

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABET POLİKLİNİĞİNE DÜZENLİ KONTROLE
GELEN HASTALARIN TAKİPLERİNDEKİ
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK VE
LABORATUAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ATTILA ÖNMEZ

2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABET POLİKLİNİĞİNE DÜZENLİ KONTROLE
GELEN HASTALARIN TAKİPLERİNDEKİ
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK VE
LABORATUAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ATTILA ÖNMEZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. ALİ TAMER

2014

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam, klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Ali Tamer' e, Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yazım aşamasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Hakan Cinemre' ye, Sayın Prof. Dr. Erkan Parlak' a, Sayın Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, Sayın Doç. Dr. Savaş Sipahi'ye, Doç. Dr. Mehmet Çölbay'a, Sayın Doç Dr. Meltem Baykara'ya, tüm uzman hekimlerine, rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarını esirgemeyen; Kardiyoloji Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasemin Gündüz' e Birlikte uyum içinde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, İyi bir hekim olarak yetişmem için benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen biricik aileme, desteğini her daim yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Funda Ebru Önmez'e, varlığı ile mutluluk duyduğum moral kaynağım canım kızım Öykü Önmez'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Attila Önmez

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabet, dinamik süreçleri olan bir hastalıktır. Poliklinik takipleri tedavinin en önemli basamaklarından biridir. Hastanın başvuru anındaki ve takiplerindeki durumu iyi bilinmelidir. Bu çalışmada, Diyabet Polikliniğine başvuran en az 3 aylık kontrole gelen diyabetik hastalarının, sosyodemografik verilerinin, biyokimyasal ve antropometrik verilerinin, ilaç tedavi modalitelerinin ve komplikasyon oranlarının incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Diyabet polikliniğine başvuran kontrol hastalarının dosyaları geriye dönük olarak taranarak tip1 DM, tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel DM tanısı konulan veya takipte olan toplam 898 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda sosyodemografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal veriler toplanarak analizleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda Diyabet polikliğimize hastalar başvuru zamanına göre ilk başvuru, 3. ay, 6. ay ve 12. ay poliklinik takiplerine göre gruplandı, tüm gruplarda en sık Tip2 DM saptandı. Kontrol muayenelerine başvuran hastaların yaş ortalaması 54 (45-62) yıl ve kadın cinsiyet daha sık (%58) gözlendi. VKI (Vücut Kitle İndeksi), tüm gruplarda ortalama 30 kg/m²'nin üzerinde (fazla kilolu) izlendi. Olguların başvuru anındaki ortalama HbA1c değerleri % 9,1, 3.ay grubunda 7,1, 6. ay grubunda 7,3, 12.ay grubunda 8 olarak saptandı. Tüm DM tipleri içinde hastalarda en fazla görülen mikrovasküler komplikasyon diyabetik nöropati (%12,5), en az görülen ise nefropati (%2,7) idi. Kontrol gruplarına en fazla eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu ve en fazla kullanılan ilacın da antihipertansifler olduğu görüldü. Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda Metforminve Sülfonilüre kombinasyonu (%34) kullandığı, en az kullanılanın ise tek başına uzun etkili insülin (%4,5) olduğu saptandı.

SONUÇ: Diyabet polikliniğine başvuran olguların ağırlıklı olarak kan şekerlerinin yüksek kötü olduğu, VKİ' nin çoğunlukla yüksek olduğu, diyabete eşlik eden en sık ek hastalığın hipertansiyon olduğu ve en sık mikrovasküler komplikasyonun nöropati olduğu tespit edildi. Multisistemik yaklaşım gerektiren diyabet hastalığının tedavisinde hekim, diyabet hemşiresi ve diyetisyen polikliniğimizde olduğu gibi bir takım halinde çalışmalıdır. Kontrole gelen hastaların konrollerindeki parametrelerin başvuru anındaki parametrelerinden daha iyi durumda olması poliklinik konrollerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Kontrol muayenelerine başvuru oranlarının az olması; sağlık yöneticilerinin il merkezinde diyabet merkezi ihtiyacını değerlendirmesini ve diyabet polikliniğimize ulaşımındaki aksaklıkların giderilmesinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Tip 2 diyabet, diyabetik komplikasyonlar, diyabetik tedavi modaliteleri

INTRODUCTION: Diabetes Mellitus(DM) is a disease with a dynamic course. Most important issue in the treatment of this disease is the follow up visits. We must know the status of the disease in patients with DM at admission and in the follow up visits. In this study, we aimed to observe the sociodemographical, biochemical, antropometrical data; medical treatment modalities and complication rates of DM patients with at least 3-months follow up.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed the medical records of 898 control patients with the diagnosis of type 1 DM, Type 2 DM, prediabetes and gestational DM. We collected and analyzed the sociodemographic, biochemical, antropometrica data of all patients.

RESULTS: We categorized patients according to the follow up interval as; first visit, 3. month, 6 month and 12.month. W found that type 2 DM was the most common type in all groups. Mean age of patients was 54 (45-62) years and the most common gender was female (%58). Mean body mass index (BMI) was over 30 (over weight) in all groups. The mean HbA1c levels were % 9.1 in the first admission group, % 7.1 in 3 month group, % 7.3 in 6 month group, % 8 in 12 month group. The most common microvascular complication was diabetic neuropathy (% 12.5), an the least complication was nephropathy (% 2.7). The most common disease concomitant to DM was hypertension (% 52) and the most commonly used drug was antihypertensives (% 45). We observed that the most common medical treatment option among type 2 DM patients was metformin and sulfonylurea combination (% 34) and the least treatment option was long acting insulin analogue. (% 4.5).

CONCLUSION

We found that patients in the follow up care in the diabetes clinic have poor blood glucose regulation and high levels of BMI and also, in these patients, hypertension was the most common concomittant disease and the most common microvascular complication was neuropathy. We suggest that in management of multisystem approach requiring diabetes, health care officers of Sakarya should evaluate the need of a diabetes center in downtown Sakarya. Also physicians should give importance to obesity in addition to diabetes treatment. Improvements of diabetes education nursing and dietitairy service should be made and physicians should be desirous in these improvement precesses.

KEY WORDS: Type 2 DM, diabetic complications, diabetic treatment modalities

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. DiyabetesMellitus Tanımı-Tarihçesi.....	2
2.1.2. DiyabetesMellitus Epidemiyolojisi	3
2.1.3.DiyabetesMellitusEtyopatogenezi.....	3
2.1.3.1. Tip 1 DiyabetesMellitusEtyopatogenezi.....	3
2.1.3.2. Tip 1 DiyabetesMellitus Özellikleri.....	4
2.1.3.3. Tip 2 DiyabetesMellitusEtyopatogenezi	4
2.1.3.4. Tip 2 DiyabetesMellitus Özellikleri.....	5
2.1.3.5. GestasyonelDiyabetesMellitus	5
2.1.3.5.1. GestasyonelDiyabetesMellitusFizyopatoloji	5
2.1.3.5.2. GestasyonelDiyabetesMellitus Özellikleri Ve Tedavisi	5
2.1.4. DiyabetesMellitus Sınıflama	6
2.1.5. DiyabetesMellitus Tanı Kriterleri	7
2.1.5.1. Tanı Testi Olarak Hemogloblin A 1c (HbA1c: A1C).....	8
2.1.5.2. GestasyonelDiyabetesMellitus (GDM) ‘ ta Tanı	9
2.1.5.3. Prediyabet.....	10
2.1.6. Diyabetes Mellitus Tarama Endikasyonları Ve Tanı Testleri.....	11
2.1.6.1. Tip 1 Diyabet Taraması.....	11
2.1.6.2. Tip 2 Diyabet Taraması.....	12
2.1.6.3. GDM Taraması.....	12
2.1.7. DM Laboratuar İncelemeleri Ve Rutin İzlem	13

2.1.8. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	14
2.1.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	15
2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	17
2.1.9. Tip 2 Diyabetin Medikal Tedavisi	18
2.1.9.1 Oral Antidiyabetik İlaçlar	19
2.1.9.2. İnsülin Tedavisi.....	23
2.1.9.3. İnsülinomimetik İlaçlar	25
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	44
7. EKLER.....	46
EK-1: Standart veri formu.....	46
8. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
APG	Açlık Plazma Glukozu
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
VKI	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
DR	Diyabetik Retinopati
EBV	Ebstein-Barr Virüsü
EMG	Elektromyografi
FFA	Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
A1c	Glikolize Hemoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
ICA	Island Cell Antibody (Adacık Hücre Antikoru)
İDDM	Insulin Depended Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)
IF- α	İnterferon alfa
IFG	Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
JNC	Joint National Committee (Birleşik Ulusal Komite)
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of Adult
LDL	Low-Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MODY	Maturity Onset Diabetes of Young (Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti)
NIDDM	Non Insulin Depended Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus)

NO	Nitrik Oksit
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TG	Trigliserit
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
USD	Amerikan Doları
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLULAR

Tablo 1	Diyabetes Mellitus' un Etyolojik Sınıflaması	6
Tablo 2	Diyabetes Mellitus Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 3	ADA ve WHO' ya Göre GDM Tanı Kriterleri	10
Tablo 4	İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri	24
Tablo 5	Kontrole gelen tüm olguların demografik verileri	31
Tablo 6	Kontrole gelen 3., 6., 12. ve uzun takiplerinin demografik verileri.....	32
Tablo 7	Kontrol gruplarının laboratuvar verileri	33
Tablo 8	Tüm grupların Antropometrik Parametreleri	33
Tablo 9	Olguların Antidiyabetik İlaç Kullanım oranları	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve insülin etkisinin mutlak ve rölatif azlığına bağlı meydana gelen hiperglisemi ve bunun sonucunda karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğuna neden olan kronik bir metabolizma hastalığıdır(1,2,4). DM, en yaygın görülen endokrin hastalıktır ve hastalığın prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde % 2–5, gelişmiş ülkelerde % 5–10 düzeyinde görülmektedir. Dünyada 2010 yılında dünyada diyabetik hasta sayısı 220 milyon iken 2025 yılında ise 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1-3).

