' lar için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektense, KVH' ya eşdeğeri olarak kabul edilmesini açıklamaktadır (67).

DM' nin KVH oluşumundaki temel patoloji hızlanmış aterosklerozdur. Karakteristik olarak DM'li hastalarda hiperglisemi, disinsülinemi, trigliserit yüksekliği, LDL kolesterol artışı görülür. Artmış LDL immun sistem tarafından yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lokosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Ayrıca dislipidemi endotelin disfonksiyonuna da yol açmaktadır. Hiperglisemi ise arter duvarında doğrudan nitrik oksit (NO) salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır. Bu olaylar ateroskerozu hızlandırmakta ve tromboza eğilimi arttırmaktadır (68, 69).



ŞEKİL-4 Diyabetin Kardiovasküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ve Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) çalışmaları sonuçlarına göre tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol makrovasküler olay riskini azaltmamaktadır, hatta ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceği saptanmıştır. Bu nedenle özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir (70).

PERİFERİK ARTER HASTALIĞI (PAH): DM’ de görülen PAH’ ın DM olmayan hastalardan farkı daha erken başlaması ve daha hızlı ilerlemesidir. Sıklıkla alt ekstremiteleri tutar ve baldır, uyluk ya da kalçada bacağın kullanımı sırasında ağrı olur ki bu durum intermitant kladukasyon diye adlandırılır. Bu ağrı istirahat durumunda kaybolur, nöropatik ağrı ise süreklidir. PAH ülserasyon ve/veya gangrene yol açıp amputasyon ile sonuçlanabilir. Bacak ve ayak amputasyonları DM hastalarında 5 kat daha fazladır. Doku kanlanmasının bozulması nedeniyle atrofi dolayısıyla deride incelme, kıllarda dökülme görülür ve muayenede deri soluktur, palpasyonla soğuk hissedilir (3).

SEREBROVASKÜLER HASTALIK (SVH): DM hastalarında 2-6 kat fazla görülüp genellikle de sekel bırakır. DM hastalarında koroner kalp hastalığı sonrası ölümün en sık nedeni inme' dir.

SVH beyne giden büyük kan damarlarında ateroskleroz olması sonucu gelişir ayrıca DM hastalarında görülen hiperkoagulabilite ve tromboza eğilim bu süreci hızlandırmakta olup trombotik olaylar kanamaya göre daha siktir. DM hastalarında SVH için başlıca risk faktörleri; HT, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi ve obezite' dir (3).

2.1.9 DM' DE TEDAVİ

DM' de tedavide temel amaç hastanın yaşam kalitesinin koruması ve komplikasyonların oluşumunun engellenmesi ya da geciktirilmesidir. DM tanısı konur konmaz tedaviye başlanmalı ve DM' nin tipine göre ayarlanmalıdır. DM tedavisi 4 ana başlık altında toplanır; eğitim, diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi (insülin ve oral antidiyabetikler)' dir.

2.1.9.1 DM' DE EĞİTİM

Hastalar tanı konur konmaz DM eğitim programına alınmalıdır. Eğitimin esas amacı hastanın diyabete uyumunu kolaylaştırmak, DM komplikasyonlarının gelişimini önlemek ve komplikasyonların yol açtığı hastalık veya ölümleri engellemek, metabolik ve biyokimyasal kontrolü sağlamak, kan basıncını normal sınırlar içinde tutmak, ideal vücut ağırlığına ulaşmak ve sağlıklı bir egzersiz programı oluşturmaktır. DM hastalarına eğitim verilmesi gereken konular (3, 71, 72) ;

- Diyabet hastalığının ne olduğu
- Diyabetin tedavi seçenekleri
- Diyet tedavisi
- Fiziksel aktivite
- Diyabet ilaçları hakkında bilgi ve bunları kullanabilme
- Kan şekeri ve diğer parametreleri kendi kendine izleme
- Akut komplikasyonları önlemek, saptamak ve tedavi etmek

- Kronik komplikasyonları önlemek, saptamak ve tedavi etmek
- Karşılaşılabilecekleri psikolojik sorunların neler olduğu
- Sağlık ve davranış değişikliklerini iyi yönde geliştirebilmek için kişisel stratejilerin ne olduğu
- Gebelik planlayan hastaların gebelik öncesi tedbirlerini, gestasyonel diyabetin ne olduğunu ve gebelik sırasında diyabet tedavisinin nasıl yapıldığı

2.1.9.2 DM' de Diyet ve Egzersiz

DM hastalarına bireyselleştirilip diyet uygulanmalıdır. Diyet, HbA1c düzeylerinde tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1 (%0.3-1 aralığında), tip 2 diyabetlilerde %1-2 civarında (%0.5-2.6 aralığında) azalma sağlayabilir. Diyet' in etkinliği tedaviye başladıktan sonraki 6 hafta ile 3 ay içinde değerlendirilmeli ve üç ayın sonunda kan şekerinde klinik bir iyileşme saptanmazsa diyetisyen, medikal tedavinin değerlendirilmesi için hastayı hekime yönlendirmelidir (3, 74, 75).

Diyet' te karbonhidrat; hedeflenen kan şeker ve lipit düzeylerine göre bireysel olarak enerjinin %55-60' nı sağlayacak şekilde olması önerilmektedir. Ayrıca beyin ve sinir sistemi için tek enerji kaynağı karbonhidrat olduğundan yetişkinler için diyetin total karbonhidrat içeriği 130 g/gün'ün altında olmamalıdır (3, 74, 75).

Diyet'te protein alımı günlük enerjinin %15-20'si olmalıdır (0,8-1,0 g/kg/gün). KBY erken evrelerinde aynı düzeyde protein alımı önerilirken ilerleyen dönemde 0,8 g/kg/gün'e indirilmesi böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlayabilmektedir (3, 74, 75).

Diyet' te yağ alımı, enerjinin %30' unu aşmaması önerilmektedir. Doymuş yağ alımı, toplam kalorinin %7' sinden az olmalı ve LDL düzeyini artırıcı ve HDL düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile 'trans yağ'alımı minimum olmalıdır (3, 74, 75).

DM' de egzersiz; hastanın yaşına bakılmaksızın egzersiz öncesi kronik komplikasyonlar taranmalı, kan şekeri ve HbA1c düzeyi bakılmalı, kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. 35 yaş ve üzeri olan, 25 yaş ve üzeri olup 10 yıldır tip 2 DM veya 15 yıldır tip 1 DM olan, KVH risk faktörü olan, PVH olan, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi olan hastalara efor testi yapılmalıdır. Haftada 3 gün en az 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite (tercihen yürüyüş) yapılması ve fiziksel aktivite yapmaksızın üst üste 2 günden fazla geçmemesi önerilir (73).

2.1.9.3 DM' de İlaç Tedavisi

OAD' ler tip 2 DM'de diyet ve egzesize ilave olarak verilir. Gebelerde kullanılmaz. Ülkemizdeki bulunan başlıca OAD' ler; insülin salgılatıcı ilaçlar, insülin duyarlaştırıcı ilaçlar, karbonhidrat emilimlini azaltan alfa glukozidaz inhibitörleri, insülinomimetikler ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri olmak üzere 5 grup altında toplanır.

Tablo-1 İnsülin salgılatıcı ilaçlar (TEMĐ)

A-Sülfonilüreler(2.kuşak)	Doz Miktarı	Alınma Zamanı
Glipizid	2,5-40 mg	2*1 / kahvaltı ve akşam yemeğinde
Gliklazid	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde)
Glibenklamid	1,25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	12,5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde)
B-Glinid Grubu		
Repaglinid	0,5-16 mg	3*1 / yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60-360 mg	3*1 / yemeklerden hemen önce

Tablo-2 İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (TEMĐ)

A-Biguanidler	Doz Miktarı	Alınma zamanı
Metformin	500-3000 mg	Günde 1-3 kez yemekte ya da tok
Metformin uzun salınımlı	500-2000 mg	1*1 yemekte ya da tok
B. Tiazolidindionlar		
Pioglitazon	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

Tablo-3 Alfa glukozidaz inhibitörleri (TEMĐ)

İlaçlar	Doz Miktarı	Alınma Zamanı
Akarboz	25-300 mg	3*1 / yemeğin ilk lokması ile
Miglitol (ülkemizde yok)	25-300 mg	Günde 1-3 kez yemeğin başında

Tablo-4 İnsülinomimetikler (TEMĐ)

İlaç grubu	İlaç adı	Doz Miktarı	Alınma Zamanı
İnkretin mimetikler (GLP-1A)	Eksenatid	5-10 mcg	2*1 sabah akşam yemekten 0-60 dk önce subkutan (s.c)
	Eksenatid LAR*	2 mg	Haftada 1 kez yemekten bağımsız s.c
	Liraglutid	1.2-1.8 mg	1*1 yemekten bağımsız s.c
	Liksisenatid*	10-20 mcg	1*1 sabah ya da akşam yemekten 60 dk önce s.c
	Albuglutid*	30-50 mg	Haftada 1 kez s.c
	Dulaglutid*	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c
Amilin mimetikler	Pramlintid*		Günde 2-3 kez yemeklerden önce s.c
İnkretin arttırıcı (DPP-4 inhibitörleri)	Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız
	Linagliptin*	5 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız
	Alogliptin*	6.25-25 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

*Türkiye' de mevcut değildir.

