



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONU OLAN TİP 1 VE TİP 2
DİYABETİK HASTALARDA KOMPLİKASYONLARIN
GLUKOZ REGULASYONU VE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERLE İLİŐKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ENGİN YILMAZ

KLİNİK ŐEF VE TEZ DANIŐMANI
DOÇ. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONU OLAN TİP 1 VE TİP 2
DİYABETİK HASTALARDA KOMPLİKASYONLARIN
GLUKOZ REGULASYONU VE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERLE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

DR. ENGİN YILMAZ

KLİNİK şEF VE TEZ DANIşMANI
DOÇ. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOğLU

(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, değerli hocamız Klinik Şefi Doç. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOĞLUNA bilgi ve hayat tecrübelerinden yararlandığımız, her zaman destekçimiz olan değerli hocalarımız DOÇ.DR. FÜSUN ERDENEN, DR.EMİN PİŞKİNPASA, DR.CÜNEYT MÜDERRİSOĞLU, DR. FETTAH SAMETOĞLU, DR. HAYRİ POLAT'A, değerli dostlarım, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum DR.İLKER NİHAT ÖKTEN, DR.SEDA GÜVEN, DR.SERHAT KARDEŞLER, DR.HAKAN TOKER, DR.DAMLA YÜCEAKIN, DR.UĞUR ALP YEŞİLOVA, DR.EMRE ÖZGE, DR.GONCAGÜL KAYA, DR.ESEN AKKAYA, DR.İSMAİL YILDIZ, DR.TUNCER ŞAK, DR.DUYGU ŞAK, DR. YAĞMUR BAŞHAN, DR. BURCU TAŞÖNÜ DR. BURCUGÜL KAYA'ya değerli servis ve diyabet polikliniği hemşirelerimize, servis ve poliklinik sekreterlerimize, servis çalışanlarımıza, uzmanlık eğitimimde önemli katkıları olan her zaman bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

DR. ENGİN YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETİN TANIMI, TARİHÇESİ VE ÖNEMİ.....	2
2.1.1. TARİHÇESİ	2
2.1.2. ÖNEMİ	3
2.2. EPIDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI	5
2.3.1. DİYABET TANISI.....	8
2.3.2. TİP 1 VE TİP 2 DİABETİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	11
2.3.2.1. Tip 1 DM.....	11
2.3.2.2. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tipi).....	11
2.3.2.3. Tip 2 DM.....	12
2.4. DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI	17
2.4.1. Akut Komplikasyonlar.....	18
2.4.1.1. Diabetik Ketoasidozis (DKA)	18
2.4.1.2. Hiperosmolar Nonketotik Diabetik Koma (HNKDK)	19
2.4.1.3. Laktik Asidoz Koması.....	19
2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI.....	20
2.5.1. DİYABETİK NEFROPATİ.....	21
2.5.2. DİYABETİK RETİNOPATİ	25
2.5.3. DİYABETİK NÖROPATİ	27
2.5.3.1. SİMETRİK POLİNÖROPATİLER	28
2.5.3.2. FOKAL VE MULT_FOKAL NÖROPATİLER.....	30
2.6. DM Tedavisi.....	32
2.7. INFLAMATUAR BELİRTEÇLER	36

2.7.1. C-reaktif protein (CRP)	36
2.7.2. ALBUMİN	37
2.7.3. FERRİTİN	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51



ÖZET

Diabetes Mellitus tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalığıdır. Hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progressif bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Bu etkileme tıbbi olmanın yanında sosyal ve ekonomik açılarından da önemlidir.

Tip I ve Tip II diyabetik hastalarda mikrovasküler hasarda en fazla yüksek kan şekeri düzeyinin etkili olduğu ifade edilmektedir (2,3). Hipergliseminin yanında hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, dislipidemi, obezite ve hiperhomosisteinemi gibi faktörler de mikroanjiopatiye neden olabilmektedir. Tümüyle bu risk faktörleri inflamatuvar bir süreç ve endotel disfonksiyonu sonucunda progresif vasküler duvar hasarına yol açarlar. (9) Biz bu çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu olan tip1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarında glukoz regulasyonu ve inflamatuvar belirteçlerle arasındaki ilişki belirlemeyi amaçladık. Elde ettiğimiz veriler neticesinde mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla hb1ac ve glukoz değerleri anlamlı yüksekti. Komplikasyon olanlarda olmayanlara göre glukoz ve hb1ac değerlerinde ferritin ile pozitif albumin ile negatif korelasyon mevcut idi.

Bu belirteçlerin maliyeti de düşük olduğundan ekononik açıdan da kolaylık sağlayabilir. Gelecekte tip1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarında mikrovasküler komplikasyon takibinde inflamatuvar belirteçler klinisyenlere yol gösterici olabilir.

SUMMARY

Diabetes Mellitus is the most frequent endocrine disease around the world. It is a chronic and progressive disease that is characterized by hyperglycemia and course with the disorders of carbohydrate, protein and lipid metabolisms. Microvascular, macrovascular and neuropathic complications may develop during the course of the disease. Diabetes affects not only the patient but also the society negatively due to the acute and chronic complications that it causes. In addition to medical terms, these effects are important in both social and economic terms.

It has been demonstrated that in patients with type 1 and type 2 diabetes high blood glucose level is effective on microvascular damage at the most (2, 3). Factors such as hypertension, smoking, hypercholesterolemia, dyslipidaemia, obesity and hyperhomocysteinaemia as well as hyperglycemia cause microangiopathy. All of these risk factors lead to progressive vascular wall damage as a result of an inflammatory process and endothelial dysfunction (9). In this study, we have aimed to determine the relationship between glucose regulation and inflammatory indicators in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus suffering microvascular complications. As a result of the obtained data, it has been indicated that HbA1c and glucose values in patients with microvascular complications are significantly high compared to patients without microvascular complications. There determined to be a positive correlation between HbA1c and glucose values and ferritin and a negative correlation between the former values and albumin in patients with complications compared to the patients without complications.

In light of these findings, inflammatory indicators may be guiding for the clinicians during the follow-up of microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus tüm dünya üzerinde en sık görülen endokrin hastalıktır. Hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progressif bir hastalıktır. Hastalık sırasında akut ve kronik komplikasyonlar görülebilmektedir. Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Bu etkileme sadece tıbbi olarak değil sosyal ve ekonomik açılarından da önemlidir.

Diyabetes mellitus tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık problemi haline gelmiştir. Diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla kardiyovasküler olay riski vardır. (1) Vasküler komplikasyonlar mikro veya makroanjyopati şeklinde olabilir. Retinal ve renal mikroanjyopati diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatide, vaso nervorumların mikroanjyopatisi ise diyabetik nöropatide önemli rol oynar. Tip I ve Tip II diyabetik hastalarda mikrovasküler hasarda en fazla etkinin yüksek kan şekeri düzeyinin olduğu ifade edilmektedir. (2,3)

Bizim bu çalışmadaki amacımız mikrovasküler komplikasyonu olan tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastalarındaki glukoz regülasyonu ve inflamatuvar değerler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir ve ileride bu belirteçlerin mikrovasküler komplikasyonların takibinde klinisyenlere yol gösterici olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİN TANIMI, TARİHÇESİ VE ÖNEMİ

Diabetes mellitus (DM) insülin salgılanması, taşınması ve depolanmasındaki defektler nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk sonucu oluşan, hiperglisemiyle karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. (5)

Pankreas insülin sekresyonunun mutlak ve rölatif yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliktedir. (6)

Diyabette susuzluk, kilo kaybı, poliüri, görmede bulanıklık, kilo polifaji gibi karakteristik semptomlar ve daha ağır olarak ketoasidoz veya non-ketodik hiperosmolar koma durumu gelişebilir. Etkili tedavinin gerçekleşmediği durumlarda ise baygınlık, koma hatta ölüme bile yol açabilir. Çoğu zaman diyabetik semptomlar şiddetli olmamakla beraber, bazen de hiç olmayabilir. Bu nedenle patolojik fonksiyon bozukluklarına neden olan hiperglisemi tanı konmadan önce çok uzun bir süre mevcut olabilir. Diabetes mellitusun uzun dönem etkileri arasında özellikle oftalmik oküler, kardiyak, renal ve kan damarları olmak üzere birçok organda yetmezlik ve disfonksiyon sayılabilir.

Çeşitli patolojik süreçler diyabetin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu süreçlere pankreas beta hücrelerinin harabiyeti sonucu oluşan insülin eksikliği veya insüline direnç gelişimi örnek verilebilir. (5)

2.1.1. TARİHÇESİ

Yunanca diabetes ve mellitus kelimelerinden türeyen ve “tatlı idrar yapma” anlamına gelen diyabet, insanlığın ilk dönemlerinden itibaren tarihte yerini almıştır. Milattan önce 1500 de Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, Milattan 200 yıl sonra Cappodocia’lı Areateus hastalığa Diabetes ismini vermiştir.

1860’da Langerhans’ın pankreas adacıklarını, 1875’de Claud-Bernard’ın diyabetin nörohormonal mekanizmasını, 1889’da V. Mering ve Minkowski’nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez

organını tanımlamalarından sonra 1922’de Best ve Banting pankreas ekstresi, insülin ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. Diyabet 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişiklikler gözlenmektedir. (7)

1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası Synthalini buldu. 1942’de Laubaiter, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuştur. 1973’ de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmamayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (8).

2.1.2. ÖNEMİ

Diyabetes mellitus, birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde dünyada beşinci sırada yer almaktadır. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi diğer kronik karmaşık hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Tüm dünyada renal nakil tedavisi uygulanan olgular ile travma dışı ampütasyon ve 65 yaş altı körlük olgularının en yaygın nedeni diyabettir. Komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyet çok fazladır. Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12’sini diyabet giderleri oluşturmaktadır (9). Bir yandan çok fazla tedavi masrafları yüksek morbidite ve mortalite hızı, diğer yandan çok fazla iş gücü kaybı ve en önemlisi yüksek morbidite ve mortalite hızı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir sağlık ve ekonomik sorundur (10). Diyabet, yaşam süresini beş ile on yıl arasında azaltmaktadır. Pek çok ülkede yapılan çalışmalar (Da Qing, DPP, DPS), diyabetin yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile %44-58 oranında risk azalması sağlanarak önlenebileceğini veya en kötümser tahminle geciktirilebileceğini göstermiştir.

Diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, diyabetli insanlara daha iyi sağlık olanaklarının sunulması, yaşam kalitelerinin yükseltilmesi ve erken ölümlerin

azaltılabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: DSÖ), Uluslararası Diyabet

Federasyonu (International Diabetes Federation: (IDF) ve diyabet ile ilgili diğer kuruluşlar üye ülkeler ve sivil toplum örgütleri ile birlikte yoğun çaba harcamaktadırlar. Öte yandan, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III); diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir. (9) Diyabetes mellitus hastalığının olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi bireye ve topluma sağlık ve ekonomik açıdan çok büyük kolaylıklar sağlayacaktır.

2.2. EPIDEMIOLOJİ

Diyabetes mellitus dünyada en önemli kronik sağlık problemlerinden biridir. Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı çok hızlı olarak artmıştır. Örneğin 1976-1994 yılları arasında ABD' de erişkinlerde DM prevalansı %8,9'dan %12,3'e çıkmıştır. Bu rakamlar tanısı konmuş ve henüz tanı almamış vakalarında içermektedir (11). Benzer şekilde bozulmuş açlık glukozu oranlarında giderek artmaktadır. Tip 2 diyabet sıklığı obezite ve aktivite azlığı sebebiyle yakın gelecekte sayı anlamında daha fazla bir artış beklenmektedir. (12) DM'un dünyada ki prevalansı ve insidansı coğrafi bölgere göre oldukça farklılık göstermektedir. Bunda etnik grup ve ırk farkının önemi büyüktür. Japonya en düşük insidansa sahipken İskandinav ülkelerinde en yüksek insidans görülür. Buna karşın Amerika'da yaşayan Kızılderililerde prevalans %55'in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır. Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu Tip 2 DM 'dir. (13).2000 yılında yapılan bir çalışmada dünyada 141 milyon Tip 2 DM' lu hasta olduğu bildirilmiştir ki, bu dünya nüfusunun %3,8'i dir. Toplumlardaki hızlı büyüme, sağlıksız ve düzensiz beslenmede, yaşlanma ve kentleşme, obezite ve sedanter yaşam prevalanslarında artışlar nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2025'te dünyada Tip 2 DM' lu hasta sayısının tahminen 334 milyona yükseleceğini bildirmiştir (14). Ülkemizde ise 1997-1998 yılları arasında yapılan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması" (TURDEP)'e

göre 20-80 yaş grubu arasında diyabet sıklığı %7,2 bozulmuş glukoz toleransı ise % 6,7 bulunmuş, hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek tespit edilmiştir.10 yıl sonra ülkemizde yapılan 2010 TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 arttığı saptanmıştır (16). Türkiye’de Onat ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan TEKHARF çalışmasında diyabet prevalansı erkeklerde % 8,1 iken kadınlarda % 8,9 bulunmuştur. Çalışma daha sonra 2001 yılında güncellenmiş ve prevalansın geçen yıllar içinde her yıl ortalama % 6,7 oranında arttığı görülmüştür. (17). Ülkemizde de 2,6 milyon civarında diyabet hastası vardır ve önümüzdeki 15-20 yıl içinde, bu sayının daha da artacağı ve halen IGT aşamasında olan 1,8 milyon kişinin en az üçte birinin de bu sayıya ekleneceği tahmin edilmektedir (19).

2.3. DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

Eskiden yapılan klinik sınıflandırmada hastalığın başlama yaşı değerlendirilmiş ve gençlerde görülene “genç tip=juvenil tip”, erişkinlerde görülene “erişkin tip=adul tip”DM adı verilmiştir. Daha sonra terapötik sınıflandırma geliştirilmiş ve insülin bağımlı=insulin dependent (IDDM) ve insülin bağımsız=insulin independent DM (NIDDM) terimleri kullanılmaya başlanmıştır (6).