Tip 2 DM, genellikle erişkin yaşta, daha az sıklıkla çocuklukta başlar, tip 2 diyabet prevalansı yaşla birlikte artar ve erkeklerde 65–69, kadınlarda 70–74 yaşları arasında yükselişe geçer. DM, komplikasyonlarla seyreden morbidite ve erken mortalite riski yüksek bir hastalık olup uzun süren hiperglisemi başta göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliğine sebep olmaktadır(1-3,4). Hiperglisemiye bağlı gelişen genel semptomlar arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, enfeksiyona eğilim ve büyüme geriliği sayılabilir (1-5). Diyabetin akut metabolik komplikasyonları yanı sıra kronik komplikasyonları zemininde gelişen diyabetik ayak hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltırken, aynı zamanda yaşamını da tehdit eden, sosyoekonomik maliyeti artıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır (6,5). Tüm bu komplikasyonlar, ülkeler için önemli tıbbi sonuçlar ve ekonomik kayıplara sebep olur. Farklı ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının % 3-12' sini diyabet giderleri oluşturmaktadır (7).156 Tip 1 ve 3469 Tip 2 DM hastası ile yapılan bir çalışmada bir diyabet hastasının ülkeye yıllık maliyeti ortalama 3800- 4400 USD' ini bulmaktadır (8). 1920' lerde insülin, 1940'larda sülfonilüreler, 1960'lardan itibaren metformin kullanımı ile diyabetik hastaların yaşam süreleri uzamış ve komplikasyon sıklığı da azalmıştır. Diyabet tedavisinin en önemli parçası düzenli poliklinik kontrolleridir. Hekim, hemşire ve diyetisyenden oluşan ekip hastaların takiplerine gelmesini teşvik etmelidir. Böylelikle olası komplikasyonlar erkenden önlenmektedir.

Bu çalışmada; diyabet polikliniğinde en az 3 aylık takibi olan hastaların başvuru anındaki demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreleri ile tedavi modalitelerinin, poliklinik dosyalarından geriye yönelik olarak tarayarak polikliniğimize başvuran olguların verilerinin analiz edilmesi amaçlandı

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus' un Tanımı Ve Tarihçesi

Diabetes Mellitus (DM); insülin sekresyonu ve/veya her ikisindeki bozulmadan kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğu ve hiperglisemi ile seyreden, kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanır (1,2).

Tarihçesi çok eskilere uzanır. M.Ö 1500 yıllarında Mısır Ebers Papirusların' da fazla idrar yapılan ve idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, M.S 200 yılında Kapadokya'lı Areateus hastalığa diyabetes ismini vermiştir (9,10). M.Ö 400 yılında eski Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına sineklerin ve karıncaların toplandığını görerek tatlı idrar anlamına gelen "madhumeh" adını vermişlerdir. M.S 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sina bu hastaların idrarının tatlı olduğunu göstermiş ve susuzluk hissinden bahsetmişlerdir. Diyabetes Yunanca' da bol idrar yapma anlamına gelir. 18. Yüzyılda William Cullen "diyabetes" kelimesinin yanına Yunanca' da ballı veya tatlı anlamına gelen "Mellitus" u eklemiştir. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glukoz" olduğunu açıklamıştır. 1860'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini, 1875'de Claud-Bernard diyabetin nörohumoral mekanizmasını açıklamıştır. 1889'da V. Mering ve Oscar Minkowski DM' da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamıştır. 19. yüzyıl sonlarında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve "asidoz" kelimesini yerleştirmiştir. 1922 yılında Best ve Banting insülini keşfetmiştir. 1936'da Kimmelstiel ve Wilson "interkapiller glomeruloskleroza" tarif etmesiyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren "diyabetik nefropati" tablosu tanınmış oldu. 1940'larda sülfonilüreler, 1955'lerde oral antidiyabetik ilaçlar, 1973' de Danimarka'da Nova ve Leo firmaları tarafından saflaştırılmış insülin kullanıma girdi. Günümüzde "recombinant DNA" teknolojisi ile insan insülini üretilmektedir (10,11,12).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

IDF Diyabet Atlası' nda farklı ülkeler ve bölgelerdeki diyabet prevalanslarını karşılaştırmak için dünya nüfusunun standart yaş grubu dağılımına göre 2010 yılı standardize diyabet prevelansı % 6,4 iken 2030 yılında yaklaşık olarak % 20 artış ile % 7,7' ye ulaşacaktır. Sayısal olarak söylemek gerekirse şimdilerde 285 milyon olan diyabetli nüfusun yirmi yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir (13). Diyabet prevalansındaki artış, nüfus artış hızı ve ortalama yaşam süresinin uzaması sonucunda yaşlanmaya ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucunda obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (7,14). Halen dünya genelinde 15 yaş altındaki çocuk nüfusu 1 milyar 900 milyondur. Bu yaş grubunda tip 1 diyabet prevalansı % 0,025'dir. Bir başka şekilde ifade edilirse 15 yaş altı 479,600 çocuğun tip 1 diyabetli olduğu sanılmaktadır (13). 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 (15,16). Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır. 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nın sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı % 7,2, IGT prevalansı ise % 6,7 bulunmuştur (15). TURDEP 2 çalışmasında ise tip 2 diyabet prevalansı % 13,7, IGT prevelansı ise % 13,9 bulunmuştur.

2.1.3. Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Hastaların % 90' ında otoimmün (Tip 1A), % 10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur, mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1A diyabet, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi % 80-90 oranında azaldığı zaman diyabetin klinik semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

Tip 1B diyabet otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.

2.1.3.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Özellikler:

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar genellikle zayıf ya da normal kilodadır. Son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Tip1 DM hastaları diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır(17,18).

2.1.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diyabetin (NIDDM) patogenezinin, beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve hepatik glukoz üretimi artışına bağlı metabolik bozukluklar sorumludur (17). Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipi olup Tip 2 diyabetteki hiperglisemi genetik defektlerden kaynaklanmaktadır. Aile öyküsü hemen hepsinde mevcuttur, ancak çevresel faktörlerin de gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlamakla birlikte kronik seyirlidir. Hastaların başlangıç semptomları, poliüri, polidipsi, poliüri ve polifaji olabileceği gibi görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşma veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar olabilir. Hastaların çoğunda obezite mevcuttur. Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik faktörler de yer alır. Aile öyküsünün mevcut olması, tip 2 diyabet riskinin 2-4 kat artmış olduğunu gösterir. Tip 2 diyabetli hastaların % 15-25' inin birinci derece akrabalarında bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişir (18,19).

2.1.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Özellikleri

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite sıklığının artmasıyla birlikte son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur (Vücut Kitle İndeksi VKI $>25 \text{ kg/m}^2$). Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir, ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervi azaldıkça DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı, birçok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastaların hekime başvuru sebebi, bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme olabilir (19,18).

2.1.3.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

2.1.3.5.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Fiziopatoloji

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un fiziopatolojisinde; gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık yer alır.

2.1.3.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Özellikleri Ve Tedavisi

Tarama testleri ile GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı riskli kadınlarda araştırılmalıdır. Genellikle asemptomatik seyreder ve doğumla birlikte düzelir, ancak sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. TEMD önerilerine göre GDM takibinde açlık ve 1.saat tokluk PG düzeylerine bakılmalı ve diyet/ egzersiz ile kontrol edilemeyen GDM'li olgularda insülin kullanılmalıdır.

2.1.4. Diyabetes Mellitus Sınıflama

Tablo 1'de yer alan diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1, Tip 2 ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo-1: Diyabetes Mellitus' un Etiyolojik Sınıflaması(17,20)

- I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
- III. Diğer spesifik diyabet tipleri
- A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
- 1-Kromozom 12, HNF-1 (MODY3)
 - 2-Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
 - 3-Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)
 - 4-Kromozom 13, İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1 ;MODY 4)
 - 5-Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)
 - 6-Kromozom 2, NeuroDI (MODY6)
 - 7-Mitokondriyal DNA
 - 8-Diğerleri
- B- İnsülin etkisinde genetik defekt
- 1-Tip A insülin rezistansı
 - 2-Leprechaunizm
 - 3-Rabson-Mendenhall sendromu
 - 4-Lipoatrofik diyabet
 - 5-Diğerleri
- C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- 1-Pankreatit
 - 2-Travma/pankreatektomi
 - 3-Neoplazm
 - 4-Kistik fibrosis
 - 5-Hemakromatozis
 - 6-Fibrokalküloz pankreas
 - 7-Diğerleri
- D- Endokrinopati
- 1-Akromegali
 - 2-Cushing sendromu
 - 3-Glukagonoma
 - 4-Feokromasitoma
 - 5-Hipertiroidizm
 - 6-Somatostatinoma
 - 7-Aldesteronoma
- E- İlaç ya da kimyasallara bağlı
- 1-Vacor
 - 2-Pentamidin
 - 3-Nikotinic asit
 - 4-Glukokortikoidler
 - 5-Tiroid hormonu
 - 6-Diazoksit
 - 7-Beta-adrenerjik agonistler
 - 8-Tiazidler
 - 9-Dilantin
 - 10- İnterferon
- F- Enfeksiyonlar
- 1-Konjenital rubella
 - 2-Sitomegalovirus
 - 3-Diğerleri
- G- İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları
- 1-"Stiff-man" sendromu
 - 2-Anti-insülin reseptör antikörleri
 - 3-Diğerleri
- H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
- 1-Down sendromu
 - 2-Klinefelter sendromu
 - 3-Turner sendromu
 - 4-Wolfram sendromu
 - 5-Friedreich ataksisi
 - 6-Huntington koresi
 - 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - 8-Miyotonik distrofi
 - 9-Porfiria
 - 10-Prader-Willi sendromu
- IV-Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

2.1.5. Diyabetes Mellitüs Tanı Kriterleri

A. Diabetes Mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-2’de görülmektedir.

Tablo2.Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(17,18)

	Aşık DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tercihen aynı yöntemle (veya farklı bir yöntemle), sonraki bir günde tanının doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç aynı şekilde diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG' ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması pratikte kullanımını güçleştirir. Diğer taraftan, APG'nin ucuz olması ve daha kolay uygulanabilmesi klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın klinik başlangıcının belirgin olması nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için genellikle OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır (18,21).

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = 0,558 + 20,254 \times \text{tam KG (mg/dl)}$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = 0,102 + 19,295 \times \text{kapiller KG (mg/dl)}$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dl)} = 0,137 + 1,951 \times \text{serum glukoz (mg/dl)}$$

Bu formüllere göre venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~% 11 (112 mg/dl), kapiller kanda ~% 7 (118 mg/dl), serumda ise ~% 5 (120 mg/dl) daha düşük ölçülür.