Tablo-5 Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (TEMĐ)

İlaçlar	Doz Miktarı	Alınma Zamanı
Canagliflozin	100-300 mg	1*1 / kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	5-10 mg	1*1 herhangi bir zamanda yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg	1*1 sabah / yemekten bağımsız

İnsülin kullanımı; klasik tip 1 DM ve LADA olgularında, hiperglisemik aciller (DKA, HHD), tip 2 DM özel durumlarda, diyet ile kontrol altına alınamayan GDM tercih edilir.

İnsülin etki mekanizmaları; glukozun hücre içine girişini sağlar, glikojen depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar ve yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

Tip 2 DM insülin kullanım endikasyonları;

- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
- Major cerrahi operasyon
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek veya karaciğer yetersizliği
- OAD' lere alerji veya ağır yan etkiler
- Ağır klinik insülin dirençi

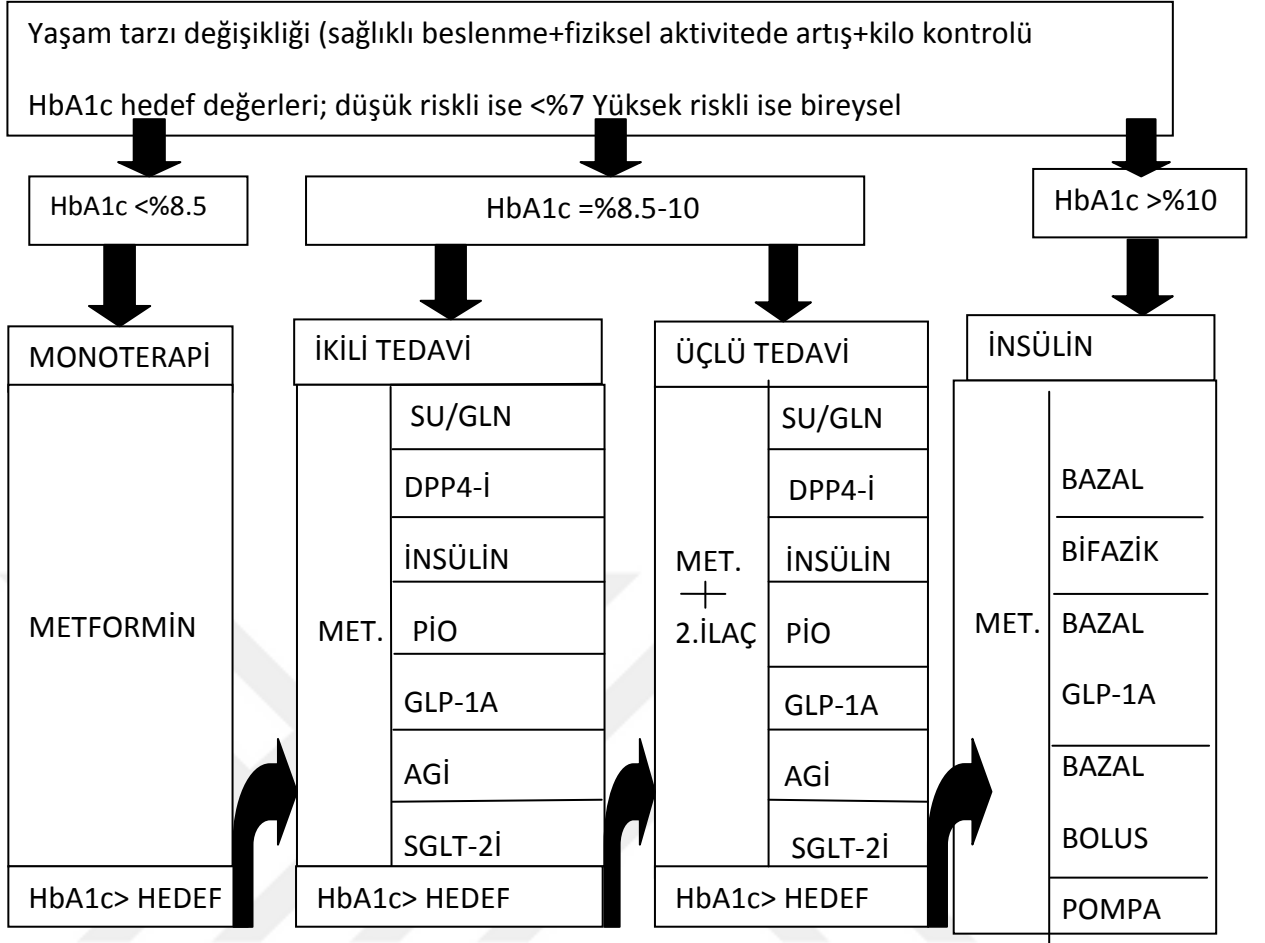
Tablo-6 İnsülin tipleri ve etki profili (TEMĐ)

İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Etki Başlangıcı	Pik etki	Etki Süresi
Prandial(bolus) insülinler				
Kısa Etkili	Kristalize insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı Etkili (prandial analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin			
	Aspart insülin			
Bazal insülinler				
Orta Etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun Etkili	Glargin insülin	1 st	Piksiz	20-26 st

(Bazal analog)	Detemir insülin			
Ultra Uzun Etkili (Bazal analog)	Degludec insülin	2 st	Piksiz	40 st
Hızlı karışım(bifazik) insülinler				
Hazır karışım human (regüler + NPH)	%30 kristalize+%70 NPH insan insülini	30-60 dk	değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (lispro+NPL)	%25 lispro+%75 lispro protamin %50 lispro+%50 lispro protamin	10-15 dk	değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (aspart+NPA)	%30 aspart +%70 aspart protamin	10-15 dk	değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (aspart+degludec)	%30 aspart+%70 deglutec	10-15 dk	değişken	40 st

Tip 2 DM' de ADA ve EASD tarafınca yayınlanan rapora göre hiperglisemi tedavisinde uygulanması gereken tedavi algoritmaları;

- Hedef KŞ düzeyi bireysel olarak belirlenmeli
- Yeni tanı almış tip 2 DM' li hastalara yaşam tarzı değişikliği ile beraber herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin başlanması önerilir (1.basamak).
- Eğer hastanın HbA1c değeri <7,5 ise hasta eğitim konusunda yeterli bilgi ve donanıma sahip ise 3-6 ay süreyle sadece yaşam tarzı değişikliği önerilebilir.
- Yeni tanı almış KŞ çok yüksek seyreden (>300 mg/dl veya HbA1c>%10) tip 2 DM' li hastalara insülin tek başına ya da OAD ile birlikte başlanması
- Eğer 3 ay içinde metformin ile HbA1c değeri düşmez ise ikinci bir OAD veya bazal insülin eklenebilir, hasta obez ise GLP-1A da başlanabilir (2.basamak).
- 2.basamak tedavi ile 3 ayın sonunda KŞ' de istenilen hedeflere ulaşılamaz ise 3.bir OAD ya da insülin eklenmesi önerilir.



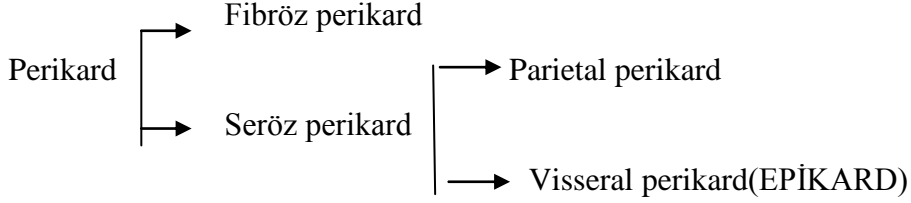
Şekil-5 Tip 2 Dm Tedavi Algoritması –Temd 2015

Tedavi değişikliği için A1C >%7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse SU/GLN ile verilmemek koşulu ile bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü)

2.2 EPİKARDİAL YAĞ DOKUSU (EYD)

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende bulunmakta olup çift tabakalı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard; dışta ve daha kalın olan fibröz tabaka ile içte ve daha ince olan seröz tabakadan oluşmaktadır. Seröz tabakanın iki yapraklı bir yapısı vardır; parietal yaprak denilen dış yaprak fibröz tabakanın iç yüzünü örtmekte olup çok sıkı tutunduğu için ayırmak güçtür. Visseral yaprak denilen iç yaprak ise

miyokardı örter. Visseral yaprağın bir diğer adı epikard' tır (77). Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile miyokardın arasında kalan bölgedir.