Ancak 1995’te Amerikan Diyabet Derneği ADA, diyabetes mellitusun tanı ve sınıflandırmasını yeniden gözden geçirmek amacıyla bir komisyon toplamış ve hastalığın etyopatogenezi hakkında elde edilen bilgiler ışığında yeni sınıflandırma 1997 yılında ADA’nın yayın organı Diabetes Care dergisinde yayınlanmıştır. Bu yeni sınıflandırma;

- 1) TİP 1 DM
 - a) İMMUN ARACILI
 - b) İDİYOPATİK
- 2) TİP 2 DM
- 3) DİĞER SPESİFİK TİPLER
 - a) B HÜCRE GENETİK DEFEKTLERİ

- i) Kromozom 17, HNF-1b (Mody 5) ii) Kromozom 20, HNF-4a(Mody 1)
iii) Kromozom 7, Glukokinaz (Mody 2) iv) Mitokondrial DNA
v) Kromozom 13, İnsülin Promotor Faktör-1 (IPF; Mody 4)
vi) Kromozom 12, HNF- 1a (Mody 3) vii) Kromozom 2, Neurod1 (Mody 6)

b) ENDOKRİNOPATİLER

- i) Glukagonoma ii) Cushing Sendromu
iii) Akromegeali iv) Somatostatinoma
v) Hipertiroidizm vi) Aldosteronoma

c) İNSÜLİN ETKİ MEKANİZMASINDA GENETİK DEFEKTLER

- i) Lipostofik diyabet ii) Leprechaunism
iii) Rabson-Mendenhall Sendromu
iv) Tip A İnsülin Direnci v) Diğer

d) EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

- i) Neoplazi ii) Travma/Pankreotektomi
iii) Pankreatit iv) Kistik Fibroz
v) Hemokromatoz vi) Fibrokalküloz Pankreatopati

e) ENFEKSİYONLAR

Konjenital Rubella, Sitomegalovirus, Coxsackie B9

f) İLAÇ VEYA KİNYASAL MADDEYE BAĞLI DM

Vacor, Diazoksid, Pentamidin, Nikotinic Asit, Fenitoin, Glukokortikoidler,

Troid Hormonu, B-Adrenerjik Agonistler, Alfa- interferon,
Proteaz İnhibitörleri, Klozapin, B-Blokörler Tiazidler

g) İMMUN MEKANİZMAYA BAĞLI NADİR FORMLAR

- i) Stiff-Man Sendromu
- ii) Anti İnsülin Reseptör Antikorları
- iii) Diğer F-İnfeksiyonlar (CMV, konjenital rubella)

h) DİYABETLE İLİŞKİSİ OLABİLEN GENETİK SENDROMLAR

- i) Down Sendromu ii) Klinefelter Sendromu
- iii) Turner Sendromu iv) Prader-Willi Sendromu
- v) Myotonik Distrofi vi) Huntington Koresi
- vii) Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- viii)Friedrich Ataksisi ix) Porfiri
- x) Wolfram Sendromu

4) GESTASYONEL DM (GDM) (9)

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise “ gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu” olarak tanımlanır. Tanımdaki ortak görüşe karşın, GDM tarama, takip ve tedavide bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerin ortalama % 3-7 ‘sinde gözlenir. Gebelikte anne ve fetüste morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sıralarda yer almaktadır. GDM’ li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır. GDM taraması doğum öncesi dönemde standart hale gelmiştir. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri tartışma konusu olmuş ve bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak 50 gr, bir saatlik

glukoz testi kullanılmakta ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Bu test gebelere 24. gebelik haftasından sonra uygulanmaktadır ve birinci saat glukozu 140 mg/dl üzerinde olanlar hastalara bir sonraki tanısal test olan 100 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanmakta ve burada iki eşik değeri aşan hastalar Gestasyonel Diyabetes Mellitus olarak değerlendirilmektedir.

DM yeni sınıflaması önceki sınıflamalardan 2 noktada ayrılır. İlk olarak, insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) terimleri artık kullanılmamaktadır. Çünkü Tip 2 diyabetiklerin de birçoğunda glisemi kontrolü için eninde sonunda insülin kullanımının gerekliliği karışıklıklara yol açmaktaydı. İkinci farklılık ise, yeni sınıflama sisteminde yaşın artık bir kriter olarak kullanılmamasıdır. (12).

2.3.1. DIYABET TANISI

Dünyada yaygın olarak kullanılan diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenmiştir. Buna göre DM tanısı açlık plazma glukoz düzeyinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın plazma glukozunun 200 mg/dl' nin üzerinde olması poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomların görülmesi ile de tanı konulabilir. (21)

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA)

1. Açlık plazma glukoz düzeyinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl ve üstü olması
2. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) ile günün herhangi bir saatinde rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl' nin üzerinde olması
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl ve üstü olması
4. Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl altında olan ancak diyabet açısından yüksek riskli kişilere (hb1ac 6.5 ve üzeri) ,belirli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı

kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur fakat bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu varsa OGTT yapmak gerekir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için bozulmuş açlık glukozu adını vermektedir. (21,22).

Açlık Plazma Glukozu

Normal < 100 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu(IFG) ≥ 100 mg/dl ve <126 mg/dl

Diyabet ≥ 126 mg/dl ve üstü

OGTT 2. saat plazma glukozu

Normal < 140 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı(IGT) > 140 mg/dl ve <200 mg/dl

Diyabet > 200 mg/dl

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Glukoz tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir. Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı tanısında oldukça önemlidir. (23).

Endikasyonlar:

- 1- Normal kan glukoz değerinin üzerinde değer bulunması
- 2- Ailesinde MODY tipi diyabet bulunan bireyler
- 3- Ailesinde diyabet öyküsü bulunan bireyler
- 4-Obezitesi (BMI >30) olan bireyler
- 5- DM ve gestasyonel glukoz toleransının araştırılması
- 6- Hikayesinde spontan abortus, neonatal ölüm, ölü doğum ve iri bebek (doğum kilosu >4 kg) doğum olan kadınlar
- 7- Sendrom X düşünülen vakalar
- 8- Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı bulunan ve özellikle bu patolojiler 50 yaşın altında rastlanan bireyler

9- Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glukozüri saptanan vakalar (olay geçtikten sonra)

10- Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler

Bireyler testten en az 3 gün önce > 300 gr. karbonhidrat içeren beslenme programına dahil edilir. 3.günün sonunda yaklaşık 12 saatlik açlık takiben 75 gr. glukoz içirilerek OGTT yapılır. Açlık kan örneği alındıktan sonra 300 ml. suda eritilmiş 75 gr. glukoz 5 dakika içinde içirtilir. (Gebelerde 100gr. glukoz) 30, 60, 90, 120. dakikalarda da kan örnekleri alınarak test sonuçlandırılır. Glukoz venöz plazmada bakılmalıdır. OGTT esnasında idrarda glukoz bakmaya gerek yoktur. Hastada stres, infeksiyon, akut kalp hastalığı gibi OGTT'yi etkileyebilecek sorun olup olmadığı araştırılmalı, ayrıca diüretikler, kortikosteroidler, oral kontraseptif, tiroksin, difenilhidantoin, beta bloker gibi ilaç kullanımı olan varsa testten 1 hafta önce kesilmelidir. Ayrıca malabsorpsiyon, ileri derece karaciğer ve böbrek yetmezliği, Addison hastalığı, Cushing sendromu, Hipopotasemi, Hipertiroidi, Akromegali ve Feokromasitoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde olan bireylerin testi ertelenmelidir (23).

Glikolize Hemoglobin Ölçümleri

Glikohemoglobin, glukoz ile hemoglobinin her iki beta zincirlerinin birleşmesiyle ortaya çıkan bir ketoamin reaksiyonudur. Hemoglobinin glikolizasyonu kan glukoz yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. HbA1C fraksiyonu kan glukozu uzun süre yüksek olan diyabetlilerde yükselir ve metabolik kontrol ile orantılıdır. Bu reaksiyon irreversibldir. Glikolize hemoglobinlerin yarı ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin yarı ömrü ile yakından ilişkilidir. Bundan dolayı HbA1C, önceki 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır; bu da diyabetin kronik kontrolünde yardımcı bir metod olarak kabul edilir. (24)

2.3.2. TİP 1 VE TİP 2 DİABETİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.3.2.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM özellikle çocukluk ve adölesan çağında sık görülen ciddi hastalıklardan biridir. Pankreas beta hücrelerinin zedelenmesi veya total kaybı sonucu oluşur ve doğrudan insülin eksikliği ile ilişkilidir. Hastalık genellikle gençlik çağında başlar, ancak her yaşta ortaya çıkabilir (25). Hastaların hayatta kalabilmeleri günlük insülin kullanımına bağlıdır. (bu nedenle eski adı İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus veya IDMM) (26). Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir, bazı ülkelerde ve belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir, bu durum tanıda güçlükler neden olmaktadır ve bütün bu faktörler sonucunda bazen tanı hastanın kötüleştiği zaman acile gitmesiyle konur. Patogenez bu hastalığa genetik yatkınlıkla başlar ve bazı çevresel faktörler (diyet sedanter yaşam gibi)) bu süreci başlatır. Çevresel faktörlerin diyabet üzerinde etkili olduğunun en iyi kanıtı tek yumurta ikizleridir. (27).

2.3.2.2. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tipi)

Diyabeti): İnsüline bağımlı olmayan diyabetin erken yaşta başlayan ve otozomal dominant geçen alt grubudur. Ailede 25 yaştan önce diyabet başlayan en az 2 birey vardır ve ailenin en az yarısında en az üç nesil boyunca dikey bir geçiş mevcuttur. Tip 2 diyabette ise hem insülin eksikliği hem de insülin direnci mevcuttur. Tip 2 diyabetten farkı genetik olarak programlanmış beta hücre disfonksiyonuna bağlı insülinin yetersiz salınmasıdır (25). MODY'deki patoloji glukokinaz geninin 7. Kromozomunun kısa kolunda bulunan mutasyon sonucudur. İnsülinin salgılanması için gerekli glukoz eşiği anormal olarak yükselmekte ve diyabet gelişmektedir. Buna bağlı bozulmuş glukoz toleransı ve açlık hiperglisemisi oluşmaktadır. Bu hastalar obez değildir. Yine bu hastalarda ketoasidoz görülmez. (23).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult: Latent Otoimmün Diyabetli Erişkin): Tip 1 otoimmün diyabetin yavaş ilerleyen formudur. Hastaların çoğu obez değildir ve GADA, ICA pozitifdir.

Gestasyonel Diyabet: Gebelikte başlamış veya ilk olarak gebelik döneminde tespit edilen glukoz toleransının bozulmasıdır. Tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gr glukoz içirilerek OGTT yapılması gerekmektedir. 50 gr glukoz ile yapılan OGTT’de herhangi bir hazırlık yapılmadan gebeye 50 gr. glukoz içirilir ve 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi ölçülür. Kan şekeri 140 mg/dl ve üzeri ise 100 gr glukoz ile test tekrarlanır (33). Ayrıca şu durumlarda gebelere direkt 100 gr glukoz ile test yapılabilir:

- Ailesinde DM öyküsü olan gebeler
- 30 yaş üstü gebeler
- Obez gebeler
- Glukozürisi olan ya da rastgele ölçülmüş 120 mg/dl üzerinde glukoz değeri olanlar
- Daha önceki gebelikte 4 kg’ın üzerinde çocuk doğuranlar
- Daha önce nedeni bilinmeyen abortus, polihidroamniyoz öyküsü olanlar

2.3.2.3. Tip 2 DM

Tip 2 diyabetin klinik belirtileri çoğunlukla 40 yaş üzerinde ortaya çıksa da ve vücut ağırlığı ile ilişkili olsa da, genetik faktörlerin patofizyolojide önemli rol oynadığı görülmektedir. Tip 2 diyabetes mellitus insülin direncine yol açan obezite, hareketsizlik, yüksek yağ içerikli veya yüksek kalorili diyet gibi çevresel faktörler ile genetik faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan polijenik bir hastalıktır. (26)

Tip 2 diyabet aşağıdaki sıra ile gelişen hastalığın farklı evlerini temsil eden 3 patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

Bunlar:

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci

□ Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta-hücrelerinin fonksiyon bozukluğu

□ Karaciğerde glukoz üretiminde artış (29).

Tip 2 diyabetin diğer karakteristik özellikleri insülin bağımsız olabilmesi ve uzun süre semptomsuz kalabilmesidir. Hastalığın tanı konmayan veya konamayan asemptomatik bir dönemi mevcuttur. Ateşli hastalıklar, infeksiyonlar yada hiperglisemik hiperosmolar tablolar tanıyı çabuklaştırmaktadır (30). Tip 2 diabetes mellituslu bireylerin uzun dönem izlemlerinde, insülin sekresyonu, açlık sırasında ve oral glukoz yada yemeklere cevap olarak normalden yüksektir. Bu erken safhada kan glukoz seviyeleri hafifçe normalden yüksektir. Hastalık ilerledikçe açlık glukozu ya da postpandiyal 2. saatteki glukoz seviyeleri ile insülin sekresyonu artar. Ancak artmış olan insülin seviyesi yüksek glukoz için yeterli değildir (26).

Tip 2 DM Patogenezi

Tip 2 DM insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'ını Tip 2 DM oluşturur (37). Glukoz dengesi göz önüne alındığında klinik açıdan Tip 2 DM tipik olarak üç patofizyolojik mekanizma ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma,

2. İnsülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu,

3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış (karaciğerde glukoz üretiminde artış, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğerde glukoneogenezi artırması sonucunda meydana gelir

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücreleri insülin sekresyonunu iki fazda salgılar; biri hızlı diğeri yavaş ve sürekli insülin salgılayan fazlardır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın olmayışı ve pulsatil salgı düzeninde aksama Tip 2 DM gelişimine ilk belirti olan beta hücre fonksiyon bozukluğudur ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir (38). İnsülin direnci veya İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır (39).