WHO'ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide bu fark %15' e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8' e iner. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2. st glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1. st PG düzeyinin 200 mg/dl' nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu bireylerin diyabet gibi takip edilmesi genel kabul gören yaklaşımdır.

2.1.5.1. Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)

A.B.D.' de tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT

(Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

2.1.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ‘ ta Tanı

Gebelik diyabetinin araştırılması amacıyla tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. WHO, gebelerde OGTT değerlendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir.

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

1. 50 g glukozlu tarama testi: Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG kesim noktası 140 mg/dl ise GDM’ li kadınların %80’ ine, buna karşılık sonlandırma noktası olarak 1.st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM’ li kadınların % 90’ ma tanı konulabilir.

Bazı araştırmacılar, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılmasını gerekli görmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesini ve tedavi edilmesini önermektedir.

2. OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabilir. Her iki testte de en az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: WHO ve bazı yazarlar, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir.

WHO’nun 1999 yılı kriterlerine göre GDM tanısı; APG’ ye göre diyabetli (APG ≥ 126 mg/dl) veya OGTT’ ye göre IGT’ li (2.stPG ≥ 140 mg/dl) gebe kadınları kapsamaktadır. Bu iki kriterden birinin olması GDM tanısı için yeterlidir.

Amerikan NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise Mart 2013’te toplanan ‘GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı’ nda yayımladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için eldeki kanıtların yeterli olmadığını, iki aşamalı tanı testlerine devam

edilmesini (50 g glukozlu ön tarama testi ve arkasından 100 g glukozlu 3 st'lik OGTT) önermişlerdir. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymak için iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini önermektedirler.

TEK AŞAMALI TEST

Tablo-3: ADA ve WHO' ya göre GDM tanı kriterleri (18,23)

		APG	1.Saat PG	2.Saat PG	3.saat tPG
WHO kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥126	-	≥140	-
IADPSG/ADA kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

2.1.5.3.Prediyabet

'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Tablo 1' de görüldüğü gibi, 'izole IFG' için APG: 100–125 mg/dl ve 2. saat KG <140 mg/ dl, buna karşılık 'izole IGT' için 2. Saat KG: 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/ dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG: 100- 125 mg/dl hem de 2. saat KG: 140-199 mg/ dl arasında olmalıdır. Bu durum, glukoz metabolizmasının ileri derecede bozukluğunu ifade eder. WHO ve IDF 2006 yılı raporunda, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110–125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir (18).

WHO/IDF raporunda IFG/IGT kategorileri için "Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları" teriminin kullanılması önerilir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C % 5,7-6,4 (39-46 mmol/ mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını bildirmiştir (21).

2.1.6. Diyabetes Mellitus Tarama Endikasyonları Ve Tanı Testleri

2.1.6.1. Tip 1 Diyabet Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur (17). Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) varsa, tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, aile öyküsü olan kişiler, erişkin yaşta olsalar da tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır (18).

2.1.6.2. Tip 2 Diyabet Taraması

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (18). Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $\geq 88 \text{ cm}$, erkekte $\geq 102 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birini taşıması halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması;

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (17,18,21).

MODY ayırıcı tanısı:

MODY şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda MODY akla gelmelidir.

2.1.6.3. GDM Taraması

TEMĐ Önerileri

1. Fetus morbiditesini azaltmak ve annede gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansını öngörebilmek (Sınıf C, Düzey 3 kanıt (22,23)) amacı ile Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde GDM araştırması yapılmalıdır.
2. GDM taraması, gebeliğin 24.-28. haftalarında yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
3. Çok sayıda risk faktörü olan gebelerde GDM taraması ilk trimesterde yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi yorumlanmalı, negatif ise sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
4. GDM ön taraması günün herhangi bir saatinde 50 g glukoz içirildikten 1 st sonra PG ölçülmesi ile yapılır (Sınıf D, Düzey 4 kanıt (24)).
5. Ön tarama testinde 1.saat PG 140-180 mg/ dl bulunan kadınlara GDM açısından kesin tanı konulmak üzere 75 g glukozlu OGTT yapılmalıdır.
6. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
7. 50 g glukozdan sonra 1.saat PG \geq 180 mg/ dl ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

8. 75 g glukozlu OGTT' de açlık, 1.saatPG ve 2. saatPG düzeylerinden en az 2' sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konulur (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt):
9. GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 6-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır.

2.1.7. DM Laboratuvar İncelemeleri ve Rutin İzlem

Diyabetik hastalardan istenmesi gerekli rutin laboratuvar testleri ve izlenme sıklıkları aşağıda belirtilmiştir:

A1C: 3-6 Ayda bir

Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL/LDL kolesterol, trigliserid): Yılda bir bakılmalıdır.

Mikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir.

Serum kreatinin: Erişkinde yılda bir bakılmalıdır.

TSH (tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır):

EKG: Her yıl çekilmelidir.

2.1.8. Diabetes Mellitus' ün Komplikasyonları (25,26,27)

Tip 1 diyabetli hastalarda akut komplikasyonların aniden ortaya çıkması daha sık rastlanan bir tablo iken Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğu, ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkına varamayabilirler. Bununla birlikte tip 2 diyabetin asıl yükü, miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığı içeren makrovasküler hastalık, tip 2 diyabeti olan her üç hastanın ikisinde ölüm nedenidir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'ndan (UKPDS) edinilen son sonuçlar, glisemik kontrolü iyi olan hastalarda, diyabet ile ilişkili komplikasyonların azaldığını göstermektedir. UKPDS, 5100'den fazla hasta üzerine tip 2 diyabette yoğun glisemik kontrolün hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan en büyük çalışma olup, %0,9 daha düşük hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyi sağlayan yoğun glisemik kontrolün, aşağıdaki risklerde azalma sağladığını göstermiştir (28).

Diyabetle ilişkili herhangi bir son noktada % 12 azalma (p=0,029)

Mikrovasküler son noktalarda % 25 azalma (p=0,001)

Katarakt operasyonunda % 24 azalma (p=0,01)

Retinopatide % 21 azalma (p=0,015)

Albuminüride % 33 azalma (p=0,00001)

Miyokard infarktüsünde %16 azalma (p=0,01)

Hipergliseminin yoğun kontrolü, (HbA1c' deki her %1 düşüş için mikrovasküler komplikasyonlarda potansiyel % 35 azalma ile) mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalmalar göstermektedir.

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak iki grupta incelenir:

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz (DKA): Hiperosmolor non-ketotik koma, laktik asidoz koması ve hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar: Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati Diabetes mellituslu hastalarda, akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilir ancak asıl sorun, “Kronik Vasküler Sendrom” da denilen uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır. Diyabetik mikroanjiopatik değişimler, genelde diyabete özgü ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır(29,30).

Diyabetin mikroanjiopatik ve makroanjiopatik kronik komplikasyonları(31):

Göz: Diyabetik retinopati, vitreus kanaması, rubeozitis iritis, glokom, katarakt, oküler kas felci

Böbrek: İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson), kronik böbrek yetersizliği, renal papiller nekroz, kronik pyelonefritis, renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Periferik sinir ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS): Somatik diyabetik nöropati, otonom diyabetik nöropati, diyabetik inmeler

Kardiyovasküler sistem: İskemik kalp hastalıkları, diyabetik kardiyomiyopati, diyabetik periferik arter hastalığı ve diyabetik arteriyel organ beslenme bozukluğu

Deri ve bağ dokusu: Necrobiosis lipoidica diabetorum, Xantoma diabetorum, Granuloma annulare, fronkuloz, mikotik enfeksiyonlar

Gebelik: İri bebek gelişimi insidansında artış, bebekte konjenital defektler, gebelikte miat gecikmesi, neonatal hipoglisemi, neonatal ölüm oranlarında artış

2.1.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM için makrovasküler komplikasyonları, aşikâr DM' nin ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar. Makrovasküler komplikasyon oluşumuna neden olan faktörler üç grupta incelenebilir:

A) Diyabete özgü faktörler: Metabolik kontrol, hiperinsülinemi, kadın-erkek farkının ortadan kalkması, spesifik diyabetik anjiyopati, diyabetik nefropati ve hipertansiyon

B) Yaşam şekli ile ilgili faktörler: Diyet, sedanter yaşam, sigara/alkol kullanımı

C) Genetik faktörler: Kalıtsal hastalık riski (hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi), ırksal ve bireye ait duyarlılıklar, muhtemel aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık (32).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Kontolsüz hiperglisemide insülin yokluğunda arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artarak LDL aterojen olduğu söylenebilir. Diyabetlilerde, aynı zamanda, trombosit adezyonu ve agregasyonu da artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bunlar, ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (32,33). Diyabetiklerde görülen dilate kardiyomyopati büyük olasılıkla miyokarddaki mikroanjiyopatik değişikliklere ve mukopolisakkarid yapıdaki maddelerin interstisyumda birikimine bağlıdır. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olsun veya olmasın klinikte sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetersizliği ile ortaya çıkabilir (34,35).

Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar diyabetik bireylerde normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabette

karaciğerde fibrinojen üretiminin artmıştır. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir, bu yüzden takipte serebrovasküler olaylar da sorgulanmalıdır. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (29).

Periferik Damar Hastalığı

Büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutarak lümen daraltan aterosklerozun sıklığı yaşla orantılı olarak artar, normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabet, makroanjiopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinste de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete özgüdür, orta ve küçük arterleri tutan tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir. Tip 2 diyabette makroanjiopatik lezyonlar daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları, alt ekstremité iskemisi, erektil disfonksiyon ve intestinal anginayı içerir. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır (29).

Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak ülseri ve buna bağlı amputasyon diyabetik hastaların yaşam kalitesini bozan ve maliyeti yüksek olan komplikasyonlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), majör amputasyonların % 66' sını diyabetik hastalardır. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre 17 kat daha fazla gangren gelişir.

Diyabetik Ayak Sendromu, diyabetik nöropati ve vasküler yetersizliğin birlikte olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Özellikle diyabetik nöropati, diyabetik ayak gelişiminde çok önemlidir. Vasküler yetersizlik yani damar tıkanıklığı özellikle damarlar, arterioller ve kapillerleri etkiler; prekapiller seviyede yaygın arteriyovenöz şantlar olur ve riskli bölgelerde doku oksijenizasyonunun azalmasına neden olur.