Şekil-6 Perikard Tabakaları

Normal sağlıklı bireylerde EYD kalbin ağırlığının %20 'sini oluşturur ve en fazla sağ ventrikül lateral duvarda bulunur ayrıca sol ventrikül serbest duvarında, atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin adventisyasında, sol ventrikül apeksinde, atriumların etrafında da yer alır (78). EYD miyokardla birlikte aynı koroner dolaşım tarafından beslenir.

Epikardiyal yağ doku ve miyokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar. EYD' dan salınan biyoaktif moleküller parakrin yolak ve vazokrin yolak aracılığıyla etki ederler.

Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu spektrumu olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır. Yapılan birçok çalışmada EYD adipokin salgılayabilen biyoaktif organ olduğu gösterilmiştir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi, adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir. Ancak epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri arasındaki dengeyi nasıl kurduğu halen aydlatılamamıştır.

EYD kanda yüksek serbest yağ asidi (SYA) varlığında serbest yağ asitlerini absorbe eder ve böylelikle kalbi SYA' nın toksik etkilerine karşı korumuş olur. Ayrıca yüksek lipolitik aktivitesi sayesinde miyokardın artmış enerji ihtiyacı durumlarında enerji deposu olarak görev görür.

EYD' yi diğer yağ dokularından ayıran başlıca özellikler;

- EYD' de yer alan adipositler boyut olarak vücudun diğer yerindeki adipositlere göre daha küçüktür.
- Protein içeriği çok daha fazladır.
- Yağ asidi sentezi çok daha hızlıdır.
- Yağ asidi yıkımı ve salınımı çok daha hızlıdır.
- İnsülinin indüklediği lipogenez daha hızlıdır.
- Glukoz alımı ve kullanımı daha yavaştır.

Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Lacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. Lacobellis ve ark. epikardiyal yağ doku kalınlığının 1 mm-23 mm arasında değiştiğini ve epikardiyal yağ doku kalınlığının erkeklerde ortalama 7 mm, kadınlarda ortalama 6,3 mm olduğunu saptamışlardır. Ancak EYD aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı halen netlik kazanmamıştır (79).

EYD adipo-sitokin üretme ve salgılama yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak düşünülmektedir. Son yıllarda EYD' nin fizyolojik ve metabolik önemine dair yapılan çalışmalar artmaktadır. EYD' nin obezite, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, HT, DM ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonu mevcuttur (80).

Visseral yağ dokusunda artma KVH için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. EYD de visseral yağın kalp çevresinde depolanan özel bir şekli olup KVH risk faktörü olarak önemli bir parametre olduğu düşünülmüştür. Lacobellis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada EYD' nin bilinen KVH risk faktörleri olan bel çevresi, diyastolik kan basıncı, plazma insülin düzeyi, HDL, LDL, adiponektin, plazma insülin düzeyi ve insülin rezistansı ile anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (81).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran hastalar arasından erken evre diyabetik nefropatisi olan 98 tip 2 DM hastası seçilerek yapılmıştır. Hastalar 24 saatlik idrar biriktirdi. İdrar biriktirmeye sabah saat 8:00'da başlandı, ilk idrar tuvalete yapıp 24 saat boyunca 5 litrelik bir kaptaki biriktirildi. Ertesi gün sabah 8:00'da idrar ihtiyacı olmasa da tuvalete gidip idrarın tümünü aynı kaba yapıp teste son verildi. Hastalar 24 saatlik idrar sonucuna göre 3 gruba ayrıldı;

- Grup-1:Albuminüri < 30 mg/gün(normoalbuminüri)
- Grup-2:Albuminüri 30-300 mg/gün(mikroalbuminüri)
- Grup-3:Albuminüri >300 mg/gün(makroalbuminüri)

Hastalar DM tanı zamanı, sigara kullanım öyküsü ve HT varlığı açısından sorgulandı. Ayrıca hastaların kan basıncı oturur pozisyonda hasta en az 10 dakika dinlendikten sonra sistolik ve diyastolik basınçlar olarak kaydedildi. Hastaların VKİ, kilo (kg) / boy² (metre) formülü ile hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızları MDRD formülü ile hesaplanıp kaydedildi.

Hastalardan serum ve plazma örnekleri bir gecelik açlık (8 saatlik açlık) sonrası toplandı. Tam kan sayımı, glukoz, kreatin, HbA1c, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, albumin ve CRP tetkiklerine bakıldı.

Hastaların EYD kalınlığı transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile ölçüldü. Ayrıca EKO ile hastaların sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül sistolik çapı, sol atriyum, aort kökü ve ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü.

3.2 İstatistik Analizleri

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 21.0 Windows paket programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılması için Kruskal Wallis, Mann-Whitney U, Spearman korelasyon ve Pearson korelasyon testleri uygulandı. İki grup arasında cinsiyet, sigara ve HT değerlendirmesi için Ki-kare testi yapıldı. Bulunan 'p değeri' nin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm nicel değerler ortalama ve standart sapmalarıyla birlikte ifade edildi.

3.3 Etik ve Hasta Onayı

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurulundan onay alındı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

4.BULGULAR

Araştırmadan elde edilen bulgular tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo-7 Olguların Yaş Ortalaması

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (Yıl)	40	71	55,22
Cinsiyet	SAYI	YÜZDE	
Kadın	37	38,1	
Erkek	60	61,9	

Araştırmadaki olguların yaşları 40-71 arasında olup ortalama yaş 55,22 ± standart sapma yazılmalıdır. Araştırmaya alınan olguların 37 'si kadın (% 38,1), 60' ı erkek (%61,9) idi.

Tablo-8 Sigara Kullanımı

	SAYI	YÜZDE
İçiyor	16	16,5
İçmiyor	81	83,5
Total	97	100,0

Çalışma grubundaki 97 olgudan 16' sının (%16,6) sigara kullandığı, 81' inin (83, 5) sigara kullanmadığı belirlenmiştir.

Tablo-9 HT Öyküsü

	SAYI	YÜZDE
Yok	46	47,4
Var	50	51,5
Total	96	100,0

Çalışmaya dahil edilen olguların 46' sında (%47,4) HT öyküsü olmadığı 50' sinde (%51,5) HT öyküsü olduğu belirlenmiştir.

Tablo-10 Olguların Tansiyon Ve VKİ Bulguları

	SAYI	ORTALAMA	STANDART SAPMA
SİSTOLİK KB	96	131,15	15,86
DİYASTOLİK KB	96	77,66	10,23
VKİ	96	30,8	5,82

Olguların sistolik kan basıncı (SKB); minimum 90 mmHg, maksimum 180 mmHg iken ortalama 131 ± 15 mmHg olarak belirlendi. Diyastolik kan basıncı (DKB) ise minimum 60 mmHg, maksimum 110 mmHg iken ortalama 77 ± 10 mmHg olarak belirlendi. Olguların VKİ minimum $18,62 \text{ kg/m}^2$, maksimum $53,87 \text{ kg/m}^2$ iken ortalama $30,8 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlendi. VKİ ortalamasının yüksek olduğu ve çalışmaya dahil edilen olguların obez olduğu saptanmıştır.

Tablo-11 Olguların Kan ve İdrar Testlerine İlişkin Bulgular

	SAYI	ORTALAMA	STANDART SAPMA
HEMOGLOBİN (gr/dl)	96	13,5	1,70
GLUKOZ (mg/dl)	96	184,4	76,11
HbA1c	96	10,2	2,64
GFR (ml/dk)	96	91,2	20,38
SODYUM (mmol/L)	96	136,7	2,34
POTASYUM (mmol/L)	96	4,6	0,45
KALSİYUM (mg/dl)	96	9,1	0,62
FOSFOR (mg/dl)	93	3,7	0,85
MAGNEZYUM (mg/dl)	90	1,7	0,19
LDL (mg/dl)	95	133,8	49,65
HDL (mg/dl)	95	37,7	8,75
TRİGLİSERİT (mg/dl)	95	201,3	140,51
T.KOLESTEROL (mg/dl)	95	211,3	54,14
PARATHORMON (pg/ml)	85	43,9	30,47
ALBÜMİN (gr/dl)	95	3,7	0,38
MİKROALBÜMİNÜRİ	97	364,6	628,86
CRP (mg/dl)	90	6,2	5,85

Tablo-12 Olguların Ekokardiyografi Bulguları

	NORMAL	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	STANDART SAPMA
EYD	97	0,2	1,4	0,7	0,31
LVDC	97	3,7	6,0	4,8	0,45
LVSC	97	2,4	4,6	3,1	0,42
LA	97	3,0	5,5	3,8	0,47
AK	97	2,1	4,1	3,0	0,37
EF %	97	30	70	61,7	6,61

EYD: epikardial yağ dokusu, LVDC: sol ventrikül diyastolik çapı, LVSC: sol ventrikül sistolik çapı, LA: sol atrium çapı, AK: aort kökü, EF: ejeksiyon fraksiyonu
EYD olgularda minimum 0,2 cm, maksimum 1,4 cm, ortalama $0,7 \pm 0,31$ cm iken EF ise minimum % 30, maksimum %70 ,ortalama % $61 \pm 6,6$ olarak saptandı.