İnsülin duyarlılığını etkileyen birçok faktör vardır bunlar; ırk cins, obezite, yaş, kan basıncı yüksekliği, sigara içimi ailesel dm varlığı ve iskemik kalp hastalığıdır. (40). Tip 2 DM tanısı konulmadan gerek insülin etkisinde azalma, gerekse insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bundan dolayı şiddetli insülin direncinin direncinin olduğu hastalarda yüksek seviye insülin kullanımı hastadaki glukoz seviyelerini normale getirebilir. (41). İnsüline bağlı glukozun transportu, glukoz transport proteinleri ile gerçekleştirilir. Glukoz taşıyıcı ailesi (GLUT) 11 değişik proteininden oluşur ve bu proteinler D-glukozun konsantrasyon farkından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu süreçten temel olarak GLUT-4 sorumludur. (36,39). GLUT-4 seviyesindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 seviyesindeki düşüklük ise glukozu karşı oluşan erken insülin cevabının yokluğundan sorumludur (37). Hücre düzeyindeki insülin direnci, insülin fonksiyonunda azalma şeklinde tanımlanabilir ve bu durum glukoz uptake'ini etkiler. Aynı zamanda insüline karşı gelişen diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla birçok hücre ve dokuda farklı defektlerin değişik kombinasyonları gelişir, bunun sonucunda bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlanır. İnsülin direnci sonucu oluşan ilk bozukluk insülin hipersekresyonudur, bunu daha sonra insülinin periferik dokulardaki etkisinde azalma takip eder. Bu gerçekleşen hadiseler plazma glukoz düzeyinden bağımsızdır (38).

Tip 2 DM'da kas dokusunda insülin reseptör kinaz ve glikojen sentaz aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülin etkinliği azalmaktadır. İnsülinin etkinliği, yalnız glukoz uptake ile ilgili değildir aynı zamanda insülin sekresyonu ve insülin direnci, mitokondride enerji tüketimini, metabolik olarak aktif ve adipositlerin değişimini, hücre büyümesini sağlayan gen ağlarında değişiklikleri indükleyen genler gibi birçok süreçte insülinin etkisi söz konusudur (38,42). İnsülin sekresyonu ve buna bağlı glukoz homeostazisi iki yolla düzenlemektedir. Plazma glukoz artışı insülin sekresyonunu uyarmakta, bu da zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir (39). Plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekresyonuna neden olmaktadır. 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı devam ettirememekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dl'nin üzerindeki Tip2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi

normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu iki parametre ciddi insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve IGT, Tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (40).

İnsülin direncine bağlı olarak diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir: (43)

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem):

Bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir, fakat periferik insülin direnci vardır. Bu direnç normale göre daha fazla insülin salgılanarak kırılmaya çalışılır. Bu dönemde açlık ve yemek sonrası tokluk kan şekerleri seviyeleri normal sınırlardadır.

2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Periferik insülin direnci giderek bozulur. Pankreas beta hücrelerindeki aşırı yük sebebiyle insülin salgılanması azalır ve glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık şekerleri normaldir, fakat postprandiyal hiperglisemi gelişir.

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

İnsülin direncinin artması kompanseasyonda da bozulmaya sebep olur. Ayrıca karaciğerde glukoz üretimindeki artış plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.

4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):

Bu dönemde insülin direnci en üst seviyededir. Glukoz toksisitesi beta hücrelerinden daha az insülin salgılanmasına yol açar. Birinci fazda oluşan insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması insülin direncine yol açar. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini daha da şiddetlendirmektedir (44). Yüksek glukoz seviyesi (glukotoksisite) veya artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler.(45)

İnsülin direncinde oluşmasında bazı moleküler dikkat çekmektedir. Bunlar;

Membran glikoprotein plazma hücre antijen-1(PC-1)

Leptin

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α),

□□ İnterlökin-6 (B22)

Tip 2 DM Risk Faktörleri:(11)

- 1-Diyet
- 2- Fiziksel inaktivite
- 3-Genetik belirteçler
- 4-Genetik karışma
- 5- Ailevi kümelenme
- 6- Genetik faktörler
- 7- Obezite ve vucut yağ dağılımı
- 8- Cinsiyet
- 9-Yaşlanma
- 10- Cinsiyet hormonları
- 11- Alkol ve sigara kullanımı

Tip 2 DM Taraması:

Özellikle santral obezitesi olan, fazla kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²), bel çevresi yüksek (kadında > 88 cm, erkekte > 102 cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren 3 yılda bir AKŞ ile diyabet taranmalıdır. Ayrıca BMI ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine sahip olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taranması gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında DM olan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara dahil kişiler
3. Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol < 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
4. Hipertansiyonu olanlar (kan basıncı: $\geq 140/90$ mmHg)
5. İri bebek doğumu yapmış veya daha önce gestasyonel DM tanısı almış kadınlar

6. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
7. Sedanter yaşamı olan kişiler
8. İnsulin direnci ile ilgili klinik bulguları (akantozis nigrigans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
10. IFG veya IGF saptanan bireyler
11. Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlar
12. Doymuş yağlardan zengin beslenme alışkanlıkları olanlar

2.4. DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes mellitus ve onun oluşturduğu komplikasyonlar sadece hastayı değil, hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu hem sosyal hem de ekonomik yönden zararlar verir bu yüzden herkesi ilgilendiren bir hastalık hatta klinik bir sendromdur. Birçok çalışma, komplikasyonların tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıktığını veya tanı konduğunda hastaların komplikasyonlardan ve bunların sonuçlarından etkilenmiş olduklarını göstermektedir (30).

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve diğer deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. (31).

DM' un akut metabolik komplikasyonları ve kronik komplikasyonları vardır. Bunlar:

1. Akut komplikasyonlar:

- a. Hipoglisemi
- b. Hiperosmolar Nonketotik Diabetik Koma (HNKDK)
- c. Laktik Asidoz Koması (LA)
- d. Diabetik Ketoasidoz (DKA) Ve Ketoasidoz Koması

2. Kronik komplikasyonlar:

- a. Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Retinopati, Nefropati, Nöropati (Simetrik Periferik Nöropati, Mononöropati, Otonomik Nöropati)

b. Makrovasküler Komplikasyonlar:

Koroner Arter Hastalığı, Serebrovasküler Hastalıklar, Periferik Damar Hastalıkları, Diabetik Ayak

c. Nonvasküler komplikasyonlar:

Gastroparezi, Seksüel Disfonksiyon, Deri Değişiklikleri (11)

2.4.1. Akut Komplikasyonlar

2.4.1.1. Diabetik Ketoasidozis (DKA)

İnsülinin ileri derecede eksikliği nedeni ile protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının ileri derecede bozulması sonucu oluşan, zamanında tedavi edilmezse komaya kadar ilerleyerek ölüme neden olabilen akut bir diyabet komplikasyonudur. Mortalitesi %6-10 civarında olup daha çok çocukluk döneminde görülür (25). DKA tablosunun oluşmasına sebebiyet veren en sık rastlanan nedenler arasında enfeksiyon, yetersiz insülin, ağır stres, travma, myokard infarktüsü, serebrovasküler ataklar, renal yetmezlik gösterilebilir (25, 32). Beyin ödemi diyabetik ketoasidozun en ölümcül olan ve en korkulan, nadir olarak DKA tablosundaki çocukların %0,2-1' inde görülen komplikasyonudur. Çok hızlı, hipotonik ve fazla miktarda sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değiştirilmesi, fazla bikarbonat verilmesi ve glikoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir. (46,47).

Bilinci yerinde olmayan veya hiperventilasyon halinde olan her hastada tanıda DKA düşünülmelidir İntravenöz sıvılarla sıvı replasmanı ve insülin tedavisi yapılır. Elektrolit ölçümler yapılır, eksikliği veya fazlalığına göre tedavisi uygulanır İnsülin tedavisi ile asidoz ve volüm fazlalığının düzeltilmesi serum potasyumunu düşürür, hipokalemiye neden olur. Bu durumu önlemek için potasyum replasmanı başlatılır. DKA tedavisinde bikarbonat yüklemesinin faydaları ise hala tartışmalıdır (25).

2.4.1.2. Hiperosmolar Nonketotik Diabetik Koma (HNKDK)

Hiperosmolar nonketotik diyabet koması, belirgin ketoasidozun yokluğunda şiddetli hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon ile karakterizedir. İnsüline bağımsız Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, önceden diyabeti olduğu bilinmeyen yaşlı hastalar veya sadece diyet ya da diyet ve sülfonilüreler ile tedavi edilen hafif diabetiklerde hiperosmolarite gelişebilir. Hipotermi, enfeksiyon, akut pankreatit, tirotoksikoz ve glukokortikoid tedavisini takiben hiperglisemik hiperosmolarite gelişebilir. (48).

Patogenezinde DKA dan farklı olarak hastada ketoasidozu engelleyecek kadar insülin salgısı mevcuttur bu nedenle keton düzeyi hiç artmaz ya da çok az yükselir fakat insülin hiperglisemiyi düzeltmeye yeterli değildir. Eğer hastanın su alımı da düşükse, osmotik diürez sonucu ekstrasellüler sıvı ve plazma hacmi azalır. İdrar hacminin ve idrarla atılan glikoz miktarının azalması, hiperglisemi ve hiperosmolaritenin ağırlaşmasına yol açar. (48,49) Tedavide ilk yaklaşım dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği için diyabetik ketoasidoza benzer şekilde sıvı replasmanı ve hipergliseminin düzeltilmesi için de insülin tedavisi esastır. (11,25).

2.4.1.3. Laktik Asidoz Koması

LA, kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Laktik asit tüketimini engelleyen, laktatın pirüvata dönüşümünü yavaşlatan her olay laktik asidoza yol açabilir.

Tedavide prensip, nedenin ortadan kaldırılması olmalıdır. Şok, hipertansiyon, ketoasidoz, karaciğer yetmezliği, elektrolit denge bozukluğu, travma ve renal yetersizlikle mücadele edilir. Asidemi ciddi ve pH 7'den düşük ise bu tedbirlerle beraber acilen bikarbonat tedavisine başlanmalıdır. Bu tedavi sonrası hastada düzelme olmazsa tedavi sonrasında veya tedaviye beraber hastaya hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz işlemi uygulanabilir. (50).

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır. Buna "kronik vasküler sendrom" da denir.

DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes Mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolor non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir (51,52).

2.5.1. DİYABETİK NEFROPATİ

Batı ülkelerinde terminal böbrek yetmezliğinin esas nedeni diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM’de birbirine yakındır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM’de nefropati prevalansı % 5-10’dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer çalışmalar diyabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir. (53) Diyabetik nefropatinin klinik seyri Tip 1 DM’de, Tip 2 DM’ye göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Diabetik nefropati mikroalbuminüri ile başlayıp sürekli proteinüri ve kötüleşen azotemi ile giden karakteristik bir görünüm gösterir. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse proteinüri sıklıkla nefropatik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları bozulur, sıklıkla arteriyel hipertansiyon bu duruma eşlik eder (53).

Diyabetik Nefropati Evreleri:

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensenin tanımladığı beş evreden geçer (53,54,55):

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Devresi)

Diyabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR %20-40 artabilir. ($GFR > 135 \text{ml/dk/1.73m}^2$). Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur. Normoglisemi sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler.

Evre 2 (Sessiz Dönem)

10-15 yıl kadar sürebilmesine rağmen hastada klinik bulgu yoktur. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyredir. Yapılan sitomorfometrik çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Birçok

hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi bir kan şekeri kontrol sağlanması GFR'yi azaltır.

Evre 3 Başlangıç Halindeki Nefropati Dönemi (Mikroalbuminürik Evre)

Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dır. Hastanın mikroalbuminürik olduğunun kanıtlanması için, 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edilmeli, en az ikisi pozitif bulunmalıdır. Bu devrede GBM ve fraksiyonel mezengial volüm dahada artar. Sonuçta filtrasyon yüzeyinde azalma oluşur. GFH yüksek veya normal olabilir.

İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0,8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-İ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4 Klinik (Aşıkâr) Diabetik Nefropati Dönemi (Azotemik Devre)

Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17. yılda bu devreye ulaşılır. Bu devre aşıkâr nefropati diye de anılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0,5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1 ml/dk azalır. GFH'daki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFH'daki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercihen ACE-İ ve ARB'ler kullanılır. Böbreklerde morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır.

Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Devre)

Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hakimdir. Devamlı proteürinin 7.yılında son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem nefrotik sendrom ile birlikte bulunabilir. Hastalarda üre kreatinin yüksekliği ve ağır hipertansiyon görülür. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülür. Hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz vb.) programına alınmalıdır.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az 5 yıldır diyabeti olan hastada başka bir nedene bağlı değilse, diabetik nefropati olarak değerlendirilir. (D 127) Tip 2 DM'da tanı anında nefropati olabilir. Klinik seyri tip 1 DM'deki kadar iyi bilinmese de çalışmalar benzer seyri ortaya koymuştur (53).

Kalıcı mikroalbuminüri böbrek hastalığı oluşacak diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin en erken ve en basit tayin edilme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İdrar albumin atılım hızının başlangıç düzeyi ve yıllık artım miktarı, kalıcı mikroalbuminüriden aşikar nefropatiye ilerleme için önemli risk faktörleridir. Yüksek normal idrar albumin atılım hızı'nın ($>10\mu\text{g}/\text{dk}$) mevcudiyeti ileride oluşacak başlangıç veya aşikar diyabetik nefropati için önemli risk faktörüdür. $> 50\mu\text{g}/\text{dk}$ olanlarda risk dahada artar. İAAH'nın yıllık artışının %5 olması aşikar nefropatiye geçişin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.

Makroalbuminüri oluşması sırasında genellikle hipertansiyon vardır, hastada renal yetmezlik tablosu henüz başlamamış olabilir, fakat bir süre sonra (ortalama 3 yıl) serum kreatinin yükselmesi ile kendini belli eden GFR azalması olur. Bu evrede masif proteinüri ve nefrotik sendrom sık olarak görülür ve renal yetmezliğe bağlı ilerler. Serum kreatinin yükselmesi (GFR'nın % 40-50 azalması anlamına gelir) ile 10 yıl içinde terminal böbrek hastalığı gelişir (53).