2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımında 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 nefropati, nöropati ve retinopatidir (29).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal transplantasyon ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3' ünü diyabetikler oluşturur. Bu durum, gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diyabetik nefropati olduğunu gösterir. Avrupa ve ABD'de, tip 1 diyabetli hastaların % 30-50' sinde, tip 2 diyabetiklerin % 5-15' inde diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik böbrekte önce diffüz, daha sonra eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson Sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir(29).

GFR 15–20 ml/dk' nin altına indiğinde renal transplantasyon programına alınmalıdır (35,36).

Yapılan çalışmalarda, kötü glisemik kontrol ile nefropatinin sıklığı ve şiddeti arasında doğru ilişki olduğu ve sıkı kontrol ile nefropatinin başlamasının geciktirildiği ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı gösterilmiştir. DCCT, UKPDS, Stockholm Girişim Çalışması ve Kumamoto çalışmalarının sonuçları açısından ADA tarafından saptanmış “Diyabetli Hastalarda Tedavi Standartları” çerçevesinde tüm diyabetli hastalar için belirlenen glisemik kontrol önerilerine uyulması gerekir.

Diyabetik Nöropati

Diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir, cinsiyet farkı görülmez. Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensöryel polinöropatidir. En sık görülen semptomlar, karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Diyabetik nöropatinin patogenezinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polyol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran Na⁺ - K⁺ ATPase aktivitesi azalır, sinir iletimi yavaşlar. Bunun yanında akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de transportu yavaşlar. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluklar da devreye girer. Patogeneizde aksonal proteinler ve vaso nervorum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da rol oynar. Diyabetik periferik nöropati en sık görülen diyabetik nöropati şeklidir. Tedavisinde iyi glisemik kontrol, daha sonra, ağrı ve diğer semptomlar için aspirin, kodeinle tedaviye edilmeye başlanır. Fayda görülmezse trisiklik ilaçlar ve mianserin denenir. Bir sonraki aşama fenitoin, karbamazepin, mexiletin'dir. Kramplar için diazepam, depresyon için trisiklik antidepresanlar ve kas güçsüzlüğü için fizyoterapi tercih edilir (29,37).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati gelişiminde mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulma sorumludur ve oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksüda, hemoraji ve retina ödemi izlenir. Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20–74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatideyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir. Diyabetik retinopatide, maküla, prognoz açısından en önemli kısımdır. Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyonudur. Aspirin ya da aldoz redüktaz inhibitörlerinin yararı gösterilmemiştir. Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi tedaviye başvurulur (29,38).

2.1.9. TİP 2 DİYABETİN MEDİKAL TEDAVİSİ

2.1.9.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetikler (OAD) etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar:

- 1) İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretegoglar): Sülfonilüreler (SU) ve benzoik asit türevleri (meglitinidler),
- 2) İnsüline duyarlılığı arttıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar: Biguanidler (BG) ve Thiazolidinedion türevleri,
- 3) Glikozun emilimini yavaşlatan ilaçlar: Alfa glikozidaz inhibitörleri (AGI)
- 4) Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ajanlar,

Tip 2 diyabetli hasta obez ise periferik insülin direncini kırmak için öncelikle biguanid grubu ile glikoz emilimini azaltan ve iştah kesici etkisi de olan akarboz, kombine edilebilir.

Sülfonilüreler

Sülfonilüreler etkilerini pankreas üzerinden gösterir ve insülin sekresyonunu arttırlar. Sülfonilüreler pankreasın beta hücre membranı üzerindeki sülfonilüre reseptörlerine (SUR) bağlanarak ATP' ye duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederler ve böylece potasyumun hücre içinden hücre dışına çıkışı önlenerek hücre membranı depolarize olur. Bu depolarizasyon ile voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılarak hücre içine kalsiyum girer. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması mikroflamentleri kontraksiyona duyarlı hale getirerek beta hücre içinde sentezlenmiş, sekresyona hazır insülin granüllerinin hücre yüzeyine ulaşmasını ve dolaşıma geçmesini sağlar. Sülfonilüreler yalnızca 1. faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glukoz gibi insülin sentezini uyurarak 2. faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur. Bütün sülfonilürelerin etki mekanizmaları aynıdır.

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

Meglitinidler (Glinidler)

Meglitinidler, sülfanilüre yapısında olmayan fakat insülin sekresyonunu stimüle eden (insülin sekretogogu) yeni geliştirilen, kısa etkili, glukoz düşürücü ilaçlardır. Bu grupta repaglinid ve nateglinid bulunmaktadır (39).

Repaglinid

Repaglinid, glibenklamidin sülfonilüre olmayan kısmından türetilen benzoik asit türevi olup, non-sülfonilüre insülin sekretogogudur. Hızlı başlangıçlı ve kısa süreli etkisi sayesinde, preprandial olarak uygulandığında insülin sekresyonunun birinci fazını düzenleyerek ve insülin sekresyon profilini normal fizyolojik paterne benzer hale getirerek etki göstermektedir. Repaglinid plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (%95). Metabolize olan % 98' lik kısmın % 90' ı safra yolu ile feçesle ve % 8' i idrarla atılmaktadır. Bu nedenle repaglinidin metabolizması neredeyse tamamen böbrek fonksiyonundan bağımsızdır.

Nateglinid

Aminoasit olan D-fenil alaninden geliştirilen meglitinid grubu bir ilaç olup pankreasın beta hücre membranında bulunan sülfonilüre reseptörlerine (SUR) bağlanarak ATP' ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak insülin sekresyonunu stimüle etmektedir. Nateglinid çok hızlı ve tamamen ince bağırsaktan absorbe edilir. İnsülin sekresyonunu stimüle edici etkisi SU' lardan farklı olarak ortamdaki glukozu bağımlıdır.

Biguanidler

1950'li yıllarda oral antidiyabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidler olup, bu gruptan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin esas olarak ince bağırsaktan emilir ve biyoyararlılığı % 50–60 kadardır. Alımından 1–2 saat sonra plazmada pik yapar. Yarı ömrü 1,5–5 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve bağırsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yolu ile % 90 oranında elimine edilir. Biguanidler özellikle insülin direnci bulunan obez tip 2 diyabetik hastalarda tercih edilmelidirler. Metforminin esas olarak, tip 2 diyabetle artmış olan karaciğer glikoz üretimini baskılayarak etki

gösterdiği, periferik dokularda glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Metformin, obez ve obez olmayan tip 2 diyabet vakalarında, özellikle tip 2 diyabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi bulunan hastalarda serum lipid profiline olumlu etki gösterir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL-kolesterol düzeyini yükselttiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise, kan basıncını düşürmesi yanı sıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin günde 3–4 kez 500 mg veya 2–3 kez 850 mg alınabilir. Günlük maksimal doz 3000 mg' dır ve yemekle birlikte alınmalıdır.

Metforminin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal intolerans olup, çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir. Nadir vakalarda vitamin B12 ve folik asit emilim bozukluğuna bağlı megaloblastik anemi, vaskülit ve pnömonitis yapabilir. Laktik asidoz, metformin ve diğer biguanidlerin görülen en ciddi yan etkisidir. Metformin, plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1,4 mg/dl, erkeklerde 1,5 mg/dl' yi aştığı durumlarda, santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim olduğu kardiyak ve solunum yetersizliklerinde, daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku perfüzyonunun azalmasına yol açan ağır enfeksiyonlarda, fonksiyon testlerini bozan karaciğer hastalıklarında, alkolizm vakalarında ve intravenöz radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda kontrendikedir. Biguanidlerin yaşlı hastalarda (>70 yaş) kullanılmaması önerilmektedir (29).

Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri

Alfa glikozidaz inhibitörleri ince bağırsaktaki alfa glikozidaz enzimini reversibl olarak inhibe eder. Karbonhidratların sindirimini geciktirerek postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür. Gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca aşırı duyarlılık durumları ve tip 1 diyabette tek başına kullanımı kontrendikedir. Antiasitler, safra reçineleri, bağırsak absorbanları ve dijestif ajanlar bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar (29).

Thiazolidinedionlar

Bu gruptaki ilaçlar kas ve karaciğerde insülin sensitivitesini arttırmaktadırlar. Karaciğerde glukoz üretimini azaltırken, kaslarda da glukoz kullanımını arttırmaktadırlar. Periferik dokularda insülin rezistansını azaltarak etkinlik gösterirler. Etkilerini PPAR' ye (peroxisome proliferator activated reseptör) bağlanarak gösterirler.

Rosiglitazon:

Oral yolla kullanılır ve tamamen absorbe edilir. %99,8 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik sitokrom P450 (CYP)-2C8 izoenzimi ile metabolize olur ve aktif metabolitleri esas olarak idrar ile atılır (% 62). Günlük doz 4-8 mg tek veya bölünmüş dozlar halinde verilir. Plazma glukoz, C-peptid ve A1c' de düşme, total kolesterol ve LDL-kolesterolde (% 14-18), HDL-kolesterolde (% 11-14) artma, serbest yağ asitlerinde ise(% 8-15) düşme yapmaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri (ALT veya AST) $\geq 2,5$ kat olanlar ile kalp yetmezliği III veya IV' üncü derecede olan Tip 2 DM' li hastalarda kullanılmamalıdır. Kilo alma, anemi, baş ağrısı, ödem ve hipoglisemi başlıca yan etkileridir.

Pioglitazon:

Oral yolla kullanılır. Biyoyararlanımı % 83 olup, iyi absorbe olur ve plazma proteinlerine bağlanma oranı $> \% 97$ ' dir. Plazma yarılanma ömrü 5-6 saat olmasına rağmen aktif metabolitleri nedeniyle glukoz düşürücü etkisi 16-23 saat kadar devam edebilir. Hepatik sitokrom P450 (CYP)-2C8 ve 3A4 ile metabolize olur ve esas olarak idrar ile atılır ($> \% 55$). Günde 15-45 mg dozlarında tek doz ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır. Plazma glukoz, C-peptid ve A1c ' de anlamlı düşmeler gözlenir. Kilo alma, ödem, hipoglisemi başlıca yan etkilerindendir ve kullanımı karaciğer enzim takibi gerektirir.

Yeni Geliştirilen Oral Antidiyabetik İlaçlar

Son yıllarda tip 2 diyabet tedavisinde pek çok yeni ajan üzerinde çalışılmaktadır.