Tablo-13 Eyd, Mau, Gfr, Skb, Dkb, Vki, Akş, Hba1c, Crp Değerlerinin Karşılaştırılması

		EYD	MAU	GFR	SKB	DKB	VKİ	AKŞ	HbA1c	CRP
EYD	R	1	-0,66	-0,10	0,14	0,10	0,19	0,69	-0,12	0,14
	P	-	0,52	0,30	0,89	0,30	0,51	0,49	0,21	0,18
MAU	R	-0,66	1	-0,30	0,36	0,09	-0,90	-0,05	0,15	0,85
	P	0,52	-	0,00	0,00	0,34	0,38	0,56	0,11	0,42
GFR	R	-0,10	-0,30	1	-0,22	0,73	0,01	-0,12	-0,06	-0,07
	P	0,30	0,00	-	0,02	0,47	0,91	0,21	0,52	0,95
SKB	R	0,14	0,36	-0,22	1	0,67	0,12	0,05	-0,15	0,23
	P	0,89	0,00	0,02	-	0,00	0,23	0,62	0,14	0,02
DKB	R	0,10	0,09	0,07	0,67	1	0,11	0,00	-0,72	0,27
	P	0,30	0,34	0,47	0,00	-	0,25	1,00	0,48	0,01
VKİ	R	0,19	-0,90	0,01	0,12	0,11	1	0,17	-0,69	0,22
	P	0,51	0,38	0,91	0,23	0,25	-	0,08	0,50	0,03
AKŞ	R	0,69	-0,05	-0,12	0,05	0,00	0,17	1	0,39	0,12
	P	0,49	0,56	0,21	0,62	1,00	0,08	-	0,00	0,23
HbA1c	R	-0,12	0,15	-0,06	-0,15	-0,72	0,69	0,39	1	0,14
	P	0,21	0,11	0,52	0,14	0,48	0,50	0,00	-	0,17
CRP	R	0,14	0,85	0,07	0,23	0,27	0,22	0,12	0,14	1
	P	0,18	0,42	0,95	0,02	0,01	0,03	0,23	0,17	-

Tüm hastalar normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olmak üzere 3 gruba bölündü.

Tablo-14 Normoalbuminüri, Mikroalbuminüri, Makroalbuminüri Grupları

	SAYI	CİNSİYET	SİGARA	HİPERTANSİYON	
NORMOALBUMİNÜRİ	32	KADIN	1 İÇİYOR	5 YOK	1
			6 İÇMİYOR	2 VAR	8
		ERKEK	1	7	1
			6		4
MİKROALBUMİNÜRİ	37	KADIN	1 İÇİYOR	4 YOK	1
			5 İÇMİYOR	3 VAR	1
		ERKEK	2	3	9
			2		
MAKROALBUMİNÜRİ	29	KADIN	6 İÇİYOR	7 YOK	9
			2 İÇMİYOR	2 VAR	1
		ERKEK	2	1	9

TABLO-15 Normoalbuminüri, Mikroalbuminüri, Makroalbuminüri Gruplarının Kan ve İdrar Testlerine İlişkin Bulgular

	NORMOALBUMİNÜRİ		MİKROALBUMİNÜRİ		MAKROALBUMİNÜRİ	
	ORTALA MA	S.SAP MA	ORTALA MA	S.SAP MA	ORTALA MA	S.SAP MA
YAŞ	53,9	7,7	56,0	8,3	55,3	6,4
VKİ	32,2	6,7	30,7	5,8	29,2	4,1
SKB	127,9	13,6	129,8	16,8	136,4	16,1
DKB	76,7	10,5	77,0	9,5	79,4	10,7
HGB	13,4	2,0	13,6	1,5	13,3	1,5
AKŞ	176,7	69,3	178,1	67,4	203,0	92,9
HbA1c	9,6	2,5	10,5	2,3	10,7	3,1
GFR	99	17,4	91,1	18,0	81,9	23,1
SODYUM	137	2,5	137,1	2,0	135,7	2,2
POTASYUM	4,5	0,3	4,6	0,4	4,7	0,5
KALSİYUM	9,3	0,4	8,9	0,5	8,9	0,8
FOSFOR	3,6	0,8	3,8	0,8	3,7	0,8
MAGNEZYUM	1,7	0,2	1,7	0,1	1,7	0,1
HDL	38,7	8,3	37,0	6,3	37,3	11,8
LDL	133,0	41,6	127,2	44,2	147,7	63,5
TRİGLİSERİT	177,7	118,0	185,1	116,2	253,5	183,1
T.KOLESTEROL	209,5	41,4	197,0	52,1	233,7	64,4
PARATHORMON	48,5	34,1	37,1	20,4	47,3	36,0
ALBUMİN	3,8	0,2	3,7	0,3	3,5	0,4
MAU	11,6	6,6	99,6	62,7	1118,1	753,7
CRP	6,7	6,4	5,0	2,5	7,1	7,9

Tablo-16 Normoalbuminüri, Mikroalbuminüri, Makroalbuminüri Gruplarının Ekokardiyografi Bulguları

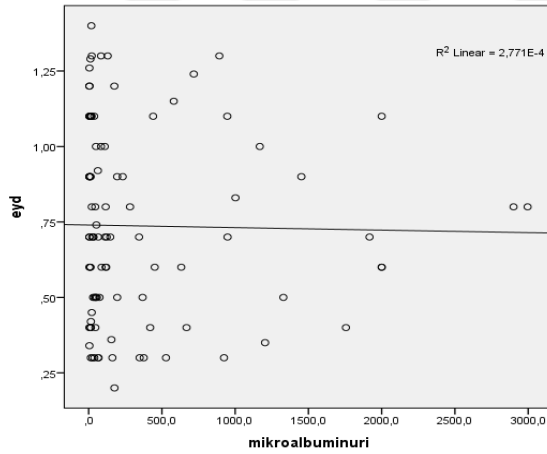
	NORMOALBUMİNÜRİ		MİKROALBUMİNÜRİ		MAKROALBUMİNÜRİ		P değeri
	ORTALAMA	S.SAPMA	ORTALAMA	S.SAPMA	ORTALAMA	S.SAPMA	
EYD	0,8	0,3	0,68	0,2	0,7	0,3	0,185
LVDC	4,8	0,4	4,8	0,4	4,8	0,5	0,999
LVSC	3,0	0,4	3,0	0,3	3,2	0,4	0,573
LA	3,7	0,4	3,9	0,4	3,9	0,5	0,70
AK	3,0	0,3	3,0	0,3	3,1	0,4	0,343
EF %	65	5,0	62	6,3	59	7,9	0,70

Tablo-17 Normoalbuminüri, Mikroalbuminüri ve Makroalbuminüri ile Laboratuvar Bulguları ve EYD Arasındaki İlişki

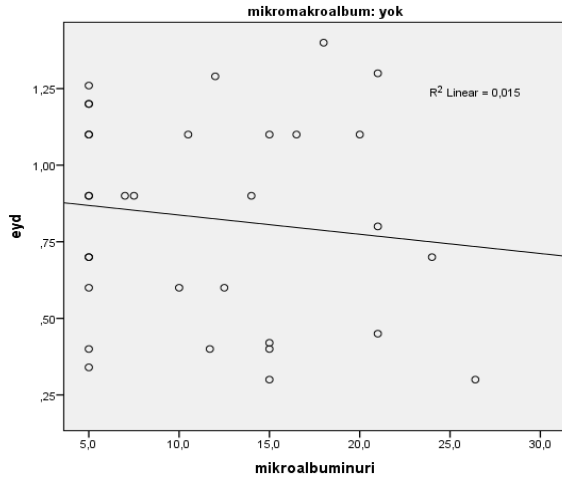
		NORMOALBUMİNÜRİ		MİKROALBUMİNÜRİ		MAKROALBUMİNÜRİ	
		R	P	R	P	R	P
YAŞ	R	0,04	0,23	0,00			
	P	0,82	0,16	0,97			
VKİ	R	-0,08	-0,03	0,01			
	P	0,65	0,82	0,94			
SKB	R	-0,20	0,32	0,31			
	P	0,25	0,05	0,10			
DKB	R	-0,06	0,01	0,35			
	P	0,71	0,92	0,06			
HGB	R	0,13	0,06	-0,20			
	P	0,47	0,69	0,30			
GLUKOZ	R	-0,11	0,02	-0,22			
	P	0,54	0,89	0,25			
HBA1C	R	0,46	-0,04	0,19			
	P	0,00	0,79	0,33			
GFR	R	0,00	-0,02	-0,09			
	P	0,97	0,22	0,62			
KALSİYUM	R	0,23	0,05	-0,49			
	P	0,19	0,72	0,00			
FORFOR	R	0,05	-0,31	-0,09			
	P	0,75	0,06	0,63			
MAGNEZYUM	R	-0,22	-0,23	-0,22			
	P	0,23	0,18	0,30			
HDL	R	0,43	-0,25	-0,09			