Nefropati takibinde ADA önerileri:

Nefropati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. 5 yılı geçen tip 1 diyabetiklerde ve tüm tip 2 diyabetiklerde tanı anında idrar albumin atılımı ölçülmeli, albumin atılım hızından bağımsız olarak tüm erişkinlerde en az yılda bir kez serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Serum kreatinini kullanılarak GFR hesaplanmalı, varsa böbrek yetmezliği evresi belirlenmelidir(D19). Mikro-veya makroalbuminürisi olan ve gebelik olmayan vakalarda ACE-I veya ARB kullanılmalıdır. Hipertansiyonu ve mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetiklerde ve tip 1 diyabetiklerde hem ACE-I hem ARB nin makroalbuminüriye gidişi azalttığı; hipertansiyonu, makroalbuminürisi ve böbrek yetmezliği (serum kreatinin $>1,5\text{ mg}/\text{dl}$) olan tip 2 diyabetiklerde ARB nin

nefropatiye gidiş i yavaşlattığı gösterilmiştir. Diyabetiklerde ve erken evre böbrek yetmezliğinde 0,8–1.0 g/kg/gün protein kısıtlaması ileri evre KBY’de 0,8g/kg/ gün protein kısıtlaması böbrek fonksiyonlarını iyileştirir.

İdrar albumin atılım hızı takibi nefropati prgonozunu değerlendirmede ve tedavi sonrası değerlendirmede etkilidir (4). Diyabetik nefropati diyabetik hastaların 20–40% saptanmakta olup son dönem böbrek yetmezliğinin nedenidir. 30–299 mg/24 h düzeyinde persistan albuminüri (mikroalbuminüri) tip 1 diyabetiklerde diyabetik nefropati erken evresinde ve tip 2 diyabetiklerde nefropatinin geliştiğini gösteren bir marker olarak saptanmıştır. (58,59). Normoglisemiye yakın hedef değerlerle yapılan intensif tedavinin mikroalbuminüri oluşumunu ve mikroalbuminüriden makroalbuminüriye gidiş i geciktirdiği tip 1 diyabetiklerde (60, 61) ve tip 2 diyabetiklerde (62, 63) gösterilmiştir. UKPDS çalışması kan basıncı kontrolünün nefropati gelişimini azalttığını göstermiştir (56). Ayrıca tip 1 diyabetiklerde sistolik kan basıncı ACE-I bulunan tedavi rejimiyle <140 mmHg’ye indirildiğinde diğer antihipertansiflerle kıyaslandığında mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerlemesini ve makroalbuminürilerde GFR düşüşünü azalttığı da gösterilmiştir (64, 65, 66). ARB’nin tip 2 diyabetiklerde mikroalbuminüriden makroalbuminüriye gidiş i azalttığı gösterilmiştir (68, 69, 70). Optimal glukoz kontrolü, kan basıncı kontrolü ve RAS blokajına rağmen progresif nefropatide protein kısıtlandığında; albuminüri progresyonu, GFR deki düşüşü, son dönem böbrek yetmezliğine gidiş i azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (72, 73, 74, 75). Mikroalbuminüri taraması spot idrarda albumin/kreatinin oranı ölçümü ile 24 saatlik idrar toplanarak veya mikroalbuminüri stickleri ile yapılabilir. Tanımlama tablo-12’deki değerlerle yapılmaktadır. Değişkenik nedeniyle 3-6 aylık dönemde tekrarlanmalıdır. Egzersiz, infeksiyonlar, endokrin bazı hastalıkları ölçümde değişiklikler yapabilir.

Tablo 12— Albumin atılımıyla ilgili tanımlamalar

Spot idrar ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)

Normal <30

Mikroalbuminüri 30–299

Makro (klinik)-albuminüri 300

2.5.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Diyabetes mellitusun süresinin uzaması retinopati sıklığı ve derecesini artırır. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikroküzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır:

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji, sert eksüda oluşumu, maküler ödem olabilir

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler, Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar,

Retina içi kanamalar, Retina içi mikrovasküler oluşum

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu, Vitreus içi kanamalar

- Fibro-vasküler proliferasyon, Retina dekolmanı

- Iriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3, 4, 6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir. (79, 81). Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diyabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grup toplanabilir.

Klinik seyir:

Non proliferatif retinopati: Prevelansı yaşla ve hastalığın süresine paralel olarak artmaktadır. Tip1 diyabetlilerde yapılmış bir çalışmada ortalama yaşı 17,6+/- 4 yıl ve diyabet süresi 8,5+/- 4 yıl olanların %47'sinde retina değişiklikleri saptanmıştır. Diyabet süresi 18 yılı tamamlayan her hastada, retinada başlangıç

yapısal anormallikler saptanır. Nonproliferatif retinopatide damarlarda gözlenen dilatasyon ,konstriksiyon ve büküntüler ,mikroanevrizmalar,nokta şeklinde, benekli veya sert eksüdalar, hiperpermeabl kapillerlerden protein ve lipid kaçağına bağlıdır, makulada oluşur.Atılmış pamuk tarzında eksüdalar mikroinfarktlara ait olup, ani ortaya çıkışları retinopatinin süratle ilerleyici olduğunu gösterir (C79).

Proliferatif retinopati: Diyabet oftalmopatisinin en ağır komplikasyonudur. Tip1 DM hastaların 15.yılında başladığı,20-25.yılında %25'inde rastlandığı rapor edilmektedir. Burada baslangıç patoloji yeni damar oluşumudur. Yeni damarlar optik diskten veya periferik damarlardan başlar.Kolaylıkla rüptür olur ve vitreo retinal mesafeye kanarlar.Yeni damarlara eşlik eden fibroblast ve glial elementler, kollajen açığa çıkarılır ve retinanın iç yüzeyine çeşitli bölgelere ve optik sinir basına tutunurlar.Sonuçta retina dekolmanı ve retina yırtıkları olur,vitreus sıvısı sızar.Vitreus kanamalarında kontraksiyona ve çekilmelere sebep olarak retina dekolmanı oluşturur. (80) Nonproliferatif retinopatili hastaların %8-10' u 10 sene içinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içinde körlüğe doğru giderler. Diyabetli kişide hücre içi sorbitol birikir, bunun sonucu olarak hücre içi myoinositol azalır. Myoinositol azaldığı için de Na-K-ATP az aktivitesi azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir (82,83,84).

İleri sürülen diğer bir teoride de diyabetiklerde proteinlerin non-enzimatik yollarla glikolize olduğu göz önüne alınmaktadır. Bu glikolize proteinler doku ve damar duvarlarında birikirler ve geri dönüşümsüz glikozillenme son ürünlerini oluştururlar. Bunlarda diğer yapı proteinleriyle etkileşerek enzimatik aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar. Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksüda, hemoraji ve retina ödemi izlenir.

Diyabetik retinopatinin tetkiki için su metodlar kullanılır:

Direkt veya indirekt oftalmoskopi

Retina fotoğrafı

Fluorescein fundus anjiyografisi (FFA)

Biyomikroskopi

Diyabetik retinopatinin tedavisi:

-Yılda en az 1 kez göz kontrolünden geçmelidir.

Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyonudur.

-Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi tedaviye (örneğin vitrektomi) başvurulur.

-En önemli tedavi ise iyi bir kan glukoz kontrolü sağlamaktır.

2.5.3. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Nöropati diyabetin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken diyabet yaşının artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Etkileyen faktörler arasında genetik cinsiyet yaş, ırk ve kötü giden bir glisemik dalgalanma vardır. (81).

Diyabetik nöropatinin patogenezi

Diyabetik nöropati klinik olarak simtrik, duyusal ve otonom nöropati şeklindedir. Sinir

biyopsilerinde akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu, demiyelinizasyonu varsa nervorumlarda anormallikler ve ağır nöropatilerde kapillerlerde tıkanma görülür. Nörofizyolojik tetkikler sırasında motor ve duyusal iletilerde hızın yavaşladığı ve iskemik iletim yetmezliği olduğu gözlenir. Nöropatinin oluşumunda diğer komplikasyonlar da sözü edilen kronik hipergliseminin olumsuz etkileri (poliol ve miyoinositol yollarının çalışması, akson iletilinde bozukluk oluşması, nonenzimatik glukozillenmiş proteinler) söz konusudur.

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Diyabetik periferik nöropatiler simetrik polinöropatiler (duyusal, motor ve birlikte);

Fokal nöropatiler ve multifokal nöropatiler olarak gruplandırılır.

1-Simetrik Polinöropatiler

- Otonomik nöropati
- Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi
- Duyusal veya sensorimotor polinöropati

2-Fokal ve Multifokal nöropatiler

- Gövde ve ekstremite mononöropatisi
- Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi
- Kranial nöropati

3-Mikst formlar

2.5.3.1. SİMETRİK POLİNÖROPATİLER

Duyusal veya sensorimotor polinöropati:

1. Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi, Otonomik nöropati
2. Fokal ve Multifokal nöropatiler Kranial nöropati Gövde ve ekstremite mononöropatisi Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi
3. Mikst formlar

Duyusal polinöropati: Diyabetik olgularda en sık ortaya çıkan sinsit başlangıçlı bir nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi başparmaklarda ortaya çıkar, hastalık ilerledikçe ayağı ve daha yukarıda bacakları etkiler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir, etkilendiklerinde aynı şekilde parmaklardan başlar, sonra eller ve önkol etkilenir, eldiven şeklinde hipoestezi olur. Daha ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duyu kayıp gövdeye ve laterale yayılır. (80).Aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusu azalması görülebilir. En sık semptom, uyuşukluk ve karıncalanma duyusudur. Ağrı problem yaratabilir, simsekvari ağrı da

ortaya çıkabilir ve geceleri özellikle ayaklarda yanıcı pareteziler olur. Hafif distal kas güçsüzlüğü olabilir ve bu elektromiyografik olarak denervasyon bulguları ile birliktedir. Eğer daha ciddi distal motor etkilenme var ise, diğer nedenlere bağlı nöropati birlikteliği sorusu akla gelmelidir.

Proksimal Simetrik Motor Nöropati: Kalça ve uyluğu etkileyen, relatif olarak simetrik kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Progresyon sinsisi olabilir. Başlangıçta lumbal veya üst bacak ağrısı birlikte olabilir. Patella refleksi kayıptır. Bu olgularda asimmetrik proksimal motor nöropatiden daha çok, distal duyuşal polinöropatinin eşlik ettiği gözlenebilir. Bu durum sıklıkla 50'den daha yukarı yaşta olan ve diyabeti iyi kontrol edilememiş veya gizli diyabeti olanlarda görülür. Gliseminin iyi kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Ağrı sıklıkla 3 ay sonra azalmaya başlar, 12 ayda iyileşir (80).

Otonomik Nöropati: Diffüz tutulum gösterir. Aşağıdan yukarıya doğru ilerler. Bu yüzden terleme kaybı ayaklardadır ve erken bulgudur. Otonomik nöropati başladığında kalıcıdır. Klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Otonomik Nöropatinin Klinik Bulguları:

A-Pupiller ve Lakrimal Gland Disfonksiyonu

B-Kardiovasküler bozukluklar

Taşikardi bradikardi vb kalp hızı anomalileri, postür al hipotansiyon

C-Termoregülatuar Bozukluklar

-Distal anhidrozis, Gustatuar terleme

-Isı değışikliklerine anormal vazomotor cevaplar

D-Hipogliseminin farkına varamama

E-Respiratuar kontrol bozuklukları

F-Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

-Özofagial atoni, Gastrik ve duodenal atoni

-Safra kesesi atonisi, Diyabetik diare

-Kolon atonisi, Anal sfinkter zayıflığı

G-Genitoüriner Bozukluklar

-Mesane atonisi, Kadın seksüel disfonksiyonu

-Retrograd ejakulasyon-Empotans

2.5.3.2. FOKAL VE MULT_FOKAL NÖROPATİLER

Kraniyal sinir lezyonları: En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkla 6. sinir lezyonları görülür. 4. sinir ise nadiren tek başına tutulur. 3. sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı olabilir. Diyabetik 3. Sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez.

Ekstremitte ve gövde mononöropatileri: İzole periferik sinir lezyonlarının diyabet ile uyumlu olarak ortaya çıkıp çıkmadığının saptanması her zaman mümkün olmayabilir.

Diyabetik nöropatide periferik sinirler izole veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir. Birçok periferik sinirin etkilenmesi tamamlanmıştır. Fakat en sık etkilenen periferik sinirler; ulnar, median, radial, femoral, uyluğun lateral kutanöz siniri ve common peroneal sinirlerdir. Akut başlangıçlı olgularda ağrı, önde gelen bulgu olabilir. İzole periferik sinir lezyonları sıklıkla eksternal basınç palsilerine uygun bölgelerde çıkar. Common peroneal sinir fibula boynunda etkilenebilir veya tuzak bölgelerinde etkilenme olabilir.

Asimetrik Proksimal Alt Ekstremitte Motor Nöropatisi, Lumbosakral Radikülopleksopati

Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olabilir. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla aşikar değildir. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda asimetrik kuvvetsizlik ve erime vardır. Pelvik femoral kaslardaki asimetrik kuvvetsizlik ve atrofinin ortaya çıkışı ya ani ya da adım adım progresyon şeklinde görülebilir. Bu durum, iliopsoasları kuadrisepsleri ve addüktör kasları etkiler, kalça ekstansörleri ve hamstringler ayrılmıştır. Alt ekstremitede anterolateral

kas grubu simultane olarak etkilenebilir. (80,85). Uyuşukluk veya pareteziler minör yakınmalardır, kilo kaybı yarından fazla olguda ortaya çıkar.

Sonuçta ağrı asimetrik engelleyici motor nöropati ortaya çıkar.

Distal simetrik polinöropati(DPN) kullanılacak ilaçlar tabloda belirtilmiştir.

Tablo 14— Semptomatik DPN ilaç kullanımı

Sınıf Örnekler Doz

Duloxetine 60–120 mg günlük

Substance P inhibitörü Capsaicin

Cream 0,025–0,075% günde 3-4 kez

Nortriptyline 25–75 mg yatmadan önce

Imipramine 25–75 mg yatmadan önce

Antikonvülzanlar Gabapentin 300–1,200 mg günde 3 kez

Carbamazepine 200–400 mg günde 3 kez

Pregabalin 100 mg günde 3 kez

Trisiklik ilaçlar Amitriptyline 10–75 mg yatmadan önce

5-hydroxytryptamine and norepinephrine uptake inhibitörü

Diyabetik otonomik nöropati: İstirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik

hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, nörovasküler fonksiyon bozukluğu, "brittle diyabet," ve hipoglisemik otonomik yetersizlik gibi özetlenebilir.(87) Tedavide gastroparezi için diyet ve metoklopramide, eritromisin gibi prokinetik ajanlar kullanılabilir, erektil disfonksiyonda fosfodiesteraz inhibitörleri, intraüretral-intrakorporeal prostoglandinler, penil protezler kullanılabilir.