Bu ajanların bazılarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1) İnsülin sekretogogları
 - a) İnsülin sekresyonunu stimüle ederek başlatanlar
 - b) Diğer sekretogogların etkilerini kuvvetlendirenler (tek başına insülin

- sekresyonu yapamayanlar)
- 2) İnsülin benzeri etki yapanlar
 - 3) İnsülin sensitivitesini arttıranlar
 - 4) Lipid metabolizmasını değiştirenler
 - 5) Glukoz metabolizmasını değiştirenler
 - 6) Amilin analogları
 - 7) Beta-3 adrenoreseptör agonistleri

2.1.9.2. İnsülin Tedavisi:

1921 yılında Banting ve Best tarafından insülinin pankreastan ekstre edilmesi ve 1922 yılında DKA komasında olan Leonard Thompson isimli bir hastaya verilmesi ile ilk defa DM tedavisinde kullanılması dünya tarihine geçmiştir. Daha sonra 1926'da kristalize insülin, 1946'da NPH, 1950' de Lente, 1982'de insan insülinleri elde edilmiştir. 1990'lı yıllarda analog insülinleri kullanıma girmiştir. Ayrıca oral, nazal ve aerosol insülin üzerinde çalışmalar sürmektedir(11,39,40,41,42,43).

İnsülinin özellikleri: İnsan insülini 51 aminoasitten oluşan heterodimerik yapıda bir hormondur. Üç disülfid bağı ile birbirine bağlanmış olan A ve B zincirleri bulunmakta, A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasid içermektedir. İnsülin pankreası beta hücrelerinde proinsülin olarak sentezlenir. A ve B zinciri, C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır. Sekresyon granüllerinde proinsülin, insülin ve C-peptide parçalanır. Granüllerden insülin salınırken C-peptid salınımı da gerçekleşir. İnsülin periferik kanda monomer şeklinde bulunur. Açken ve herhangi bir ekzojen uyarı olmadan salınan insülin bazal insülin sekresyonu olarak tanımlanır. Her 9-14 dakikada bir dalgalar halinde salınır. Gıda alımı olmadığı koşullarda yaklaşık 1Ü/ saat düzeyinde sabit olarak devam eder (11,43).

Tip 1 diyabetli hastalarda kullanılan insülin tedavisi, tip 2 diyabetli hastaların bir kısmında da kullanılmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine geçme endikasyonları; diyabete bağlı mikroanjiopatik veya makroanjiopatik komplikasyonların varlığı, ağır enfeksiyon, travma, cerrahi, akut miyokard enfarktüsü, gebelik, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, kronik karaciğer hastalığı, orta ve ağır böbrek yetersizliğinin olması, yüksek doz steroid ve sitostatik ilaç tedavisi, oral antidiyabetiklere primer veya sekonder cevapsızlık gelişmesi, oral antidiyabetiklere

allerjik reaksiyon oluşması ve gastrointestinal sistemde oral antidiyabetiklerin emilim kusuru olmasıdır (29).

İnsülinin etkileri:

Glukozun kas hücresine girişini, kullanımını ve depolanmasını artırdığı gibi kas hücresinde de glikoz taşıyıcılarının hücre membranını translokasyonunu artırır.

Karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenesisi inhibe ederek glikoz salınımını ve yapımını engeller. Yağ dokusunda lipolizi baskılar. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine başlandığında en sık kullanılan insülinler, orta etki süreli (NPH) insülinler ve hazır karışım insülinlerdir. Tedavide yeni geliştirilen (rDNA) teknolojilerle üretilen insülinler tercih edilmelidir. Tip 2 diyabetiklerde günlük insülin ihtiyacı 0,2–0,5 IU kg/gün üzerinden hesaplanır; 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Başlangıçta total insülinin 2/3'ü orta etkili (NPH), 1/3'ü kısa etkili insülin olacak şekilde ayarlanmalıdır(44,45).

Tablo 4. : İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Kısa Etkili			
Regüler	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Lispro	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Aspart	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Glulisin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Orta ve Uzun Etkili			
NPH	1-3 st	8 st	16 st
Detemir	1 st	Piksiz(6-14 saatte hafif bir pik etki gözlenebilir)	20-26 st
Glarjin	1 st	Piksiz	20-26 st

Hipoglisemi, hipoglisemiye yanıtızsızlık, insülin antikorları oluşumu, insülin alerjisi, insülin ödemi ve insülin direncinin gelişmesi, lipoatrofi, lipohipertrofi, kilo alımı ve ortostatik hipotansiyon, insülin tedavisinin bilinen yan etkileridir (29).

2.1.9.3. İnsülinomimetik İlaçlar

Bu yeni grup içinde amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır.

1-Amilin Analogları

Bir b-hücre hormonu olan ‘amilin’ in sentetik analogu olan pramlintid, Amerika Birleşik Devletleri’ nde insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde 3 kez s.c. enjeksiyon gerektirir.

2-İnkretin Bazlı İlaçlar

Tip 2 diyabette patofizyolojilerden biri de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-I), inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir. Glukozlu ortamda etki gösterirler. Pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine ilişkin iddialar nedeni ile bu grup ilaçlar Mart 2013’ ten itibaren FDA tarafından takibe alınmıştır.

a)İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri: GLP-1A)

Bu grupta yer alan eksenatid ve liraglutid endojen inkretin olan GLP-1’i taklit eder. Bu ilaçlar diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır, s.c. enjekte edilirler. Bu grup ilaçların nondiyabetiklerde obezite tedavisi için kullanımına ilişkin araştırmalar devam etmektedir, ancak henüz onaylanmış değildir.

b)İnkretin artırıcı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri: DPP4-I):

Endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP’ in yıkımını inhibe ederler. Bu grupta yer alan DPP4-I sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin olup, DPP-4 enzimini kodlayan gen delesyona uğratıldığında glukoz toleransında artış saptanmıştır.

DPP-4 enzimi vücutta karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında ve kanda çözülmüş olarak bulunmaktadır (43,44).

Oral alımından sonra bir-iki saat içinde %80 oranda biyoyararlanımı mevcuttur(45). İlaç uygulanmasından 30 dakika sonra enzim inhibisyon düzeyi %100 ve sonraki 14-16 saat boyunca %80 oranında enzim inhibe kalmaktadır (46,47). Vildagliptin ve sitagliptin en çok denenmiş moleküller olup her ikisinin hepatik disfonksiyonda metabolizması değişmez, fakat renal klerens azaldığı zaman vücutta birikimi hızla artar (48). Kreatinin klerensi < 50 mL/dakika ise doz azaltılmalı ve klerens düşükçe doz azaltımına devam edilmelidir. Tip 2 diyabetik hastalarda 50 ve 100 mg vildagliptin, monoterapi de plasebo ile kıyaslandığında 50 ve 100 mg vildagliptin kullanan hastalarda HbA1c'de sırası ile %0,46 ve %0,40 oranında düşme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran %0,13 olmuştur (49). Vildagliptinin bölünmüş veya tek doz kullanımında etki açısından fark görülmemiştir (50).

Ülkemizde halen geçerli olan SUT' a göre DPP4-I, metformin ve/veya sülfonilüre ile yeterli glisemik yanıt gözlenmeyen tip 2 diyabetiklerde 2. veya 3. ilaç olarak kombine edilebilirler.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Eğitim Araştırma (SÜEAH) Diyabet Polikliniği' ne 2010-2013 yılları arasında başvuran Tip1 DM, Tip2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet tanısı olan veya polikliniğimizde yeni tanı konulan hastaların 3. , 6. ve 12. ay sonrası poliklinik takiplerine gelen toplam 898 hasta çalışmaya alındı.

Veriler diyabet polikliniğine başvuran diyabetik hastalar için özel hazırlanmış dosyalardan retrospektif olarak kayıt edildi. Çalışmamızda, kontrole gelen hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet tipi, diyabet süresi, diyabet polikliniğinde toplam diyabet takip süresi, kullandığı ilaçlar, diyabetin kronik komplikasyonları, eşlik eden kronik hastalıkları ve bunlar için kullandığı ilaçlar hasta dosyalarından çıkarıldı. Aynı zamanda hastaların, tanıtma cihazında analiz edilen antropometrik verileri ve biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, LDL-kolesterol, kreatinin ve ALT düzeyleri kaydedildi.. Elde edilen veriler; en az 3 aylık takiplere gelen hastaların 3. ay, 6. ay ve 12. sonrası poliklinik takiplerinin sosyodemografik, antropometrik, klinik, biyokimyasal parametreler ve diyabetik tedavi modaliteleri olarak gruplandırılarak, incelenmesi amaçlandı.

Kan şekeri yüksekliği ile başvuran 30 yaş altı hastalar; C peptid düzeylerinin düşüklüğü ve/veya Adacık antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA) ve glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GDA) pozitifliği tespit edilmesi durumunda Tip 1 DM olarak kabul edildi.

Kan şekeri yüksekliği veya kan şekeri yüksekliği şüphesi ile başvuran 30 yaş üzeri hastalar için AKŞ \geq 126 mg/dl veya 75 gr OGTT sonrası 2. saat bakılan TKŞ \geq 200 mg/dl olması veya rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyi \geq 200 mg/dl ile birlikte diyabet semptomlarının varlığı ve HbA1c düzeyi \geq %6.5 olmasıyla Tip 2 DM olarak kabul edildi.

AKŞ 100-125 mg/dl ve OGTT ile 2. st PG(75 g glukoz) <140 mg/dl olan hastalar ve/veya OGTT 2. st PG (75 g glukoz) 140-199 mg/dl olan hastalar Prediyabet olarak kabul edildi.

Gebeliğin 24.-28. Haftaları arasında rastgele bir zamanda 50 gr. glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi \geq 140 mg/dl ise diyabet açısından risk grubunda

değerlendirilerek ikinci aşama olan 100 g glukozlu OGTT testine yapılması ile plazma glukozunun 0. st ≥ 95 mg/dlt, 1. st ≥ 180 mg/dlt, 2. st ≥ 155 mg/dlt, 3. st ≥ 140 mg/dlt (en az 2 patolojik değer tanı koydurur) olmasıyla gestasyonel D.M. tanısı konuldu.

Diyabet polikliniğine başvuran hastaların daha önce nöroloji poliklinik kontrolleri sorgulanarak yada nöropatik yakınmaların varlığında nöroloji polikliniğine konsülte edilerek diyabetik nöropati grubuna kayıt edildi.