	P	0,81	0,13	0,65
LDL	R	0,12	-0,10	0,13
	P	0,50	0,53	0,51
TRİGLİSERİT	R	0,16	-0,14	-0,05
	P	0,38	0,39	0,79
TOTAL KOLESTEROL	R	0,18	-0,19	0,08
	P	0,30	0,26	0,68
PARATHOTMON	R	-0,18	-0,02	0,02
	P	0,33	0,91	0,91
ALBUMİN	R	0,01	0,23	-0,63
	P	0,93	0,16	0,00
CRP	R	-0,03	-0,23	0,24
	P	0,84	0,16	0,23
EYD	R	-0,12	0,12	0,14
	P	0,49	0,46	0,45

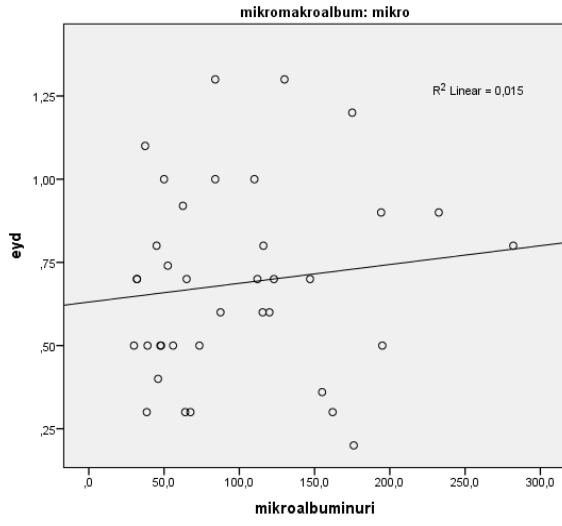
Şekil-7 EYD Kalınlığı ile Albuminüri Arasındaki İlişki



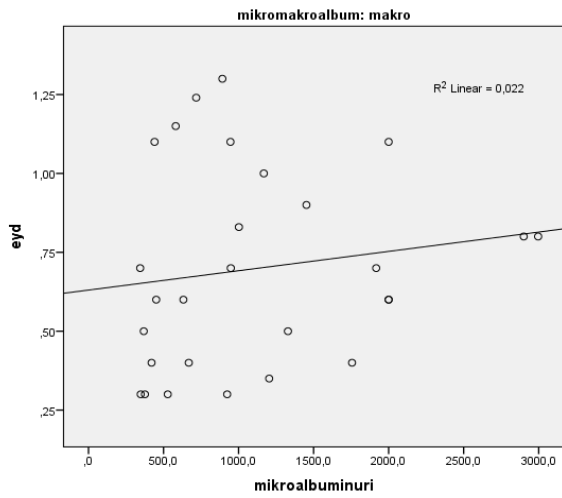
Şekil-8 EYD Kalınlığı ile Normoalbuminüri Arasındaki İlişki



Şekil-9 EYD Kalınlığı ile Mikroalbuminüri Arasındaki İlişki



Şekik-10 EYD Kalınlığı ile Makroalbuminüri Arasındaki İlişki



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda erken evre diyabetik nefropati saptanan tip 2 DM hastalarında albuminüri ve EYD kalınlığı arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Bu sayede hastaların rutin takiplerinde EYD kalınlığının ölçümünün erken evre diyabetik nefropati varlığının saptanmasında faydalı bir parametre olup olmayacağını belirlemeği hedefledik.

EYD transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilebilir. Ekokardiyografi düşük maliyetli, noninvaziv, kolay erişilebilen ve hızlı uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak EYD hacminin tamamının ölçülememekte ve obez hastalarda gerçek değerleri yansıtmamaktadır. BT ise EYD kalınlığı ölçümünde kullanılabilen en doğru görüntüleme yöntemidir. Fakat pahalı kompleks ve zaman alıcı olması klinikte kullanımı sınırlandırmaktadır. EYD ölçümü araştırmacıya bağımlı olmasından ve literatürde farklı ölçüm sonuçlarının saptanmasından dolayı rutin kullanıma geçmemiştir. Araştırmacıların dikkat etmesi gereken en önemli noktalardan bir tanesi en doğru ölçüm yöntemini bulmak ve araştırmacılar arası ölçüm farklılığını en aza indirmektir (82, 83).

Bizim çalışmamızda EYD transtorasik ekokardiyografi ile ölçüldü. Çalışmamızda diyabetes mellitus tanısı olan hastaların ortalama EYD kalınlığı $0,7 \pm 0,3$ cm olarak saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalara göre EYD kalınlığı farklılık göstermektedir. Cömert' in çalışmasına ortalama yaş $52 \pm 8,9$ olan 40 hasta dahil edilmiş ve ortalama EYD kalınlığı $3,46 \pm 0,77$ cm olarak ölçülmüştür (84). Niğdelioğlu' nun çalışmasına ise DM tanısı olan 36 hasta ile kontrol grubu olan 36 hasta dahil edilmiş ve bu çalışmanın verilerine göre yaş ortalaması $53 \pm 6,5$ olan DM grubunun EYD kalınlığı $0,6 \pm 0,2$ cm iken yaş ortalaması $48 \pm 8,2$ olan kontrol grubunun EYD kalınlığı $0,5 \pm 0,2$ cm saptanmıştır(85).Lacobellis ve ark. ise epikardiyal yağ doku kalınlığının $0,1-2,3$ cm arasında değiştiğini ve epikardiyal yağ doku kalınlığının erkeklerde ortalama $0,7$ cm, kadınlarda ortalama $0,63$ cm olduğunu saptamışlardır (79). Uçkan' ın yapmış olduğu bir başka çalışmaya göre ise 52 hastanın ortalama EYD kalınlığı $0,53$ cm ölçülmüştür (86).

Atakan ve ark. çalışmasında EYD ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda EYD ve yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r:0,49$ $p:0,63$).

Literatürde EYD kalınlığı ile KAH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcut olmasına rağmen DM hastalarında EYD kalınlığının araştırıldığı çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Kim ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış olduğu bir çalışmada asemptomatik tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığındaki artışın koroner arter stenozunun bir göstergesi olabileceği araştırılmıştır. Bu çalışmaya tip 2 DM tanısı olan 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 51' i erkek 49' u kadındı ve ortalama yaş 56 ± 7 idi. Çalışmanın sonucunda EYD kalınlığı ile KAH ilişkili bulunmuştur. KAH olan grupta EYD $13,0 \pm 2,6$ mm iken KAH olmayan grupta $11,5 \pm 2,1$ mm olarak ölçülmüştür (87). Ancak bizim çalışmamızda EYD kalınlığı daha düşük saptanmıştır (7 ± 3 mm). Kim ve ark. EYD ölçümünde MR kullanırken biz çalışmamızda ekokardiyografi kullandık.

Wang ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmaya 49 tip 2 DM hastası ve 78 diyabeti olmayan hasta dahil edilmiştir. EYD kalınlığı BT ile ölçülmüş olup DM olan grupta olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (88). Çetin ve ark. 2013 yılında yapmış olduğu bir başka çalışmada ise tip 2 DM tanısı olan 139 hasta ve 40 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların EYD kalınlığı transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüş. Tip 2 DM hastalarında EYD $6,0 \pm 1,5$ mm ölçülmüşken kontrol grubunda $4,4 \pm 1$ mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tip 2 DM hastalarında EYD kontrol grubuna göre artmıştır. Ayrıca EYD kalınlığının $6,3$ mm ve üzerinde olması subklinik ateroskleroz için yüksek riskli kabul edilmiştir. Bu çalışmaya dahil olan hastaların ortalama tip 2 DM süresi $6,5 \pm 3,9$ yıl idi. DM süresi ile EYD arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda tip 2 DM tanısı olan 97 hastanın ortalama EYD $7 \pm 0,3$ mm idi ve ortalama DM süresi $8,5 \pm 7,5$ yıl idi. Her iki çalışmada da DM süresi ve EYD kalınlığı benzerdi.

Çalışmamızda EYD ile AKŞ arasında ilişki saptamadık. Lacobellis ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada EYD kalınlığındaki artış ile açlık kan şekeri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya diyabetik olmayan 115 ardışık hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 65'i erkek, 50'si kadındı. Ortalama yaş 42 ve ortalama VKİ 27 kg/m^2 idi. Referans aralığı AKŞ için 100 mg/dl ve altı, bozulmuş açlık glukozu için ise $100-126 \text{ mg/dl}$ olarak alındı. EYD kalınlığı bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda açlık kan

şekeri normal olanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Bu sonuçlar EYD kalınlığının diyabet riskinin belirlenmesinde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini göstermiştir (90).