2.6. DM Tedavisi

DM Tedavisinin Amaçları

- 1- Hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamak
- 2- Uzun dönemde görülebilen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak
- 3- Hiperglisemiyle bağlı oluşan semptomları ayarlamak

Tip 2 diyabetli hastaların tedaviye uyumlarını artırmak ve HbA1C düzeylerini düşürerek hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmak amacı ile 2005 yılında IDF tarafından oluşturulan “Tip 2 Diyabet Tedavisi Küresel Rehberi” 2012 yılında güncellenmiştir. Bu rehberde, Tip 2 diyabetin daha erken ve daha agresif biçimde tedavi edilmesi önerilmektedir. Buna göre;

Hedef HbA1C'nin \leq % 7,0 (\leq 53 mmol/mol) olması ve tedavinin ilk 6 ayında bu hedefe ulaşılması sağlanmalıdır (tolere edebilen, uygun hastalarda daha düşük HbA1C hedefleri belirlenmelidir).

Tip 2 diyabetin başlangıcından itibaren tedavinin tüm aşamalarında sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır. Yaşam tarzı değişiminin yeterli olamayacağı düşünülen hastalarda başlangıçtan itibaren farmakolojik tedavi verilebilir. Her tedavi değişikliğinde, hasta üç ay sonra kontrole çağırılmalıdır.

Glisemik Kontrol Hedefleri

Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.

Genel olarak Tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1C hedefinin \leq % 6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örneğin riskli gebelikte) HbA1C hedefi % 6 (42 mmol/mol) olarak belirlenebilir.

HbA1C'nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar; özellikle KVH (Kardiyo Vasküler Hastalık) riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite

risklerini artırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha yüksek tutulmalıdır.

□□ Genel olarak HbA1C % 6.5-7 (48-53 mmol/mol) ise veya hastanın bireysel glisemik hedefleri sağlanamıyorsa öncelikle yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen HbA1C > % 7 (>53 mmol/mol) ise tedavide yeni düzenlemeler yapılması gereklidir.

□□ HbA1C hedef değere ulaşılan dek 3 ayda bir, hedefe ulaşıldıktan sonra ise 3-6 ayda bir ölçülmelidir.

□□ Normale olabildiğince yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu hedefler sürdürülmelidir.

□□ Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG (Plazma Glukoz) düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve APG 70-120 mg/dl olmalıdır. Açlık ve öğün öncesi PG hedefleri sürdürülemezse veya hedeflere ulaşıldığı halde HbA1C >% 7 (>53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat) sonra ölçülmelidir. Tokluk PG hedefi <140 mg/dl olmalıdır (88).

1) Yaşam Değişikliği Eğitimi: Öncelikle hastanın eğitimi verilmelir, hasta dm konusunda yeterince bilgilendirildikten sonra oral antidiyabetikleri insülin kullanımı glukoz seviyeleri vb konularında bilinçlendirilmelidir. Hastalığı veya tedavisi sırasında rastlayacağı olaylar (hipoglisemi, hiperglisemi), bunların nedenleri, sonuçları ve nasıl başa çıkılacağı anlatılmalıdır. Akut ve kronik komplikasyonların engellenmesi, şayet oluşmuş ise takibi öğretilmelidir. Ayrıca kişisel bakım eğitimi (deri, diş ve ayak bakımı) ve bunun önemi hakkında bilgi verilmelidir (89).

2) Diyet: Tip 2 diyabetli hastaların birçoğu fazla kilolu olduğundan diyet tedavisinin amacı hastayı öncelikle zayıflatmak olmalıdır. Kalori kısıtlaması, hipergliseminin önemli derecede düzelmesine yardımcı olur (90). Hastaların ideal kiloları hesaplanırken vücut kitle indeksi (VKİ= Kilo/Boy*Boy(m²)) kullanılır. Bu değer 20-25 kg/m² arasında olmalıdır. Glisemik indeksi düşük karbonhidratlar özellikle tercih edilmelidir (91).

3) Egzersiz: Diyabetli hastanın egzersizden beklenen faydayı görebilmesi metabolik dengesinin normal düzeylerde olmasına bağlıdır, aksi takdirde metabolik dengesi tamamen bozulabilir. Egzersizin glisemik regülasyon dışındaki yararları fibrinolitik aktivite artması, trigliserid seviyesinin düşmesi, HDL'nin yükselmesi, kan basıncının düşmesi ve kilo kaybının sağlanmasıdır. Egzersizden saatler sonra oluşabilecek hipoglisemiye karşı hasta uyarılmalıdır (91,92,93).

4) Medikal tedavi

Oral Antidiyabetik Ajanlar

Sülfonilüreler: Tip 2 DM tedavisinin temel ilacıdır. Pankreas adacık hücreesindeki reseptörlerine bağlanarak insülin salgısını arttırmaları. AKŞ'de 60-70 mg/dL, HbA1C'de ise % 1.5-2 azalma sağlar. En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo almıdır (94, 95, 96).

Glinid türevleri: Bu grupta repaglinid ve nateglinid bulunur. Etki mekanizmaları ve yan etkileri sülfonilürelere benzer. Sülfonilürelere farklı olarak etkisi daha hızlı başlayıp, kaybolur. Bu nedenle öğünlerle birlikte alınırlar (97). AKŞ düzeyinde 60 mg/dL, HbA1C düzeyinde % 1,7-1,9 oranında azalma sağlar (98). Meglitinid türevi olmayan ancak insülin salgılatıcı olan nateglinidin repaglinidten farklı olarak daha hızlı etki gösterir ve etkisi daha hızlı kaybolur (99).

Biguanidler: Bu grupta başlıca metformin yer almaktadır. Karaciğerde glikoz yapımını ve insülin rezistansını azaltarak kan glikoz düzeylerini düşürür. Tip 2 DM'li hastalarda monoterapi veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. İnsülin salgılatıcı bir ajan olmadığından hipoglisemi yapmaz (100). Diğer oral antidiyabetiklerden önemli bir farkı metforminin kilo almayı önleyici etkisidir. Metformin tek başına kan şekerinde 60-70 mg/dL, HbA1C düzeyinde % 1,5-2 azalma sağlamaktadır. Kullanımdaki en önemli kontrendikasyonları ve gastrointestinal yan etkileri bulantı, ishal ve karın ağrısıdır. Bilinen en önemli yan etkilerinden biri olan laktik asidoz riski 0,03/ 1000' dir. Tok karnına alınır ve günlük maksimum dozu 3 gr'dır (101) .

Alfa glikozidaz inhibitörleri: Bağırsaklardan glikoz emilimini geciktirerek etki gösterirler. Bu nedenle daha çok tokluk kan şekeri üzerine etkilidirler. AKŞ'de

20-30 mg/dL, TKŞ'de 40-60 mg/dL, HbA1C'de % 0,5-1 azalma sağlarlar. Hipoglisemi yapmazlar (102,103).

Thiazolidinedionlar: Bu grupta rosiglitazon ve pioglitazon yer alır. Etkilerini özellikle yağ dokusundaki peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gama (PPAR γ) üzerinden etki ederek gösterirler ve dokuda yağ metabolizmasını ve dağılımını etkilerler (104). AKŞ'de 30-60 mg/dL, HbA1C'de % 1-1,5 azalma sağlarlar, hipoglisemi yapmazlar. En önemli yan etkileri kilo alımı ve periferik ödem'dir (101).

DPP 4 İNHİBİTÖRLERİ VE GLP 1 ANALOGLARI

İnketinler (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ve glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) pankreas beta hücrelerindeki G protein interaktif reseptörler yoluyla glukoz indüklü insulin sekresyonunu tetikleyen, glukagon salınımını baskılayan hormonlardır (105). Ayrıca; iştah kaybı, gastrik boşaltımın yavaşlamasının sebebiyet verdiği kilo kaybının dışında, myokardiyal performansın artması gibi etkileri vardır. Bunların haricinde beta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını tetiklemek, beta hücre apoptozunu engellemek gibi etkileri de vardır. Tip 2 Diyabet hastalarında defektif olan ilk ve ikincil faz insulin yanıtı aslında doğal şartlar altında inkretin hormonları tarafından düzenlenir (106). Bu bağlamda T2DM hastalarının inkretin yanıtında %60 oranında bir düşüş kaydedilmiştir (107). GLP-1R agonistleri endojen GLP-1 aktivitesini artırırken glukoz bağımlı insulin sekresyonunu stimule edip glukagon salınımını baskılar. DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) ise inkretinlerin (GLP-1 ve GIP) enzimatik inaktivasyonunu önleyerek bu ajanların etki süresini uzatır. İnkretin tabanlı tedavi ajanları T2DM hastalığında başlıca fonksiyonları bozulan organları hedefleyip pankreatik beta hücre fonksiyonlarını düzenler (108). Bu ajanlarda genelde hipoglisemi riski az olup kullanımları ya kilo kaybına sebebiyet verir (GLP-1R agonistleri) ya da vucut ağırlığı üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki göstermezler (DPP-4 inhibitörleri). Baş ağrısı, nazofaranjit, üst solunum yolları enfeksiyonu, uriner sistem enfeksiyonu, ciddi alerjik reaksiyonlar ve hipoglisemi DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri olarak sıralanmıştır.

İnsülin Tedavisi

İnsan İnsülinleri

Regüler İnsülin: İnsan insülini ile yapısal olarak benzerdir.

Orta Etkili İnsülinler: NPH (Neutral Protamin Hagedorn) ve Lente

Uzun Etkili İnsülinler: Ultralente

İnsülin Analogları

1) Hızlı Etkili İnsülin Analogları:

Lispro

Aspart

Glulisin

2) Bazal İnsülin Analogları:

İnsülin Glargin

İnsülin Detemir

İnsülin Tedavisinin Komplikasyonları:

-Hipoglisemi, Obesite, kanser riski

-Masif hepatomegali, Ödem

-Antiinsülin antikoları ve allerji

-Lipohipertrofi, Ateroskleroz

-Kanama ve ağrı, lipoatrofi

2.7. INFLAMATUAR BELİRTEÇLER

2.7.1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein, enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, akut faz cevabı için, İL-6 uyarısına cevap olarak, karaciğerden sentezlenen, 115 kilodalton (KD) moleküler ağırlığa sahip pentamer yapıda bir proteindir. Dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Tarihsel açıdan, keşfedilen ilk özelliklerinden biri, pnömokok hücre zarındaki C-

polisakkaritlere bağlanma kapasitesi olduğu için, C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, CRP'nin, hasarlı hücrelere yapışarak kompleman sistemi ve makrofaj aktivasyonuna da neden olduğu bulunmuştur. C-reaktif protein'in belirgin yükselişi, genellikle infeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuvar durumlarla ilişkilidir, minör yükseklikler ise, hücre hasarı ve hücrel stres durumlarında görülmektedir.

2.7.2. ALBUMİN

Albumin karaciğerde sentez edilir ve 610 aminoasitli tek bir zincirden ibarettir. İnsan ve diğer memeli hayvanların kan plazmasında bulunan en yaygın proteindir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur. Ayrıca, doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda gözyaşı, ter, mide suları ve safrada da bulunur. Vücuttaki toplam albüminin %30-40'ı kandadır. Yağ asitleri ve çeşitli başka maddeleri kanda taşımasının yanı sıra en önemli işlevi, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini sağlamaktır.

ALBUMİN GÖREVLERİ NELERDİR?

Albumin kandaki onkotik basıncı düzenleyen ve dokular arası madde alışverişini sağlayan kandaki taşıyıcı birimdir. Albüminin görevleri şu maddelerle sıralayabiliriz: 1- Onkotik Basıncın %74'ünü oluşturur ve bu şekilde kanda bulunan suyu (sıvıyı) damar yatağı içerisinde tutar. 2- Yağ Asitlerini taşıyarak yağ metabolizmasında önemli göreve sahiptirler. 3- Serbest radikalleri indirgeyerek bunların dokularda tahribata yol açmasını engellerler. 4- Bilirubin ve bazı toksik maddeleri bağlayarak bunları böbreklere ulaştırır ve kandan toksik maddelerin taşınmasını sağlar. 5- Sex steroidleri, tiroid hormonu gibi hayati öneme sahip hormonlarında taşınmasını sağlarlar. 6- Vitamin B6 gibi, vitaminlerin bazılarında bağlar ve taşır 7- Zayıfta olsa bir asit-baz dengesini tamponlayıcı bir görevi bulunur. 8- Vücudun belirli bir homostatik denge kurmasında önemli bir role sahiptir

2.7.3. FERRİTİN

Ferritin demir depolanmasında rol oynayan bir protein kompleksidir. Demir eksikliği anemisi veya diğer kan hastalıklarında azalma olduğu gibi bazı karaciğer depo hastalıklarında yükselme gözlenebilir. Kronik hastalıklardada inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Genelde bu hastalıklarda artış gözlenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniği ADA kriterlerine uygun toplamda diyabet tanısı almış 263 tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus hastası dahil edildi. Bu hastaların 122'sinde mikrovasküler komplikasyon olan 48'i erkek 74'ü kadın 141 inde mikrovasküler komplikasyon olmayan 72'si kadın 69'u erkek hastaydı. Çalışmamıza mikrovasküler komplikasyon olarak nefropati retinopati nöropati alındı. Diyabetik retinopati için tek başına mikroanevrizmalar veya beraberinde hemorajiler, eksudalar ve vasküler proliferasyonu olan hastalar seçildi. Diyabetik nefropati için 30 mg /gün den yüksek albüminüri olup buna neden olabilecek idrar yolu enfeksiyonu ve /veya kreatin klirensinin azalmasına yol açan kronik renal yetmezliğe neden olan diğer faktörlerin olmadığı hastalar çalışmaya dahil edildi. Nöropati için hastanın klinik şikayetleri ve emg raporları dahil edildi. Çalışmamız için hb1ac glukoz crp albumin ferritin değerlerinin ölçümünü yaptık. Bu faktörleri etkileyen enfeksiyon malignite hipertansiyon veya diğer kronik hastalık grubuna dahil olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Vaka seçiminde cinsiyet yaş ırk diyabet çeşitlerini ayırım yapmaksızın belirledik.