Diyabet polikliniğine başvuran hastaların daha önce göz poliklinik kontrolleri sorgulanarak yada göz polikliniğine konsülte edilerek retinopati varlığında diyabetik retinopati olarak kabul edildi.

Diyabetli hastalar, ilk başvuruda tam idrar tetkikinde proteinüri varlığı, spot idrarda mikroalbumin düzeyi ≥ 30 mg/gün ve albumin/kreatinin oranı Erkek > 17 mg/gr, Kadın > 25 mg/gr varlığı, Cockcroft-Gault formülü ($GFR = [(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72]$) ile hesaplanan GFR düzeyi ≤ 60 ml/dk olarak saptanması hali Diyabetik nefropati olarak kabul edildi.

Hastalarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler olay ve malignite varlığı, anamnezinde kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulanarak belirlendi.

LDL-kolesterol > 100 mg/dl (Primer KV olay geçiren diyabetlide > 70 mg/dl) veya trigliserid düzeyi > 200 mg/dl olan hastalar, hiperlipidemik grupta değerlendirildi.

Ayrıca hastalar, antipertansif, antihiperlipidemik, asetilsalisilik asit ve antidepresan ilaç kullanım durumlarına göre gruplandırıldı.

Antropometrik veriler, TANİTA TBF 300® cihazı yardımı ile yapılan ölçümler esas alınarak belirlendi.

Diyabet polikliniğine kontrole gelen tüm hastalar, 3.ay, 6.ay ve 12.ay ve üzeri hastaların son kontrolündeki, sosyodemografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreleri ve kullanılan ilaç modalitelerinin tanımlanması amaçlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine kontrole gelen toplam 898 DM' li (yaş: 54(45-62) yıl, 522 K(%57.7), 376 E(%42.3)) hasta alındı. Hastaların 69' u (% 7,7) Tip 1, 822' i(% 91,2) Tip 2, 60' i (% 0,7) prediyabet, 1' u (% 0,1) gestasyonel DM idi.

Diyabet polikliniğine başvuran hastaların başvuru anındaki verileri incelendiğinde; Şehir merkezinde yaşayanların daha yüksek oranda (% 68) diyabet polikliniğine başvurduğu, %26'inin aktif çalıştığı, eğitim düzeylerinin ilköğretim (% 58,9) ağırlıklı olduğu saptandı. Eşlik eden kronik hastalıklar açısından incelendiğinde en çok 469 hasta (%52,1) ile Hipertansiyon eşlik ettiği 2. en sıklıkla 275 hasta ile (%30,5) hiperlipidemi eşlik ettiği gözlemlendi. Hastaların soygeçmişi sorgulandığında %58'inde ailede öyküsünün olduğu gözlemlendi. Tüm grupların sosyodemografik verileri tablo 5' de özetlendi.

Polikliniğe 3. ,6. ve 12. ay takipleri gelişlerine göre hastalar gruplandırıldı buna göre tüm gruplarda kadınların erkeklerden daha fazla olduğu görüldü. Dm tiplerine göre ise en fazla Tip 2 DM hastaları gözlemlendi. Çalışmada, tüm gruplarına en fazla eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu ve en fazla kullanılan ilacın da antihipertansifler olduğu görüldü. Grupların demografik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Hastalarda gözlenen mikrovasküler komplikasyonlardan başvuru grubunda en sık 113 hasta ile (% 12.5) nöropatinin eşlik ettiği 2. sıklıkla 66 hasta (% 7.3) ile retinopatinin en az da 59 hasta (% 2,7) eşlik ettiği gözlemlendi. 3. ay gruplarında ise en sık görülen komplikasyon 44 hasta ile (% 10,3) nöropati en az da 26 hasta (% 6,06) ile nefropati, 6. ay gruplarında ise en sık 63 hasta (% 14) ile nöropati, 30 hasta(% 6,6) ile nefropati, 12. ay takiplerinde ise en sık 30 hasta (% 18) ile nöropati en az 32 hasta (% 9) ile retinopati gözlemlendi. Grupların komplikasyon verileri, tablo 6' da özetlendi.

Olguların başvuru anındaki ortalama HbA1c değerleri % 9,1, 3.ay grubunda 7,1, 6. ay grubunda 7,3, 12.ay grubunda 8 olarak saptandı. Kreatinin ortalama değeri tüm gruplarda normal sınırlardaydı. LDL değeri ortalaması ise gruplarda ortalama 120

civarında gözlemlendi. ALT değeri tüm gruplarda normal sınırlar içindeydi. Biyokimyasal parametreler tablo 7 'de özetlendi.

Diyabetik hastalar antropometrik verilerine göre incelendiğinde VKI(Vücut Kitle İndeksi), tüm gruplarda ortalama 30'un üzerinde(fazla kilolu) izlendi. Total vücut yağ kitlesi DM hastalarında yüksek 3. grupta (% 36) oranda idi. DM hastalar için antropometrik veriler, tablo 8'de özetlendi.

DM hastaları, tedavide en yüksek oranda Metformin ve Sülfonilüre kombinasyonu (% 36,4) kullanıyor iken en az kullanılan tek başına uzun etkili insülini (%1,7). Tip 2 DM hastalarında ilaç kullanım oranları, tablo 9'da özetlendi. DM hasta gruplarında ilk başvuruda monoterapide en sık metforminin kullanıldığı (% 13), en sık kombinasyon tedavisinin ise başvuru grubu ile diğer gruplarda metformin ve sülfonilüre kombinasyonu olduğu görüldü (% 34). Tedavide DPP4 kullanımı, takiplerde arttığı saptandı. En fazla DPP4 kullanımı ise 12. ay grubunda 68 (% 18) izlendi. DPP4 ile insülin tedavisi kombinasyonu 3., 6. ve 12. kontrol gruplarında en sık intensif tedavi ile birlikte izlendi. 12. ay grubunda ise DPP4 ve insülin kullanım oranının arttığı saptandı. Tip 2 DM hasta gruplarında ilaç kullanım oranları, tablo 9'da özetlendi.

Tablo:5 Kontrole gelen tüm olguların demografik verileri

Parametreler	n= 898
Yaş (yıl)	54 (45-62)
Cins (K/E)	522/376
Adres	
Şehir Merkezi	618 (%68,6)
İlçe Merkezi	194 (%21,5)
Köy	86 (%9,5)
Eğitim	
Okuryazar Değil	91(%10,1)
İlkokul Mezunu	531 (%58,9)
Ortaokul Mezunu	90(%10,0)
LiseMezunu	119(%13,2)
Üniversite Mezunu	67(%7,4)
Meslek	
Aktif Çalışmayan	663(%73,6)
Aktif Çalışan	235(%26,1)
DM tip	
Tip 1 DM	69(%7,7)
Tip 2 DM	822(%91,2)
Prediyabet	60 (%0,7)
Gestasyonel DM	1 (%0,1)
Soygeçmiş	521 (%58)
Ek Hastalık	
Koroner Arter Hastalığı	97 (%10,8)
Hipertansiyon	469 (%52,1)
Hiperlipidemi	275 (%30,5)
Serebrovasküler olay	14(%1,6)
Malignite	19 (%2,1)
Ek İlaç Tedavisi	
Antihipertansif	490 (%45,3)
Antihiperlipidemi	396 (%44)
Asetilsalisilik asit	227 (25,3)
Antidepresan	41 (4,6)
Komplikasyonlar	(898)
Retinopati	66 (%7,3)
Nöropati	113(%12,5)
Nefropati	59 (% 2,7)
DM ayak	17(%1,9)

Tablo 6. Kontrole gelen 3., 6., 12. ve uzun takiplerinin demografik verileri

Parametreler	3.ay (n=429)	6.ay n=(449)	12.ay (n=365)
Yaş (yıl)	55(18-86)	54 (18-93)	53 (16-93)
Cins (K/E)	260/169	264/185	204/161
DM tip			
Tip 1 DM	34 (%7,9)	29 (%6,5)	34 (%9,3)
Tip 2 DM	392 (%91,2)	416 (%92,7)	329 (%90,4)
Prediyaet	3 (%0,7)	3(%0,7)	1 (%0,3)
Gestasyonel DM	0 (%0)	1 (%0,2)	0 (%0)
Ek Hastalık			
Koroner Arter H.	41 (%9,6)	47(%10,5)	40 (%11)
Hipertansiyon	231 (% 54)	243 (%54,1)	190 (%52,1)
Hiperlipidemi	124 (%29)	151(%33,6)	116 (%32)
Serebrovasküler h	3 (%0,7)	7(%1,6)	6 (%1,6)
Malignite	11 (%2,6)	13 (%2,9)	6 (%1,6)
Ek İlaç Tedavisi			
Antihipertansif	193 (%45)	203 (%45.2)	154 (%42)
Antihiperlipidemi	149 (%35)	169 (%37,6)	135 (%37)
Asetilsalisilikasit	80 (%19)	108(%24,1)	90 (%25)
Antidepresan	10 (%2,3)	8(%1,8)	3 (%0,8)
Komplikasyonlar			
Retinopati	34 (%8)	38 (%8)	32 (%9)
Nöropati	44 (%10,3)	63 (%14)	65 (%18)
Nefropati	26 (%6,06)	30 (%6,6)	37 (%10)
DM ayak	8 (%1,9)	14 (%3)	9 (%2,5)

Tablo 7. Kontrol gruplarının laboratuvar verileri

Parametreler	Başvuru	3. ay kontrol	6. ay kontrol	12. ay kontrol
AKŞ	183 (42-689)	137 (44-620)	140 (38-467)	157 (35-480)
TKŞ	289 (66-693)	210 (85-686)	208 (78-541)	218 (78-562)
HbA1c	9,1 (4,5-18,7)	7,1 (4,3-16)	7,3 (4,5-15,3)	8 (5,7-17)
Kreatinin	0,8 (0,3-5,8)	0,7 (0,1-9,9)	0,8 (0,2-1,8)	0,8 (0,4-6,8)
LDL	121 (28-330)	117(18-220)	121 (33-229)	124 (10-359)
ALT	23 (10-312)	23 (8-109)	21 (6-131)	22 (6-150)

AKŞ:Açlık Kan Şekeri, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, LDL: Düşük Dansiteli lipoprotein,
ALT:alanin Transaminoferezaz

Tablo 8. Tüm grupların Antropometrik Parametreleri

Parametreler	Başvuru grubu (n=898)	3. ay kontrol (n=7)	6. ay kontrol (n=9)	12. ay kontrol (n=21)
Boy	162 (140-195)	164±12	157±9	161 ±11
Kilo	80,5 (43-186)	100±32	84±11	81±21
VKİ	30(16-62)	36±10	32 (27-43)	31±8
TBMR	1532(1042-2834)	1824±549	1563±166	1571±293
T1 FAT %	35(4-59)	40±10	38±8	32±13
FAT MASS	27(2-75)	26(22-80)	32±9	27±16
TBW	38(25-65)	42±9	39 (32-49)	39±8

VKİ: Vücut Kitle indeksi. TBMR: Total Bazal Metabolizma Hızı. T1 FAT%: Total Vücut Yağ Kitle Yüzdesi. FAT MASS: Vücut Yağ Kitesi. TBW: Total Vücut Suyu.