Bizim çalışmamızda EYD ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Akyürek ve ark. 2015 yılında ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada EYD kalınlığının Tip 2 DM tanısı olan hastalarda KVH riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 90 tip 2 DM hastası ve 62 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. EYD çok kesitli tomografi ile ölçülmüştür. DM hastalarında EYD kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Bu çalışmaya göre HbA1c'nin EYD için önemli bir prediktör olduğu ve %18 oranında öngörü sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (91). Çelik ve ark. çalışmasında da EYD ile HbA1c (p:0,04) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (92). Ayrıca Çetin ve ark. çalışmasında da EYD ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (89).

EYD ile lipid paneli (HDL, LDL, trigliserit) arasında anlamlı ilişki saptamadık. Niğdelioğlu' nun ve Çetin' in çalışmalarında da EYD ile lipid paneli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (85, 89). Akyürek ve ark. çalışmasında ise EYD ile LDL arasında pozitif ilişki olmasına karşın HDL ve trigliserit ile ilişki saptanmamıştır (91).

Metabolik sendrom; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite,glukoz intoleransı, diabetes mellitus, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir hastalıktır.Patogenezinde rol oynayan temel faktörler insülin direnci ve abdominal obezitedir. Visseral yağ birikimi abdominal obeziteye yol açmaktadır. Klinikte visseral yağlanma bel çevresi veya bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerle saptanır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda subkutan yağlanma ile visseral yağlanmayı ayırt etmekte bel çevresi ölçümünün yetersiz kaldığı gösterilmiştir (93). Son yıllarda visseral yağlanmayı göstermede EYD kalınlığının kullanılabileceği ve metabolik riski yansıtabileceği üstünde durulmaktadır.

Literatürde EYD kalınlığı ile metabolik sendrom komponentleri arasında güçlü ilişki olduğuna dair bir çok çalışma mevcuttur. Iacobellis ve ark. 2003 yılında yapmış olduğu çalışmada EYD ile metabolik sendromun antropometrik ve klinik parametrelerini karşılaştırmıştır.EYD transtorasik ekokardiyografi ile visseral

yağlanma ise batın MR ile ölçülmüştür. EYD ile visseral yağlanma arasında ilişki saptanmıştır. Cordeiro ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da EYD ile visseral yağlanma arasında pozitif ilişki saptanmıştır ($p>0,001$). Buda bize visseral yağlanmayı belirlemek ve KAH riskine karşı uyanık olabilmek için EYD kalınlığının kullanılabilceğini düşündürmüştür. Lacobellis ve ark. yaptığı çalışmada EYD kalınlığının obezite ve yaştan bağımsız olarak visseral yağlanmayı yansıttığı bulunmuştur ve bu çalışmanın verilerine göre yüksek visseral yağlanmanın varlığını gösteren EYD kalınlığı için cutoff değerler saptanmıştır. Bu değerler erkekler için 9.5 mm, kadınlar için ise 7.5 mm idi (94, 95).

Metabolik sendromun bir bileşeni olabileceği düşünülen EYD kalınlığı ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Iacobellis ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmaya 120' si kadın 126' sı erkek 246 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar VKİ değerlerine göre kategorize edilmiştir (Normal kilo: 18,5-24,9 kg/m² fazla kilolu: 25-29,9 kg/m² obez derece 1: 30-34,9 kg/m² derece 2: 35-39,9 derece 3: >40 kg/m²). Hastaların %24' ü normal kilolu, %25' i aşırı kilolu, %51' i obezdi (%16 derece 1, %18 derece 2, %17 derece 3). EYD kalınlığı ortalaması normal kiloluda 4 mm, aşırı kiloluda 6,7 mm, obez derece 1' de 6,6 mm, derece 2' de 6 mm, derece 3' te 8,9 mm idi. Bu çalışmaya göre EYD ile VKİ arasında korelasyon saptanmıştır (96). Iacobellis ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir başka çalışmada da EYD kalınlığı ile obezite ilişkili insülin direnci ve glukoz intoleransı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda ise ortalama VKİ 30,8 kg/m² idi ve EYD ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r=0,2$ $p=0,051$).

Eroğlu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada EYD kalınlığı ve HT arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 140 HT hastası ve 60 kontrol grubu dahil edilmiş ve çalışmanın sonucunda EYD kalınlığı HT grubunda (6,3±1,7 cm) kontrol grubuna (5,3±1,6 mm) göre yüksek saptanmıştır. EYD kalınlığı SKB ve DKB ile korelasyon göstermektedir (sırasıyla $r=0,233$ $p=0,001$; $r=0,144$ $p=0,047$)(98). Ayrıca Natale ve ark. çalışmasında da hem SKB hem DKB ile EYD arasında ilişki saptanmıştır. Iacobellis ve ark. çalışmasına göre ise EYD ile DKB arasında güçlü korelasyon saptanmasına karşın EYD ile SKB arasında korelasyon saptanmamıştır (99). Bizim çalışmamızda ise EYD ile SKB arasında korelasyon mevcut iken ($r=0,202$ $p=0,048$)

EYD ile DKB arasında korelasyon mevcut değildi ($r=0,108$ $p=0,296$). Özkalaycı'nın çalışmasında da HT varlığında EYD kalınlığının arttığı saptanmıştır (100).

Erdoğan ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmaya 150 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kan basıncına göre dirençli HT, kontrol altında olan HT ve normol HT olmak üzere 3 gruba bölünmüştür. EYD kalınlığı dirençli HT olan grupta 4.64 ± 1.24 cm olarak en yüksek ölçülmüştür. Bunu kontrol altında HT olan grup 3.3 ± 0.82 cm ile normal HT olan grup ise 2.6 ± 0.76 cm ile takip etmiştir. Dirençli HT olan hastalarda EYD kalınlığı için cutoff değer 3.42 cm olarak saptanmış olup duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %77 idi (101).

Literatürde EYD ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar daha çok kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yapılmıştır. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde koroner vasküler sistemde aterosklerozis başlamış olabileceği düşünülmektedir ve EYD' den salınan preaterojenik sitokinler suçlanmaktadır. Ancak çalışmamızda EYD ile GFR arasındaki işiki değerlendirilmiş olup anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r:-0,11$ $p:0,24$).

Nakanishi ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmaya 275 hasta dahil edilmiştir. Hastalar GFR değerine göre KBY olan ($30-60$ ml/dk/ $1,73m^2$) ve olmayan (>60 ml/dk/ $1,73m^2$) diye iki gruba bölünmüştür. EYD kalınlığı BT ile ölçülmüştür. GFR ile EYD arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,34$ $p:<0,001$) ve KBY olan hastalarda EYD kalınlığı KBY olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. KBY hastalarında EYD kalınlığındaki artışın mekanizması henüz aydınlatılamamıştır ancak birkaç tez ileri sürülmüştür (102).

Akbaş ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmaya tip 2 DM tanısı olan 200 hasta dahil edilmiştir. EYD kalınlığı ekokardiyografi ile ölçülmüştür. EYD kalınlığı mikroalbuminüri olan hastalarda normoalbuminüri olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise EYD kalınlığı ile albuminüri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (103).

Ülkemizde Tonbul ve ark. tarafından yapılan 2011 yılındaki çalışmada diyabeti olan ve olmayan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında EYD kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu araştırılmıştır. Çalışmaya diyabete bağlı SDBY olan 17 hasta ve diyabete bağlı olmayan SDBY olan 43 hasta ile 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş 54 ± 12 idi ve hastalar en az 6 aydır periton diyaliz

ya da hemodiyaliz tedavisi almakta idi. EYD kalınlığı BT ile ölçülmüş. DM olan ve olmayan grup ile kontrol grubunun yaş, VKİ, SKB, DKB, lipid profili arasında fark saptanmamıştır. Sağlıklı gruba kıyasla diyabetik olan ve olmayan SDBY hastalarında EYD kalınlığı artmıştı. Ayrıca EYD kalınlığı diyabetik SDBY olan grupta diyabetik olmayan gruba göre de anlamlı yüksekti. Hastaların koroner arter kalsifikasyon skoru (CACS) hesaplandı. CACS diyabetik SDBY olan hastalarda diyabetik olmayan SDBY grubuna ve sağlıklı gönüllülere göre yüksek saptandı. SDBY olan hastalarda EYD kalınlığı ile CACS arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (104).

Atakan ve ark. 2014' te yaptığı çalışmaya 71 kronik hemodiyaliz hastası ve 65 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hemodiyaliz hasta grubunda EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğu saptanmıştır. Türkmen ve ark. yaptığı çalışmaya 45 periton diyaliz hastası ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Periton diyaliz hastalarında EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur (105).