Çalışmamızda kullanılan belirteçlerin referans aralıkları olarak albumin 3,5-5,4 g/dl Crp 0-0,5 mg/l Hb1c %4-6 Ferritin 15- 300 ng/ml glukoz 70- 100 mg/dl dir. Glukoz 100-140 mg/dl ve 140 mg/dl üstü olanlarda ayrı ayrı olarak crp ferritin yükselmesini albumin düşmesi korele olarak anlamlı belirlemek istedik. Aynı şekilde hb1ac %6-8 arası ve % 8 üstü olanlarda crp ferritin yükselmesini albümin düşme seviyesi korele olarak anlamlı mı belirlemek istedik.

Yaptığımız çalışma sonuç değerleri hastanemiz biyoistatistiği tarafından analiz edildi.

4. BULGULAR

Veriler hastanemiz istatistikçisi tarafından değerlendirilmiş olup analiz edilmiştir. Analiz raporları aşağıdaki tablolardadır.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Tablo-1

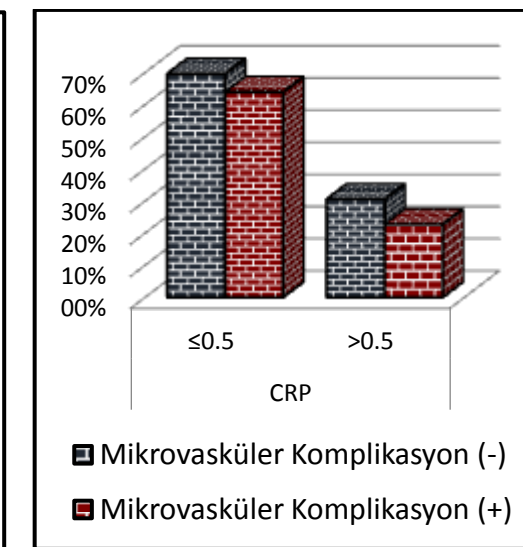
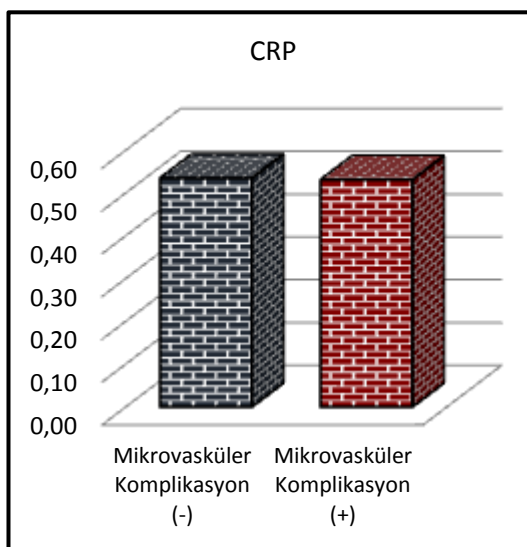
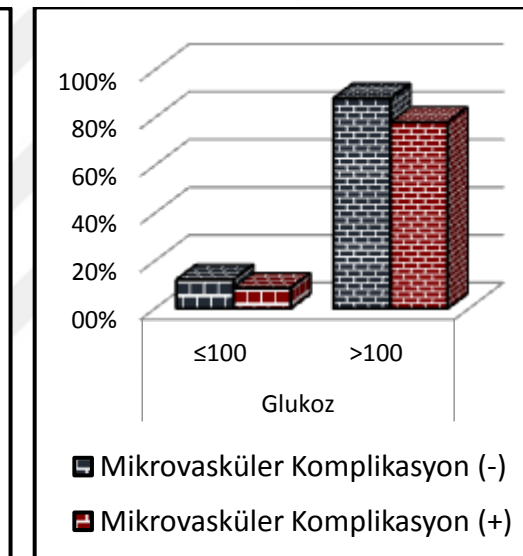
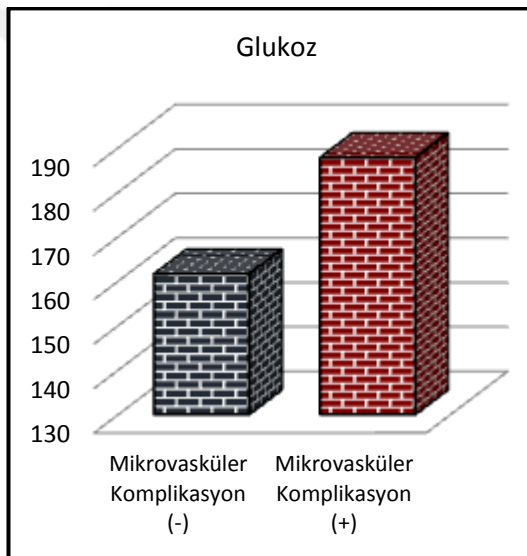
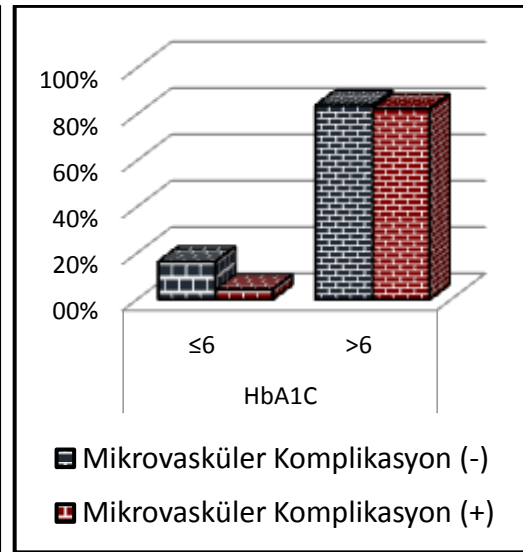
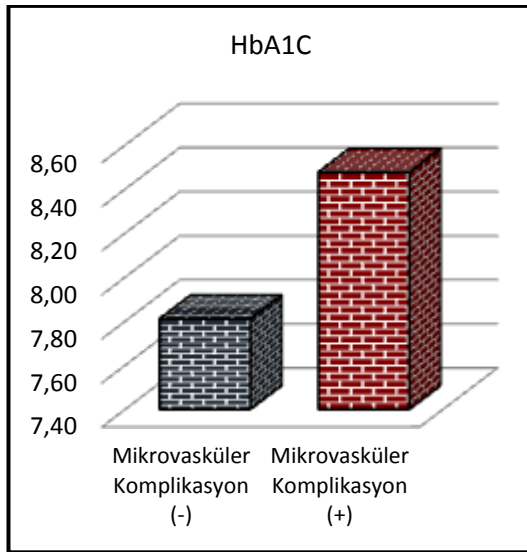
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./N-%
Mikrovasküler Komplikasyon (-)			141 99.2%
Mikrovasküler Komplikasyon (+)			122 0.8%
HbA1C	4.8 - 38.9	7.9	8.1 ± 2.5
HbA1C ≤6			29 11.0%
HbA1C >6			234 89.0%
Glukoz	51.0 - 456.0	165.0	173.7 ± 70.9
Glukoz ≤100			29 11.0%
Glukoz >100			234 89.0%
CRP	0.0 - 9.5	0.3	0.5 ± 1.0
CRP ≤0.5			188 71.5%
CRP >0.5			75 28.5%
Albumin	2.7 - 6.8	4.3	4.3 ± 0.4
Albumin ≥3.5			255 97.0%
Albumin <3.5			8 3.0%
Ferritin	1.0 - 327.0	27.0	47.1 ± 57.4
Ferritin ≤300			261 99.2%
Ferritin >300			2 0.8%

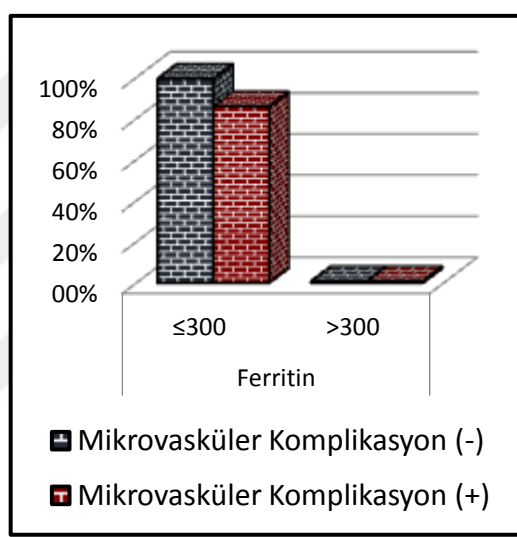
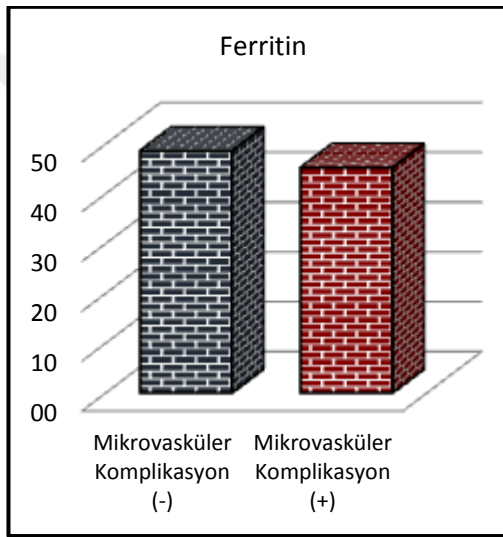
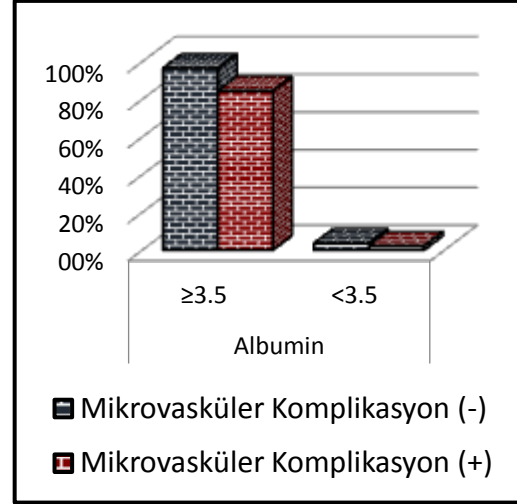
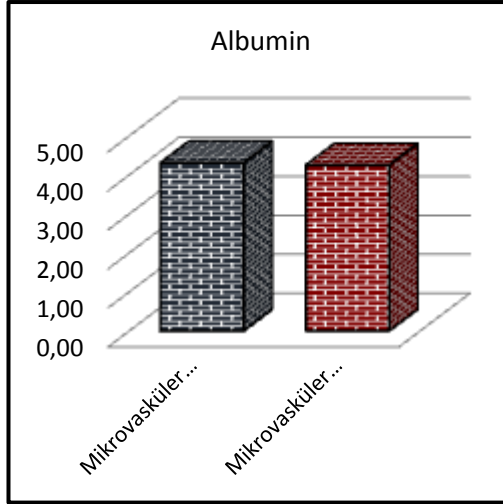
Mikrovasküler komplikasyon olan grupta HbA1c değeri ve HbA1c > 6 olan hasta oranı mikrovasküler komplikasyon olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Mikrovasküler komplikasyon olan grupta glukoz değeri mikrovasküler komplikasyon olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Mikrovasküler komplikasyon olan ve olmayan grupta glukoz > 100 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan ve olmayan grupta crp değeri, crp > 0,5 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan ve olmayan grupta albumin değeri, albumin < 3,5 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan ve olmayan grupta ferritin değeri, ferritin > 300 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

Tablo-2

		Mikrovasküler Komplikasyon (-)		Mikrovasküler Komplikasyon (+)		P
		Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
HbA1C		7.8 ± 1.6	7.8	8.5 ± 3.2	8.3	0.019 ^m
HbA1C	≤6	23	16.3%	6	4.3%	0.003 ^{x²}
	>6	118	83.7%	116	82.3%	
Glukoz		161.5 ± 60.9	153.0	187.7 ± 78.9	180.0	0.003 ^m
Glukoz	≤100	17	12.1%	12	8.5%	0.566 ^{x²}
	>100	124	87.9%	110	78.0%	
CRP		0.5 ± 0.8	0.3	0.5 ± 1.1	0.3	0.273 ^m
CRP	≤0.5	98	69.5%	90	63.8%	0.445 ^{x²}
	>0.5	43	30.5%	32	22.7%	
Albumin		4.3 ± 0.4	4.3	4.2 ± 0.4	4.3	0.226 ^t
Albumin	≥3.5	136	96.5%	119	84.4%	0.609 ^{x²}
	<3.5	5	3.5%	3	2.1%	
Ferritin		48.7 ± 61.4	28.3	45.3 ± 52.6	26.6	0.980 ^m
Ferritin	≤300	140	99.3%	121	85.8%	1.000 ^{x²}
	>300	1	0.7%	1	0.7%	

^m Mann-whitney u test / ^tt test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)