Tablo 9. Olguların Antidiyabetik İlaç Kullanım oranları

İlaçlar	Başvuru grubu	3.ay kontrol	6.ay kontrol	12.ay kontrol
Metformin	119(%13)	61(%14)	65(%14)	2(%0,5)
DPP4	71(%7,9)	68(%15)	69(%15)	68(%18)
Met+SU	311(%34)	123(%28,6)	127(%28)	80(%21)
Miks	133(%14,9)	66(15,4)	81(%18)	64(%17,5)
İntensif	101(%18,1)	115(%27)	117(%26)	114(%31)
Uzun	38(%4,5)	25(%5,8)	21(%4,6)	16(%4,3)
DPP+intensif	2(%0,2)	14(%3,2)	8(%1,7)	14(%3,8)
DPP+miks	1(%0,1)	2(%0,4)	7(%1,5)	8(%2,1)
DPP+uzun	3(%0,3)	4(%0,9)	3(%0,6)	3(%0,8)
DPP+insülin	6(%0,6)	20(%4,6)	18(%4)	25(%6,8)

5.TARTIŞMA

Diyabet, toplumda sık görülen, kronik, komplikasyonları ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı sadece hastayı değil, tüm toplumu ilgilendiren bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin komplikasyonları nedeniyle de birçok tıp dalını ilgilendirmektedir. Diyabetin, erken dönemde tedavisi çok önemlidir. Tedavi edilmediğinde veya yetersiz tedavi uygulandığında hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü ve ekonomik kaybına sebep olmakta ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın yaşam standartlarını düşürmekte ve ömrünü kısaltmaktadır.

IDF Diyabet Atlasına göre, 2010 itibarı ile Türkiye erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı % 7,4' tür. Türkiye' deki diyabet sıklığının coğrafi dağılımı incelendiğinde ise diyabetin % 6,1 ile Doğu Anadolu'da ve % 6,6 ile Marmara' da en düşük, % 10 ile Karadeniz' de ve %17 ile Güneydoğu' da en yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur. Dünyada diyabet prevalansı tahminlere göre, 2010 itibarı ile erişkin (20-79 yaş) nüfusta % 6,6' dır ve 2030 yılında % 18 artış ile bu değer % 7,8 olması beklenmektedir. TEKHARF Çalışması 2009' a göre ülkemizde diyabetin artış hızı % 6,7 olup bu durum, diyabetik hasta sayısının 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir. TURDEP 1 çalışmasına göre Türkiye'de diyabet prevalansı % 7.2 iken TURDEP 2 de diyabet prevalansı % 13,5 şeklinde saptanmıştır. TURDEP 2 de hastaların diyabet olduğunun farkındalığı % 54.5'dir. Diyabet poliklinimize 2010-2013 yılları arasında toplam 3868 olgu başvurmuş olup kontrole gelen olgu sayımız 898 dur. Bu olguların 3 aylık kontrole gelen hasta sayısı 429, 6 aylık kontrole gelen hasta sayısı 449 ve 12 ay üzeri kontrollere gelen olgu sayısı 365'dir. Bu çalışmada kontrollere gelen olguların demografik, biyokimyasal ve tedavi şemalarının irdelenmesi amaçlandı.

Dünya genelinde 15 yaş altında tip 1 diyabet prevalansı % 0,025' dir. Artış hızı yılda %3 olarak hesaplanmıştır.Türkiye' de çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin insidans ve prevalansını gösteren sağlıklı veriler çok azdır. Türkiye' de, yapılan ve 1996-1997 yılları arasındaki çocuk ve adolesanlar ile yapılan çalışmaya göre (UÇADİVET) göre Türkiye' de 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000/yıl olarak bulunmuştur (52).

Gestasyonel Diyabet, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik değişikliklerle ilişkili olan insülin direnci, artan insülin ihtiyacına bağlı olarak gelişir. Gebelik sırasındaki rutin taramalar nedeniyle genellikle semptomlar fark edilmeden önce tanı konulur. Gebeliklerin %1-6'sı diyabet tanısı koyduracak hiperglisemiye geliştirmekle birlikte bu değerin ülkeden ülkeye ve farklı populasyonlara göre %1-14 arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (52). ABD'de gebelerin %4'ünde görülürken (53), Türkiye' de GDM ile prevalansı %1,2 ile %4,5 arasında değişmektedir (54). Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) sıklığı maternal yaş, etnik özellikler ve obezite ile ilgili olarak artabilmektedir (55). Gebelikte gelişen hipergliseminin ciddi yan etkileri vardır ve bunlar; preklampsi, fetal makrozomi, polihidramnios, doğum travması, perinatal mortalite, neonatal metabolik komplikasyonlardır. Diyabet polikliniğimize ilk başvuran olguların dağılımı incelendiğinde tip 1 DM, gestasyonel DM ve prediyabet olgu oranlarının sırasıyla (olgu sayıları sırasıyla) % 7,7, % 0,1, % 0,7 olduğu saptanmıştır. Bizim polikliniğimizde Tip 1 DM ve Gestasyonel diyabet hastalarının az olmasının nedeni; Tip 1 DM ve Gestasyonel DM hastalarının endokrin polikliniğinde takip edilmesidir.

Diyabet polikliniğine kontrole gelen hastaların başvuru anındaki verileri incelendiğinde; Şehir merkezinde yaşayanların daha yüksek oranda (%68) diyabet polikliniğine başvurduğu, %26'inin aktif çalıştığı, eğitim düzeylerinin ilköğretim (%58,9) ağırlıklı olduğu saptandı. Eşlik eden kronik hastalıklar açısından incelendiğinde en çok 469 hasta (%52,1) ile Hipertansiyon eşlik ettiği 2. en sıklıkla 275 hasta ile (%30,5) hiperlipidemi eşlik ettiği gözlemlendi. Hastaların soygeçmişi sorgulandığında %58 'inde ailede öyküsünün olduğu gözlemlendi Ayrıca, komplikasyon oranlarına bakıldığında %12,5 ile en yüksek oranda nöropati, %1,9 ile en düşük ise diyabetik ayak olduğu saptandı. Sonuçlarımıza göre il merkezinde oturan hastaların polikliniğe ulaşma oranlarının yüksek olduğu tespit edildi.

Diyabetli bireylerin %71,8' inde diyabete eşlik eden bir kronik hastalık mevcut olup, bu hastalıklardan ilk üçü sırasıyla hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığıdır (56). Papadopoulos' un çalışmasında, diyabetli hastalarda komorbidite oranı %95,2 olup, hastaların %76,9' unda hipertansiyon, %42,5' inde ise hiperlipideminin diyabete eşlik ettiği saptanmıştır (57). Pala' nın çalışmasında ise diyabetli bireylerde komorbidite oranı % 60,2 oranında bulunmuştur (58).

Çalışmamızda sadece kontrole gelen hastalar değerlendirildiğinde %10,8' inde koroner arter hastalığı, %52,1' inde hipertansiyon, %30,5' inde hiperlipideminin diyabete eşlik ettiği saptandı.

Kartal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, diyabetli bireylerin ailesinde diyabet hikayesi % 69,1 iken, Arslantaş' ın çalışmasında ise bu oran daha düşük (%48,7) bulunmuştur (59). Çalışmamıza katılan diyabetik hastaların aile öykülerine bakıldığında diyabetik hastaların % 58' inde aile öyküsü saptandı.

Diyabet riski yaş ile birlikte artmaktadır. Ülkemizde, Tip 2 diyabet hastaları ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada hastaların yaş ortalaması $59,4 \pm 10,7$ olarak izlenmiştir (60). Asya ırkı ve beyaz ırktan oluşan toplam 10.304 hasta ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise Tip 1 diyabetli hastaların yaş ortalaması asya ırkında 26 (19-34), beyaz ise 24 (18-29) olduğu gözlenmiştir. İlk defa Tip 1 Dm tanısı alan 74 hasta ile Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hastaların yaş ortalamasının 7.9 ± 4.4 yaş olduğu görülmüştür (61). 1876 Tip 2 Dm'li ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise ortalama yaş 66 bulunmuş. Bizim çalışmamızda başvuru anındaki tüm hastaların (diyabet tipi ayırmadan) yaş ortalaması 54 (45-62) idi bu verinin literatürdeki tip 2 DM'li hastalara göre düşük olmasının nedeni daha küçük yaşlarda tanı konan tip 1 DM'li hastaların da olmasıdır.

Dünya'da diyabet prevalansı erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte diyabetik kadın sayısı daha fazladır. Bunun nedeni, birçok toplumda yaşlı kadın sayısının erkeklerden fazla olması ve diyabetin yaşla birlikte görülme sıklığının artması olarak açıklanmaktadır (62). Ülkemizde İ. Satman ve TURDEP Çalışma Grubunun 2010 yılı sonuçlarına göre erkeklerde diyabet sıklığı %16 iken kadınlarda bu oran %17.2 olarak gözlemlenmiştir (63). Çalışmamızda, diyabet polikliniği kontrole gelen hastaların 522'si kadın (%58), 376'sı erkek (%42) olarak saptanmıştır. Çalışmamız da literatürle uyumluydu.