Çelik ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmaya ise 92 tip 2 DM hastası alınmıştır. Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. EYD transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüş. Endotel disfonksiyonu olan DM grubunda endotel disfonksiyonu olmayan hastalara göre EYD kalınlığı yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ile DM hastalarında mikro ve makrovasküler komplikasyonların bir habercisi olan endotel disfonksiyonu göstermede EYD kalınlığının önemli bir parametre olabileceğini sonucuna varılmıştır (106).

DM hastalarında makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir. Karakteristik olarak DM hastalarında trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olurlar ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahiptirler. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve damar yapılarına lokosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla

beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde de endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz anahtar rol oynamaktadır (107, 108).

Diyabetik nefropati DM' nin major komplikasyonudur ve mikroalbuminüri tip 2 DM'de nefropatinin en iyi göstergesidir. Mikroalbuminüri varlığı tip 2 DM' li hastalarda böbrek yetmezliğinin artmış 2 kat riski ile beraberdir. Mikroalbuminürisi olan DM hastalarının %80' den fazlası 10 yıl içinde klinik nefropatiye ilerlemektedir. Aynı zamanda mikroalbuminüri endotelial disfonksiyonun renal göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Endotel disfonksiyonu hem kardiyovasküler komplikasyonların hem de nefropatinin oluşmasında ana rol oynamaktadır. Öncelikli olarak nefropatinin geliştiği düşünülmekte olup mikroalbuminüri varlığında tip 2 DM' li hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmaktadır. Mehrotra ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmaya diyabet tanısı olan 90 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 30' unda normoalbuminüri ve 60' ında mikroalbuminüri (diyabetik nefropati) mevcuttu. Koroner arter kalsifikasyonu prevalansı diyabetik nefropatisi olan grupta olmayanla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. Bu çalışmada proteinüriye yol açan patofizyolojik mekanizmaların aynı zamanda koroner hastalıklara da neden olduğu düşünülmüştür (109).

Sonuç olarak çalışmamızda DM tanısı olan erken evre diabetik nefropatili hastalarda albuminüri ile EYD arasında ilişki saptamamıştır.

SONUÇ

Erken evre diyabetik nefropatisi olan Tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı ile albuminüri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, tip 2 DM' si olan 32 normoalbuminüri, 37 mikroalbuminüri ve 29 makroalbuminürisi olan toplam 98 hastanın "epikardial yağ dokusu kalınlığı ile albuminüri arasındaki ilişki" ve "epikardial yağ dokusu kalınlığı ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, HbA1c, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, GFR arasındaki ilişki" araştırılmıştır.

Araştırmaya alınan olguların %38' i kadın %62' si erkekti. Olguların yaş ortalaması 55 idi. Sigara içenlerin oranı %16,5 içmeyenlerin oranı %83,5 idi. Hastaların %47,5' inde HT olmadığı %51,5' inde HT olduğu belirlenmiştir.

Araştırma sonucunda EYD kalınlığının ve HbA1c değerinin genel kabul görmüş değerlerin dışında olduğu saptanmıştır. Sistolik Kan Basıncı ortalamasının yüksek, Diastolik Kan Basıncı değerlerinin ortalamasının normal değerlerde olduğu ve vücut kitle indeksinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca laboratuvar tetkiklerinden glukozun ve mikroalbuminürinin ortalama değerinin yüksek olduğu ve kreatinin, kalsiyum, Fosfor, HDL, LDL, trigliserit, Total kolesterol, sodyum, potasyum, magnezyum, albumin, parathormon ortalama değerlerinin normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir.

EYD kalınlığı ortalama değeri 7 mm olup literatürdeki araştırma sonuçları ile benzerdi. EYD kalınlığı ile albuminüri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ayrıca EYD kalınlığı ile yaş, açlık kan şekeri, HbA1c, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

EYD kalınlığı ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon varken diastolik kan basıncı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak, erken evre diyabetik nefropatisi olan hastalarda epikardial yağ doku kalınlığı ile albuminüri arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki vaka sayısının nispeten az olması ve görüntüleme tekniği olarak MR ya da BT yerine EKO kullanılması istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamasının nedeni olabilir.

VII-KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association Diabetes Care 2014 Jan; 37 (Supplement 1): S81-S90
2. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016: s15
3. Biberöglü, İliçin, Ünal, Süleyman, Tıp 2 Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflandırma, 2011; 3.baskı; s: 2078-2144
4. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet İ. Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
5. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003, S; 5–20
6. Satman İ ve Diyabet çalışma grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) Antalya-32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi sözlü sunumu
7. Powers AC. Diabetes Mellitus. Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. (M. Araz, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, 2004, İstanbul, 15.baskı. s.2109-2113.
8. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003. p. 1-12
9. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demohraphy of type 2 Diyabetes. Diyabetes Metab Res Rev. 2003; 19: 3-7
10. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-6
11. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, Switzerland, 2004
12. Whiting DR, Guariguata L. Weil C, Shaw J: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030,
13. Diabetes research and clinical practice 2011, 94: 311-21
14. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I,Beagley J,Linnenkamp U, Shaw JE: Global estimates of diabetes prevelance for 2013 and projections for 2035. Diabetes research and clinical practice 2014, 103: 137-49

15. 41. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 2004, Ankara
16. Alberti KGM, Zimmet PZ. For the World Health Organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med.* 1998; 15; 539–553
17. Koloğlu Endokrinoloji ve Temel Klinik 2.Baskı Prof.Dr.Gürbüz Erdoğan 2005; diabetes mellitusun sınıflandırması s; 342-348
18. American Diabetes A: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care* 2014, 37 Suppl 1: S14-80.
19. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057
20. World Health Organization. Second report of the WHO expert committee on diabetes mellitus. Technical report series 1980; 646: 1–80.
21. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. World Health Organ. Technical report series 1985;727:1–113.
22. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999).
23. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* July 1997; 20:1183-1197; doi:10.2337/diacare.20.7.1183
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1): S64–S71 (doi: 10.2337/dc12-s064)
25. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016 s; 22
26. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science, 2002:323-66
27. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı. Ankara: Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği, 2003:415-55.
28. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through
29. Eisenbarth GS, Polonsky KS and Buse JB. ‘Type 1 diabetes mellitus’. *Williams Textbook of endocrinology*, 11th Ed. 2008, Saunders, USA, p; 1391-1416
30. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371(6493): 130-136

31. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ, et al. (2008) Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 51: 846-852.
32. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2011, Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:62-9
33. Cooke DW, Plotnick LP. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 427-49.
34. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d' Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 101-11.
35. Müyesser Sayki Arslan, Oya Topaloğlu, Mustafa Şahin, Tuncay Delibaş. Evaluation of Preventive Studies in Type 1 Diabetes Mellitus, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı
36. Report of the Expert Committe (editorial). Diagonosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5- 20
37. Sheffield JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemia and the gesational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999
38. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezinde Desnutrin'in Rolü Var mı? Hasine Gölge Atlı, Remzi Atılgan, Hasan Atlı, Ali Gürel, Süleyman Aydın Van Tıp Dergisi Temmuz 2015 s:144-148
39. Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ, Recep HAS Gestasyonel Diabetes Mellitus Türkiye Klinikleri. *J Gynecol Obst-Special Topics* 2015; 8 (3): 38-49
40. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016 s; 24
41. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı Prof.Dr.Gürbüz Erdoğan editor 2005; diabetes mellitusun sınıflandırması s; 346-348
42. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 diyabet. Akman C (ed), *Tip 2 Diyabet Etyopatogenezi*. London and New York: 2004: 3-11.
43. Polonsky KS, Sturis J, Van Cauter E. Temporal profiles and clinical significance of pulsatile insulin secretion. *Horm Res*. 1998;49(3-4): 178-84.
44. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose:studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967 Dec; 46 (12): 1954-62

45. Rıfat EMRAL Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel Sayısı; Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisinde İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu Dışında Kalan Sorunlar
46. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46 (11): 1725-32.
47. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2006; 6 (3) :194-201
48. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77
49. Memnune Sena ULU, Şeref YÜKSEL, Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Kocatepe Tıp Dergisi; insülin Direnci 2015
50. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 839-52.
51. Muhammed Yunus ALP, Tuncay DELİBAŞ; Türkiye Klinikleri Endokrin Özel Sayısı 2015; tip 2 diyabetes mellitusta genetik
52. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379(9833): 2279-2290.
53. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016: s15-21
54. Dr.İlhan SATMAN Diabetes Mellitus: Giriş, Sekonder Komplikasyonlar; Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi 2010 S:1-5; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
55. Emin Murat AKBAŞ, Levent DEMİRTAŞ; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarına Genel Bakış; Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2015 S: 1-6 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzincan
56. DCCT research group. *New England Journal of Medicine* 329 :997-986,1993.
57. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405- 412.
58. Zafer CEBECİ, Nur KIR Diyabetik Retinopati Tanım ve Klinik Sınıflama: Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2014; 7(2): 21-4 Göz Hastalıkları AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