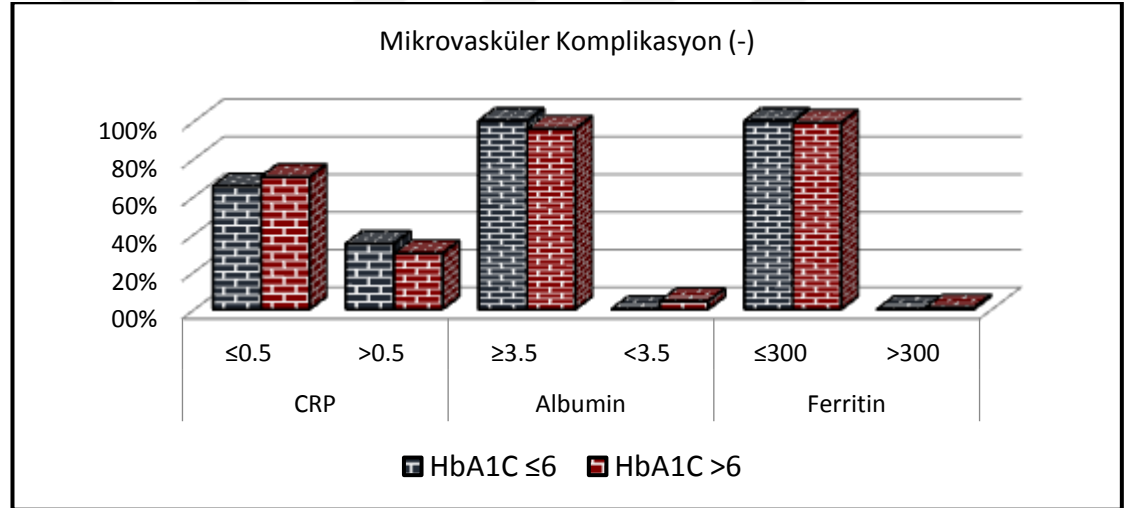
Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta Crp $> 0,5$ olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta albumin $< 3,5$ olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta ferritin > 300 anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta Crp $> 0,5$ olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta albumin $< 3,5$ olan hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c ≤ 6 ve > 6 olan grupta ferritin > 300 anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo-3

		HbA1C ≤6		HbA1C >6		P
		n	%	n	%	
Mikrovasküler Komplikasyon (-)						
CRP	≤0.5	15	65.2%	83	70.3%	0.626 ^{x²}
	>0.5	8	34.8%	35	29.7%	
Albumin	≥3.5	23	100.0%	113	95.8%	0.315 ^{x²}
	<3.5	0	0.0%	5	4.2%	
Ferritin	≤300	23	100.0%	117	99.2%	1.0 ^{x²}
	>300	0	0.0%	1	0.8%	
Mikrovasküler Komplikasyon (+)						
CRP	≤0.5	5	83%	85	73.3%	0.585 ^{x²}
	>0.5	1	17%	31	26.7%	
Albumin	≥3.5	6	100%	113	97.4%	0.69 ^{x²}
	<3.5	0	0%	3	2.6%	
Ferritin	≤300	6	100%	115	99.1%	1.0 ^{x²}
	>300	0	0%	1	0.9%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)



Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 olan grupta Crp > 0,5 olan hasta oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 olan grupta albumin <3,5 olan hasta oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 olan grupta ferritin >300 anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

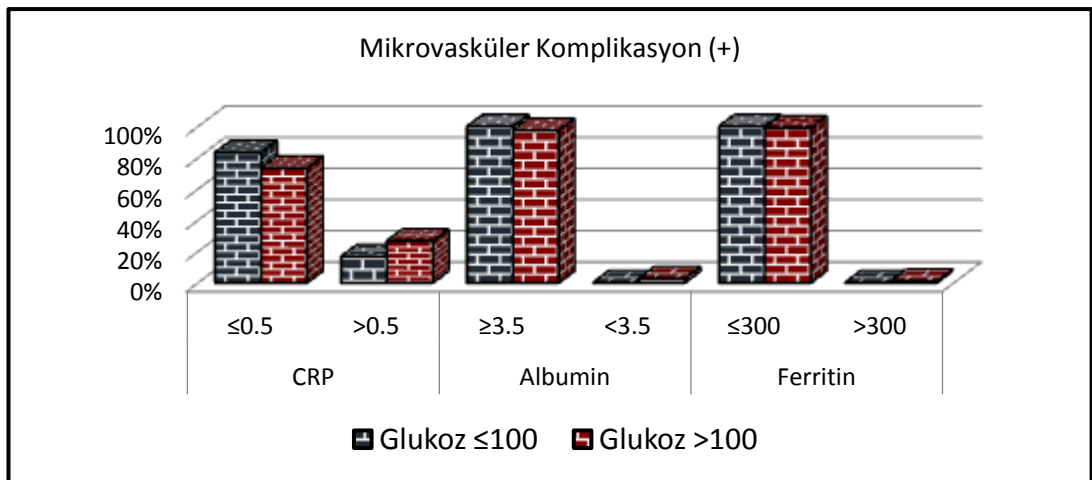
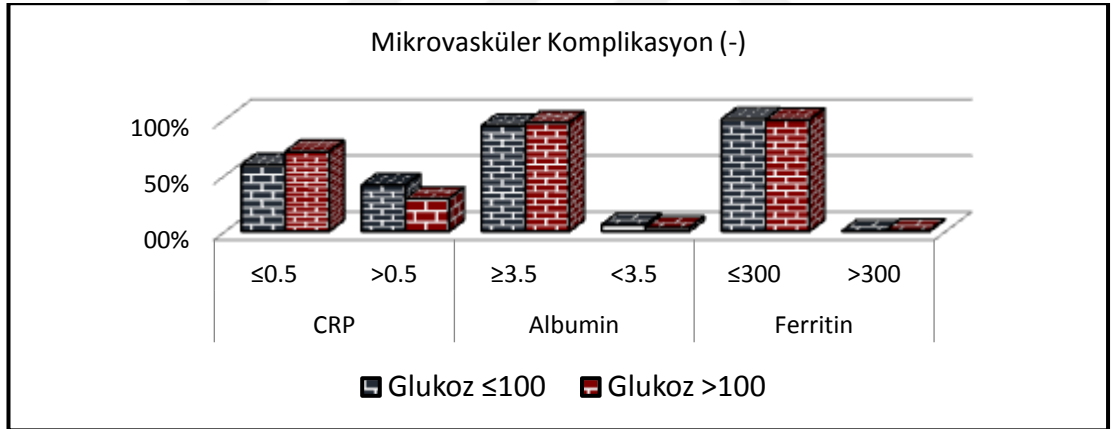
Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 6 olan grupta Crp > 0,5 olan hasta oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 olan grupta albumin <3,5 olan hasta oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir.

Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda Glukoz ≤ 100 ve > 100 olan grupta ferritin >300 anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo-4

		Glukoz ≤ 100		Glukoz > 100		P
		n	%	n	%	
Mikrovasküler Komplikasyon (-)						
CRP	≤ 0.5	10	58.8%	88	71.0%	0.308 ^{x²}
	> 0.5	7	41.2%	36	29.0%	
Albumin	≥ 3.5	16	94.1%	120	96.8%	0.579 ^{x²}
	< 3.5	1	5.9%	4	3.2%	
Ferritin	≤ 300	17	100.0%	123	99.2%	1.00 ^{x²}
	> 300	0	0.0%	1	0.8%	
Mikrovasküler Komplikasyon (+)						
CRP	≤ 0.5	10	83%	80	66.7%	0.428 ^{x²}
	> 0.5	2	17%	30	25.0%	
Albumin	≥ 3.5	12	100%	107	89.2%	0.562 ^{x²}
	< 3.5	0	0%	3	2.5%	
Ferritin	≤ 300	12	100%	109	90.8%	1.00 ^{x²}
	> 300	0	0%	1	0.8%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)



Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda HbA1c değeri ile crp, albümin, ferritin değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda glukoz değeri ile crp, albümin, ferritin değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. (Tablo 5)

Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c değeri ile crp değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c değeri ile albümin değeri arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon mevcuttu. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda HbA1c değeri ile ferritin değeri arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda glukoz değeri ile albümin, ferritin değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. Mikrovasküler komplikasyon olmayan hastalarda glukoz değeri ile crp değeri arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 5)

Tablo-5

		CRP	Albumin	Ferritin
<i>Mikrovasküler Komplikasyon (-)</i>				
HbA1C	r	0.086	-0.099	0.023
	p	0.308	0.245	0.785
Glukoz	r	0.069	-0.031	-0.124
	p	0.416	0.718	0.143
<i>Mikrovasküler Komplikasyon (+)</i>				
HbA1C	r	0.015	-0.227	0.217
	p	0.866	0.012	0.016
Glukoz	r	0.230	-0.091	0.204
	p	0.011	0.318	0.024

Spearman Korelasyon

5. TARTIŞMA

Diyabet toplumda en sık karşılaşılan ve sayısı günden güne giderek artan kronik hastalıklardan biridir. İnsülin yokluğu ve/ veya çoğu zamanda var olmasına rağmen periferde etki edememesi ile karakterize bu hastalığa sahip pek çok hastada, günümüzde bile iyi bir metabolik ve glisemik kontrol sağlanamadığı için uzun dönemdeki komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından çalışmamızda incelediğimiz diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati çoğu zaman hastanın farkında bile olmadan gelişebilen komplikasyonlardır. Fakat farkına varıldığında yapılacak tedavi modifikasyonları ile hastanın sağ kalımına ve kaliteli bir yaşantı sürdürmesine ciddi katkılar sağlanabilmektedir.

Diyabetik mikroanjiopatinin gelişimi hakkında iki önemli hipotez vardır. Bunlardan birincisi Williamson tarafından geliştirilen ‘metabolik hipotez’dir. Bu hipotez diyabetik mikroanjiopatinin kısmi veya tam insülin eksikliğine bağlı olarak açığa çıkan metabolik bozukluk nedeniyle oluştuğunu ileri sürer. Metabolik bozukluğun kontrol altına alınmasıyla diyabetin geç komplikasyonlarının önlenebileceğini veya geciktirebileceğini kabul eder.

İkinci hipotez ise Siperstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen ‘genetik hipotez’dir. Bu hipotez diyabetik mikroanjiopatinin hastalığın süresi ,ciddiyeti ve metabolik bozukluk ile ilgili olmadığını genetik olarak belirlendiğini ileri sürer. Bu nedenle de hiperglisemi kontrolünün geç komplikasyonları önleyemeyeceği görüşünü savunur.

Biz de yaptığımız bu çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaların mikrovasküler komplikasyonu olanlarda glukoz regülasyonu hb1ac ve inflamatuvar belirteçlerden crp albumin ferritin değerlerini ölçerek, bu komplikasyonları başında yakalamak veya sonrasında prognoz takibinde yol gösterici olabildiğini hedefledik. Hastanemizin diyabet polikliniklerinden takiplerine devam eden ve gerek 24 saatlik idrar tetkiki, gerekse göz dibi muayenesi imkanı olan, emg yaptırabilme durumu olan dikkatli ve özenli hastalar ve bu hastaları takip eden doktorlar için bu komplikasyonların gelişimini daha başlarken saptayabilmek ve müdahale edebilmek kolaydır. Takiplerine devam güçlüğü yaşayan veya bu konuda özensiz davranan

hastalar ya da bu komplikasyonları saptayabilmek için başvurduğumuz yöntemlerin kullanılmadığı bölgelerde yaşayan hastalar için ise çalışmamızda incelediğimiz crp albumin ferritin gibi pek çok yerde ulaşılabilen tetkiklerin yol gösterici olabilmesi söz konusudur. Bizde bu değerleri ölçerken tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişen hastaları topladık. Topladığımız hastalarda hipertansiyon hastalarını (nefropati retinopati yaptığı için) enfeksiyon hastalıkları olanları (crp yi yükselttikleri için) demir eksikliği basta olmak üzere diğer vitamin eksikliklerine bağlı anemisi olan hastaları.(ferritin düşük çıkacağı için) malignitesi olan hastaları (albumin ferritin değerleri etkileneceği için) çalışmamıza dahil etmedik.

Mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile HbA1c değerlerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda da diyabetik mikrovasküler komplikasyon olan grubun HbA1c değerlerinin, diyabetik komplikasyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. BOSH LD ve arkadaşlarının çalışmasında HB1AC konsantrasyonunda artış kronik renal yetmezlik ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim bu korelasyon ile ilgili yaptığımız literatür taramasında Al- Salman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde diyabetik nefropatisi olan hastaların daha yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğunu saptadığımızı gördük (109). Yapılan benzer çalışmalardan birinde Yeung ve ark. maküler ödem ile artmış HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır (110). Yapılan pek çok çalışmada ileri hasta yaşı ve uzun süreli diyabetik olma ile diyabetik komplikasyonların gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (109,111-112). Daha öncede bahsettiğimiz gibi inflamatuvar süreçlere vücudun yanıtı olarak artan CRP'nin, bir yandan miyokard infarktüsü ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler olaylarda erken bir biyomarker olması söz konusuysen, diğer yandan diyabette de artmış olarak bulunması aynı şekilde diyabetik komplikasyon gelişimi ile ilgili yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir (113,114). Nowak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatisi olan grubun CRP değerleri diyabetik retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmış,ayrıca diyabetik retinopatisi olmayan hastaların CRP değerleri diyabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (115). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç mikrovasküler komplikasyon olan hastalar olmayanlara göre hb1ac ve glukoz

değerleri anlamlı yüksekti. David k mcolluoch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hiperglisemi ile diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonun korele seyrettiği belirtilmiştir. DCCT(diabetes kontrol and complications trial research) group çalışmasında da 1441 hasta üzerinde yapılan hasta glukoz kontrolü yapılan hastalarda mikrovasküler komplikasyonun gelişme oranını düşütmektedir. ACCORD çalışmasında da glukoz kontrolünün retinopati gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Mikrovasküler komplikasyon olan hastalarda olmayanlara göre glukoz ve hb1ac değerleri ile albumin arasında negatif korelasyon mevcut(albumin negatif akut faz reaktanı olduğu için) yine komplikasyon olanların olmayanlara göre hb1ac ve glukoz ferritin ile pozitif korelasyon mevcuttu. Pourabbas A falbabs ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum ferritin ölçümlerini tip 2 dm hastalarında komplikasyonlar için faydalı olabileceği belirtilmiştir. Guo L, jiang F. Nin çalışmasında ise yüksek serum ferritin düzeyleri endotel hasarının gelişiminde bakılması gerektiğini önerilmiştir. Fakat aynı korelasyon durumu crp de ise komplikasyon olmayanlarda glukoz ile pozitif korele yönündeydi. DENG D WANG J DE diyabetik hastalarda retinopati gelişenlerde crp yuksekliği gösterilmiştir. Jabeen ve ark.'nın yaptığı ilgili bir çalışmada da, diyabeti olan hastalar CRP değerleri açısından sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve diyabeti olanlarda bu parametreler anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak bu parametrelerin diyabetli hastalarda gelişen komplikasyon riskini değerlendirmek için bir belirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Öte yandan ülkemizdeki diyabetik hastaların çoğunlukla stabil bir ilaç kullanım stratejisinin olmaması nedeniyle ilaçların inflamasyon üzerine etkilerini incelemenin sağlıklı bir sonuç verme olasılığı düşüktür ve yanıltıcı olabilir. Öte yandan diyabetik nöropati tanısının ülkemizde rutin pratikte yeterince dökümanite edilmemesi ve kimi zaman klinik olarak tanı konması ve ayrıca mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan nöropatinin çalışmamızda objektif olarak ortaya konan diğer mikrovasküler komplikasyonlar olan nefropati ve retinopati ile olan yüksek birliktelik sıklığı nedeniyle araştırmamızın sonuçlarını değiştirme olasılığı düşüktür. Ayrıca poliklinikte kronik diğer hastalıkların olması crp albumin ve ferritin değerlerini etkilemektedir. Ayrıca tespit edemediğimiz enfeksiyon hastalıkları olanlar malignitesi olanlar sonucu yanlış etkileyebilmektedir. Bu bulgular ışığında diyebiliriz ki diyabetiklerde mikrovasküler komplikasyonu olanlarda, olmayanlara

oranla, akut faz reaktanları yaygın bir inflamasyon sürecinin göstergeleri olarak artmakta veya azalmaktadır. Ayrıca bu parametreler kötü diyabet regülasyonu ile olan ilişkisi nedeniyle, kan şekeri kontrolü kötü hastalarda hb1ac düzeyi kötü olan hastalarda retinopati nefropati nöropati gelişimi açısından bir gösterge olabilir.



6. SONUÇ

Biz mikrovasküler komplikasyonu olan tip 1 ve tip 2 dm hastalarında glukoz hblac nin inflamatuvar değerler ile olan ilişkisini ortaya çıkarmayı tasarladık. Diğer çalışmalardan farklı olarak inflamatuvar değerlerden crp albumin ferritini karşılaştırdık. Mikrovasküler komplikasyonu olan tip 1 ve tip 2 dm hastalarında komplikasyon olmayanlara göre hblac ve glukoz anlamlı yüksekti. Aynı zamanda komplikasyon olanlarda crp ve ferritin olmayanlara göre pozitif korele yksekkik göstererek anlamlı saptandı albumin ise negatif korele olarak anlamlı saptandı. Crp albumin ferritin değerlerinin maliyet durumu da göz önüne alındığında bu göstergeler tip1 ve tip 2 diyabetik hastalarda gelişen mikrovasküler komplikasyonların başlangıcında ve prognoz takibinde klinisyenlere fayda sağlayıp yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Fox CS, Coary S, Sorlie PD et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA, J.Am. Med. Assoc.292,2495-2499, 2004
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 329, 977-986,1993
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. Br. Med. J. 310, 83-88,1995
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 31: S12-S54, 2008
5. Who Consultation. Definition, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus And Its Complications. Part 1: Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Who, Report No: 99.2, Geneva, 1999: 2.
6. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji: Temel ve Klinik. (2. Baskı), Mn Medikal, İstanbul, 2005: 342-343.
7. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 9-18, 18-19 Aralık 1997, İstanbul.
8. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. (Edt) Nobel Tıp Kitap. Ltd, İstanbul, 2001; 3-315.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014), Anıl Matbaası, Ankara, 2011; 1-2.

10. Kaplan Ö, Oral Antidiyabetik İlaç Kullanan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Bireysel Kan Şekeri Takibinin Metabolik Kontrole Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 2009: 9.
11. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet, (1. Baskı), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006; 275-426.
12. Jameson JL, Harrison Endokrinoloji, Abdullah Bereket (Çev. Ed.), Nobel Tıp, İstanbul, 2009: 284-285.
13. Warron Jh, Rich Ss., Krolewski As. Epidemiology And Genetics Of Diabetes Mellitus In Diabetes Mellitus, Kahn Cr, Weir Gc (Edt) Lea Febiger, Phyledelphia,1994; 201-205.
14. Finch ZF, Zimmet PZ. Mortality from Diabetes. İn: Alberti KGMMKrall LP. (eds). The Diabetes Annual/4 Amsterdam: Elsevier, 1988
15. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3 1996
16. Satman I, Yılmaz M.T., Baştar I., Şengül A., Sargın M., Salman F., Salman S., Karşıdağ K., Dinççağ N., Yıllar G., Tütüncü Y., and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998; 47(supply1) A:384,1480 and İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu, 2010
17. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K, et al. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma Türk Kardiyoloji Derneği. Arş V. 2001; 29, Sayı: 5.
18. Powers Ac. Diabetes Mellitus, İn: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Cilt 2, Araz M, Nobel Tıp Kitabevleri, Mcgraw-Hill Comp. Inc. İstanbul, 2004; 2109-2137.
19. Satman I, Yılmaz T, Sengül A Et Al: Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (Turdep) Diabetes Care. 2002; 25: 1551-1556.

20. American Diabetes Association Position Statement, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2006; 29 (Suppl 1): 43-48.
21. 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 1997; 20(Suppl.1) 1183-97
22. World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1994;844
23. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243
24. S, Arslan M, Gedik O Ve Ark. Pankreas, In: Endokrinoloji Temel Ve Klinik (1. Baskı), Koloğlu S, Medikal Network & Nobel, Ankara, 1996; 359-529.
25. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji El Kitabı (3. Baskı), İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2004; 609- 661.
26. Skyler Js, Brink Js, Fass B Ve Ark. Diabetes Mellitus, In: Endokrinoloji Ve Metabolizma El Kitabı (3. Baskı), Lavin N, Aral Y (Çev. Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; 575-688. 21. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, Tıp 1 Diyabet, Güncel Pediatri, 2007; 5:1-10.
27. Karasu Ç, Arı N. Enerji Metabolizmasının Regülasyonu: Pankreasın Rolü, Gastroenteropankreatik Hormonlar, Yağ Dokusu Hormonları, Nöropeptidler, Diabetes Mellitus, Antidiyabetik İlaçlar, Diyabet/Diyabete Tedavisinde Yeni Ajanlar Ve Potansiyel Hedefler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(35):1-61.
28. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke Da, Leslie Rdg, Concordance Rate For Type Iı Diabetes Mellitus In Monozygotic Twins: Actuarial Analysis. Diabetologia 1999; 42:146-150.
29. Goldstein Bj, Wieland Dm. Tıp 2 Diyabet (1. Baskı), Akman Ac (Çev. Ed.), And Yayıncılık, İstanbul, 2004; 13-101.

30. Küçükarslan A., Tip 1 Diyabetli Hastalarda Aerobik Ve Dirençli Egzersizlerden Oluşan Egzersiz Eğitimi Programının Metabolik Kontrol, Depresyon Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Ankara, 2007, S:1.
31. Ersöz Dd. Kistik Fibrozisde Endokrinolojik Komplikasyonlar, Türk Toraks Dergisi 2011; 12(2):107-114.
32. Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıkoğlu As. Çocukluk Çağında Diyabetik Ketoasidoz ve Tedavisi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 50-59.
33. O'Sullivan JB, Mahan CM, Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13:278-85
34. Fajans SS. Maturity-onset diabetes of the Young (MODY). Diab. Metab. Rev. 1989; 5:579-606
35. O'Rahilly S., Waiscoat J.S., Turner R.C. Type 2 Diabetes Mellitus New genetics for old nightmares. Diabetologia 1988; 31:407-414.
36. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
37. Orhan Y., Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001)
38. Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, İstanbul, pp. 13-28, (2003).
39. Saltiel A.R., New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell; 104:517-29, (2001).
40. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000).

41. Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1642-63.
42. Muller E., Drori S., Ajyer A., et al., Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator activated receptor gamma isoforms. *J. Biol. Chem.*; 277:41925-30, (2002).
43. AACE/ACE. *Endocrine Practice*. 2002; 8 (Suppl. 1): 40-82.
44. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
45. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177
46. Rosenbloom A, Silverstein J: *Diabetes In The Child And Adolescent*. In: *Pediatric Endocrinology*. 4th Edition. Lifshitz F, Ed. Marcel Dekker New York, 2004
47. Behrman Re, Kliegman Rm, Jenson Hb. *Nelson Textbook Of Pediatrics* 16.Ed. Philadelphia 2000; 25(6); 1767–1792.
48. Taşan E. Hiperosmolar Nonketotik Diabet Koması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 123-129, 18-19 Aralık 1997, İstanbul.
49. Candan İ, Erdoğan G. Klinik Bilimlere Giriş 6: Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları (3. Baskı), Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara: 235-252.
50. Aral Y. Tip 2 Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları ve Tedavisi, In: *Türk Diabet Yıllığı 1999-2000*, Türk Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, S: 201-218.
51. Bağrıaçık N. Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novonordisk. _st.1997

52. Deckert T, Kofeod –Enoveoldsen, A. Norgorad K.et all: Microalbuminüria: implication for micro and macrovasküler disease DiabetsCare 15:1181-1191 1992
53. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.Güneş Kitabevi, 2003
54. Decker T, Norgorad K et al. Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovascular Disease. Diabetes Care 1992 s:1181-1191
55. Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes. Hoechst Marion Rousel. Bridgewater NJ. 1996 s:3-12
56. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 317:703–713, 1998
57. Mogensen CE. Microalbuminuria, Blood Pressure and Development on Ideas. Diabetologica 1999; 41: 736-41
58. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. Vasc Med 7:35–43, 2002
59. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and Diabetes. Circulation 110:32–35, 2004
60. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insülin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 329:304–309, 1993
61. DCCT: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The

Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 47:1703–1720, 1995

62. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998
63. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS
64. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 99:497–504, 1995
65. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646–661, 2000
66. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456–1462, 1993
67. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17: S90–S97, 2006
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851–860, 2001

69. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001
70. HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001
71. HOPE: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 355:253–259, 2000
72. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14:1445–1453, 1999
73. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627–632, 1996
74. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62:220–228, 2002
75. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954–961, 1998
76. Kramer H, Molitch ME: Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 28:1813–1816, 2005
77. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273– 3277, 2003

78. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G: Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43:649–655, 1994
79. Kologlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı .Prof.Dr.Gürbüz Erdogan 2005 MN Medikal ve Nobel Yayınevi
80. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus _istanbul 2001
81. Tietz Tetbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Carl A. Burtis, 2006, İstanbul Tıp Kitabevi
82. EM: Diabetic Retinopathy *BMJ*.307:1195-9. 1993
83. Frak NF: On the pathogenesis of diabetic retinopathy *ophthalmology* 98:586-93. 1991
84. Greene DA , Lattimer SA ,Sima AAF:Sorbitol,phosphoinositides and sodium potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications *N.Engl.J.Med* 316;559-606 1987
85. Kologlu S: Diabetes Mellitus temel ve klinik endokrinoloji 1.baskı Medikal network ve Nobel Ankara 1996.P:367-386
86. Diyabet El Kitabı, Gareth Williams, John C. Pickup 3. Baskı 2004
87. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003
88. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2011; 7:68-71
89. Erdogan G. Diabetes Mellitusun tedavisi 1.Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.
90. Feingold KR, Gavin LA, Schambelan M, Schriock E, Sebastian A, Stern J L. Endokrin Hastalıklar. In: Andreoli T E, Bennett J C, Carpenter C J, Plum F,

Smith L H Jr, editors. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi. 3'rd ed. İstanbul: W B Saunders-Yüce Yayınları A S; 1995. p. 461-527.

91. American Diabetes Association (position statement), Nutrition al recommendation and principler for individuals with diabetes mellitus, Diabetes Care. 15- 2: 21- 28. 1992.
92. Dr. Dyt. M. Emel Alphan- Diabette Diyet Tedavisi, Aktüel Tıp Dergisi sayı 7: 546- 549 1996.
93. Enderson JW, Geil PB. Nutritional management of diabetes mellitus, in shils ME, Olson JA, Shike M, Modern nutrition in health and disease. Volume 2, Lea & Febiger, Philedelphia, Baltimore, Hong Kong, London, München, Sydney, Tokyo. 1994; 1259 – 1286
94. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
95. AD. Drug therapy of noninsulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. Drugs 1996; 51: 931-41.
96. Rosenstock J, et al. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: A doubleblind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. Diabetes Care 1996; 19: 1194-9.
97. Shorr RI, et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. J Am Geriatric Soc 1996; 44: 751-5.
98. Damsbo P, et al. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22: 789-94.

99. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-7.
100. Florence AJ et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 1999; 59: 2835-44, 2849-50.
101. Mayerson AB et al. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiologically based approach. *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 83-95.
102. Campbell LK, et al. Acarbose: Its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1255-62.
103. Coniff RF, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: Placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-24.
104. Sturnvolf M, et al. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
105. Tasyurek, H.M., Altunbas, H.A., Canatan, H., Griffith, T.S., Sanlioglu, S. 2014. GLP-1 Mediated Gene Therapy Approaches for Diabetes Treatment. *Expert Rev Mol Med* (In Press) of incretin 106) Sanlioglu, A.D., Altunbas, H.A., Balci, M.K., Griffith, T.S., Sanlioglu, S. 2013. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets* 5: 67-78.
106. Woerle, H.J., Carneiro, L., Derani, A., Goke, B., Schirra, J. 2012. The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucosestimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61: 2349-2358.
107. Tibaldi, J.M. 2014. Incorporating Incretin-Based Therapies into Clinical Practice for Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther* DOI 10.1007/s12325-014-0100-5: 109) Al-Salman RA, Al-Basri HA, Al-Sayyad AS, Hearnshaw HM. Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. *J Endocrinol Invest* 2009;32:746-51.

108. Yeung L, Sun CC, Ku WC, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2009;3:78-83.
109. Zhang HX, Jia LL, Hou XH, et al. Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:1749-52.
110. Pedro RA, Isabel MM, Marc BB, Juan FB, Ester SB. Review of the Relationship Between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2009;23:786- 94.
111. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
112. Kim TN, Kim S, Yang SJ, et al. Vascular Inflammation in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes: Analysis with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;1:49-58.
113. Nowak M, Wielkoszynski T, Marek B, et al. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy *Clin Exp Med* 2010;10:185-92.