59. Dr. M. Barış BASLO Diyabetik Nöropati: Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010; 3 (1): 21-6 Nöroloji AD, İstanbul Üniversitesi
60. Berrin ÇETİNARSLAN Diabetes Mellitusta Böbrek ; Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2015; 8 (1): 22-7 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
61. Bekir UÇAN, Tuncay DELİBAŞI Diyabet ve Böbrek; Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2013; 6(3): 50-8 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
62. Ravid M, Brosh D, Ravid Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. Arch Intern Med 1998; 158 (9): 998-1004
63. Berger M, Mönks D, Wanner C, Linder TH. Diabetic nephropathy: an inherited disease or just a diabetic complication? Kidney Blood Press Res 2003; 26 (3): 143-54.
64. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 7 (Suppl.1): 79-83.
65. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study
66. Journal of the American Society of Nephrology; Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy S; 556 –563, 2010
67. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32 (Suppl 2): 64- 78.
68. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. Diabetes Care. 2001; 24(8): 1422-1427.
69. Özcan Keskin, Bahattin Balcı; Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi 2011 s; 81-85
70. Beckman AJ, Creager AM, Libby P. Diabetes and atherosclerosis; Epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002; 287: 2570-80
71. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes; William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D., Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D.,

Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D., and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D

72. Funnel, M.M., Brown, T.L., Childs, B.P., Haas, L.B., Hosey, G.M., Jensen, B., Maryniuk, M., Peyrot, M., Piette, J.D., Reader, D., Siminerio, L.M., Weinger, K., Weiss, M.A., 2007. National standarts for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 30, 1630-1637
73. Gülay Bayrak, Ramis Çolak Diyabet tedavisinde hasta eğitimi; *Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi* 2011; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye
74. Diabetes Prevention Program Research Group, 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Eng. J. Med.* 346, 393-403
75. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016: s53-70*
76. Güzin Tümer, Ramis Çolak; *Tip 2 diabetes mellitusda tıbbi beslenme tedavisi; Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi* 2011
77. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP: Latent autoimmune diabetes in adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, 94: 4635-44.
78. Dr. Hasan OZAN; *Perikard Anatomisi; Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2009; 2(6): 1-5
79. Iacobellis G, Corradi D and Sharma A.M, Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice, Cardiovas Med* 2 (2005), P;536–543
80. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536-9.
81. Balta Ş, Demirkol S, Kurt Ö, Şarlak H, Akhan MEpicardial adipose tissue measurement: inexpensive, easy accessible and rapid practical method *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2013; 13: 261-5
82. Iacobellis G., Ribando M.C., Assal F., et al. Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88. 5163-5168.
83. *Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications* Gianluca Iacobellis, MD, PhD and Howard J. Willens, MD, Hamilton, Ontario, Canada; Miami, Florida
84. Şengül C, Özveren O, Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology, and clinical applications

85. Cömert N. Koroner Yavaş Akım ile Epikardiyal Yağ Dokusu Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, 2009 İstanbul
86. Dr. Büşra Niğdelioğlu. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ile Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2013.
87. Uçkan, A.Koroner arter hastalığı (ateroskleroz) belirteci olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile karotis intima mediya kalınlığının birlikte değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2008 Malatya
88. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance, Hyun Min Kim, Kwang Joon Kim, Hye-Jeong Lee, Hee Tae Yu, Jae Hoon Moon, Eun Seok Kang, Bong Soo Cha, Byung-Wan Lee and Young Kim, Cardiovascular Diabetology 2012
89. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis, Chao-Ping Wang, Hui-Ling Hsu, Wei-Chin Hung, Teng-Hung Yu, Yen-Hsun Chen, Cheng-An Chiu, Li-Fen Lu, Fu-Mei Chung, Shyi-Jang Shin, Yau-Jiunn Lee, Clinical Endocrinology, 2008
90. Relation of Epicardial Fat Thickness with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Mustafa Çetin, Musa Çakıcı, Mustafa Polat, Arif Süner, Cemil Zencir and İdris Ardic, Department of Cardiology School of Medicine Adıyaman University, International Journal of Endocrinology 2013
91. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose, Iacobellis G. Barbaro G. Hertz C. Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada Cardiology Unit, International Journal of Cardiology
92. Epicardial Fat Thickness and its Association with Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Ömer Akyürek, Duran Efe, Zeynettin Kaya, Mevlana University, Medical Faculty, Departments of Internal Medicine, Radiology and Cardiology, Konya/Turkey, European Journal of General Medicine
93. The relationship between epicardial adipose tissue and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus Ahmet Çelik, Dr. Mustafa Topuz, Dr.Yavuz Gözükar, Dr. Ahmet Gündeş, Dr. Emrah Yeşil, Dr. Didem Ovla, Dr.İsmail Türkay Özcan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana Numune Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Mersin Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2014;42(5):450-455

94. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009
95. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. Gianluca Iacobellis, Maria Cristina Ribaudo, Filippo Assael, Elio Vecci, Claudio Tiberti, Alessandra Zappaterreno, Umberto Di Mario, and Frida Leonetti Endocrinology, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003 Department of Clinical Sciences, La Sapienza University and Radiology Department, Ospedale G. Vannini, Istituto Figlie di S. Camillo, Rome-Italy
96. Epicardial fat accumulation, cardiometabolic profile and cardiovascular events in patients with stages 3–5 chronic kidney disease, Cordeiro AC, Amparo FC, Oliveira MAC, Amodeo C, Smanio P, Pinto IMF, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ, J Intern Med 2015 doi:10.1111/joim. 12344
97. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness, Iacobellis G. Willens H.J. Barbaro G. and Sharma A.M. Obesity A Research Journal, 2006
98. Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Subjects Gianluca Iacobellis and Frida Leonetti Endocrinology, Department of Clinical Sciences, La Sapienza University, 00161 Rome, Italy, 2005
99. Assessment of epicardial adipose tissue thickness in patients with resistant hypertension, Erdoğan G. Belen E. Sungur MA. Yaylak B. Güngör B. Akyüz Ş. Satılmış Ş.
100. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives, Natale F¹, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, Credendino M, Siniscalchi C, Calabrò P, Cotrufo M, Calabrò R
101. Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ve Lezyon Tipi ile İlişkisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi Edirne, 2012
102. Assessment of epicardial adipose tissue thickness in patients with resistant hypertension, Erdoğan G. Belen E. Sungur MA. Yaylak B. Güngör B. Akyüz Ş. Satılmış Ş.
103. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Is Associated With Renal Dysfunction and Coronary Plaque Morphology on Multidetector Computed Tomography Koki Nakanishi, MD; Shota Fukuda, MD; Atsushi Tanaka, MD; Kenichiro Otsuka, MD; Haruyuki Taguchi, MD; Junichi Yoshikawa, MD; Kenei Shimada, Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society
104. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy, Akbaş E.M. Demirtaş

L.Özçicek A.Timuroğlu A. Bakırcı E.M. Hamur H.Özçicek F.Türkmen K.
International journal of clinical and experimental medicine 1794-1801

- 105.**Epicardial adipose tissue and koroner arter calcification in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease patients Tonbul H.Z. Türkmen K. Kayıkçıoğlu H.Özbek O.Kayrak M. And Biyik Z.Renal Failure Selçuk University Meram School of Medicine Konya/Turkey
- 106.**Epicardial fat thickness in hemodialysis patients Aydın Atakan, Beyza Macunluoglu, Yuksel Kaya, Elif Ari, Halit Demir, Cigdem Kaspar, Yeditepe Medical Journal 2014;730-73
- 107.**Tip 2 diyabetli hastalarda epikart yağ yastıkçığı ile endotel fonksiyon bozukluğunun ilişkisi, Ahmet Çelik, Mustafa Topuz, Yavuz Gözükara, Ahmet Gündeş, Emrah Yeşil, Didem Ovla, İsmail Türkay Özcan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin; Adana Numune Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana; Mersin Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Mersin; Türk Kardiyoloji Derneği 2014; 42 (5): 450-455
- 108.**Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications Özcan Keskin¹, Bahattin Balcı² ¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, ² Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars,
- 109.**Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–5
- 110.**Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy Rajnish Mehrotra, Matthew Budoff, Peter Christenson, Eli Ipp, Junichiro Takasu, Ajay Gupta, Keith Norris and Sharon Adler

ÖZGEÇMİŞ

25.02.1986 Antakya doğumluyum. İlk ve ortaokulu Selman Nasır Eskiocak İlköğretim Okulun' da tamamladım. 2003 yılında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi' nden mezun oldum.2011 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden mezun olup aynı yıl Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesi' ne mecburi kura ile atandım. 2012 yılında Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü' nde uzmanlık eğitimime başladım. 2014 yılından beri Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü' nde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