Diyabet hastalarının yaşadıkları yerlere göre değerlendirildiğinde, Türkiye'de yapılan büyük çaplı çalışmalardan olan TURDEP-I çalışmasına göre kentsel bölgede diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-I' in devamı niteliğinde olan TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır (63). Bangladeş'te 35 yaş üstü 7541 hasta ile yapılan prediyabet ve diyabet hastalarını kapsayan bir çalışmada, kentsel prevalansın kırsal prevelelansa göre

daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. (64). Birleşik arap emirliklerinde yapılan HbA1c'si 11' in üzerinde olan 20 yaş üzeri hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise; kentsel bölgede yaşayanlarda diyabet prevalansı % 6 oranında olduğu ve kentsel nüfusun % 27'sinin obez (BMI > 30) olduğu görüldü bu oranlar kırsal kesime göre daha fazlaydı (65). Japonya'da obez kırsal populasyon ile obez kentsel populasyon karşılaştırıldığında obez kentsel populasyonda diyabet insidansının 3 kat fazla olduğu gözlemlendi (66). Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastaların yerleşim oranlarına bakıldığında, şehir merkezinde 618 (% 68,6), ilçe merkezinde 194 (% 21,5) ve köyde 86 (% 9,5) hasta saptandı. Çalışmamızda takipli hastaların verileri değerlendirildiği için Diyabet polikliniğine ulaşım zorlukları nedeniyle merkezde oturan hastalar ağırlıkta olduğu görülmüştür.

Diyabetin diğer hastalıklar ile birlikte görülmesi sıktır. 1 yıl boyunca takip edilen 272469 hasta ile yapılan bir çalışmada diyabeti olan hastaların olmayan hastalara göre eşlik eden komorbid hastalıklar 1.42 kat daha fazla görülmüştür (67). Bilindiği gibi Diyabet, malignite gelişimini arttırmaktadır. (68). 257,222 diyabet hastası ile yapılan bir meteanalizde kanser insidansı %7 bulunmuş ve diyabet hastalarında kanser insidansı 1.14 kat anlamlı olarak artmıştır (69). Bir metaanalize göre de tüm kanser tiplerinde mortalite diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre 1.41 kat artmıştır (70). Bizim çalışmamızda, diyabet polikliniğine gelen hastaları 3., 6. ve 12. ay ve üzeri takiplerine göre gruplandırılmıştır. Kontrole gelen tüm hastalar incelendiğinde malignite sıklığı başvuru grubunda 19 (% 2,1), 3. ay grubunda 11 (% 2,6), 6. ay grubunda 13 (% 2,9) ve 12. ay grubunda 6 (% 1,6) hasta olduğu saptandı. Hiperlipidemi, diyabet hastalarında sık görülen bir metabolik bozukluktur (71). Diyabetin iyi tedavi edilmesiyle lipid profilinin gerilediği bilinmektedir (72). Kontrole gelen tüm hastalar incelendiğinde hiperlipidemi sıklığı başvuru grubunda 275 (% 30,5), 3.ay grubunda 124 (% 29), 6.ay grubunda 151 (% 33,6) ve 12 ay kontrol grubunda 116 (% 32) hasta olduğu saptandı. 2008 yılında Tip 2 diyabeti olan hastalar da kan şekeri kontrolünün vasküler sonuçlar üzerine etkisi üzerine iki büyük çalışma yayınlandı (ACCORD, ADVANCE). ADVANCE çalışmasında kardiyovasküler olay % 32.2 (73), ACCORD çalışmasında ise % 35,2 (74) olarak saptanmıştır. Kontrole gelen tüm hastalar incelendiğinde KAH sıklığı, başvuru grubunda 97 (% 10,8), 3. ay grubunda 41 (% 9,6), 6. ay grubunda 47 (% 10,5) ve 12. ay grubunda 40 (% 11) hasta olduğu saptanmıştır. SVO olma riski, diyabeti

olan hastalarda olmayanlara göre 2 kat daha fazladır (75,76,77). Hiperlipidemi, endotel disfonksiyonu, trombosit ve koagülasyon bozuklukları karotid ateroskleroz gelişimi için risk faktörüdür. HbA1c yüksekliği ile karotid arter aterosklerozu gelişimi arasında bir ilişki mevcuttur (78,79). Diyabeti olan populasyonda inme riski, kadınlarda %22 , erkeklerde %18 oranındadır (80) ve diyabetli hastalarda SVO sıklığı % 8'dir (81). Kontrole gelen tüm hastalar incelendiğinde SVO sıklığı başvuru grubunda 3 (% 0,7), 6. ay grubunda 7 (% 1,6) ve 12. ay grubunda 6 (% 1,6) olduğu gözlemlendi. Diyabetik hastalarda antihipertansif kullanımı oldukça yaygındır. 2819 hipertansiyonu olan diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 11.3 %'i ACE, 15.8 %'i ARB, % 0,1'i β bloker, 2.3 %'i kalsiyum kanal blokörü, % 22.2'si ACE ve diüretik kombinasyonu kullandığı saptanmıştır (82). Kontrole gelen tüm hastalar incelendiğinde antihipertansif ilaç kullanımı başvuru grubunda 469 (% 52,1), 3. ay grubunda 149 (% 45), 6. ay grubunda 203 (% 45,2) ve 12. ay grubunda 154 (% 42) hasta olduğu saptandı.

Diyabetin kronik etkileri sonucunda mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonları (ateroskleroz) oluşabilmektedir. Mikroanjiopati, kapiller lümenin ilerleyici oklüzyonu ile birlikte doku perfüzyonunun bozulması ile sonuçlanan perivasküler hücre tarafından artmış ekstrasellüler matriks üretimi karakterizedir. Mikrovasküler komplikasyonların Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi süresi ve hipergliseminin düzeyi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Pirart tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada 4400 Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastada 25 yıl takip sonucunda bu ilişki gösterilmiştir (83). Birçok Epidemiyolojik çalışma da bu bilgiyi desteklemiştir. 20 yıl boyunca takip edilen 549 Tip 1 diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların % 85'inde retinopati (yarısı proliferatif), %52' sinde persistan proteinüri (>500 gr/gün protein), %74' ü periferik yada otonomik nöropatisinin olduğu, %19' unun ise büyük damar hastalığı olduğu gözlemlendi (84). Diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen ve tedavi edilebilir, kronik bir komplikasyonudur. Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 2 diyabetli olguların % 60' ında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir. Diyabetik retinopati için risk faktörlerinin diyabetin süresi, muayene anında ilerlemiş yaş, yüksek glikolize hemoglobin seviyesi ve proteinüri olduğu ileri sürülmüştür (85). Winconsin diyabetik retinopati epidemiyolojik çalışmasında, diyabetli hastalarda retinopati insidansı glisemik durumla ilişkili bulunmuştur (86). ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada

retinopati sıklığını %20 düzeyinde saptamıştır (87). Türkiye'de DRP'nin epidemiyolojisi hakkında Taş ve ark.'nın 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada DRP prevalansı % 30,5 olarak bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında ilk başvuru anında DRP oranı %7,3 saptandı 3. ve 6. ay takiplerinde % 8, 12.ay takiplerinde de %9 olarak izlendi. Takiplere gelen hastalarda takip süresi ile retinopati oranlarındaki artma göz kontrollerine hastaların yönlendirilmesi ile retinopati farkındalığının artmasından yada komplikasyon gelişen vakaların daha sık poliklinik kontrollerine gelmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Diyabetik nöropati, diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonudur. Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde birçok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, A1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (89). Nöropati diyabet hastalarının %50'sini uzun dönemde etkileyen en önemli komplikasyonlarından biridir ve çoğunlukla da asemptomatiktir (90). Klinik ve subklinik diyabetik nöropati diyabet hastalarının %10'unda görülmektedir (91). Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında nöropati sıklığı ilk başvuru anında % 12,5, 3. ay %10,3, 6. ay %14 ve 12. ay grubunda %18 olarak saptandı. Verilerimiz literatürle uyumluydu 6 . ve 12. ay gruplarında ise nöropati sıklığının fazla olması takiplerde hastaların nörolojik muayenelerinin yapılması ve nöroloji polikliniğine yönlendirilmeleri nedeniyle olduğu düşünüldü.

Diyabetik nefropati, diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olup kontrol edilemediğinde artan sıklıkla son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %40'ını diyabetik hastalar oluşturmaktadır (92). Dünyada diyabetik nefropati prevalansı % 4-8 (Tip 1 DM ve Tip 2 DM) 20 yılın üzerine diyabeti olan Tip 2 DM'li hastalarda nefropati görülme oranı ise %30-40 olduğu gösterilmiştir (93). Çalışmamızda kontrole gelen hastaların başvurudaki nefropati sıklığı % 2,7 , 3. ay takiplerine gelen hastaların % 6,06 , 6. ay takiplerine gelen hastaların % 6,6 ve 12. ay takiplerine gelen hastaların % 10,1'inde gözlenmiştir. 12. ayda nefropati sıklığının fazla olması 24 saatlik idrar tetkiki ile nefropati sıklığı farkındalığının artmasından kaynaklandığı düşünüldü. Diyabetik ayak problemi günümüzde diyabetin önemli komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır. Tüm diyabetik hastalarda diyabetik ayak öyküsü yaklaşık %7,4 yaşam boyu diyabetik ayak gelişme riski yaklaşık % 4-10 olarak bildirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda DM hastalarında diyabetik ayak sıklığı ilk

başvuru anında 17 (% 1,9), 3. ay grubunda 8 (% 1,9), 6. ay grubunda 14 (% 3) ve 12. ay grubunda 9 (% 2,5) hasta olduğu saptandı. Çalışmamızda Diyabetik ayak sıklığının takip altındaki hastalarda daha az geliştiği saptandı.

Glikolize hemoglobin son dönemdeki glisemik kontrolün en iyi ölçüm yöntemi olarak kabul edilmekte, hastaların klinik takibinde kullanılmakta ve diyabetin kronik komplikasyonlarını göstermede iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (95). HbA1c' nin % 6,5' den düşük olması diyabetik hastaların çoğu için istenen bir hedeftir (96). Ne var ki yoğun diyabet bakımına rağmen glisemik kontrol açısından az sayıda hastada hedef değere ulaşabilmektedir (% 40.5) ortalama HbA1c değeri ise 7.6'dır (97). Bu sonuçlar, 1991–1994 yılları arasında yürütülmüş olan ve Tip 2 diyabetli hasta örnekleminin analizini içeren NHANES 3 çalışmasının sonuçlarına benzerdir (hastaların % 42,3'ünde HbA1c < % 7, ortalama HbA1c değeri: % 7,8 (98). 2000–2002 yılları arasında aile hekimliği ve endokrinoloji kliniklerinde yürütülen retrospektif Tip1 ve Tip 2 DM'li toplam 1765 hasta ile yapılan bir çalışmada ise, hastaların % 34'ünde HbA1c <% 7, birinci basamakta takip edilen hastaların ortalama HbA1c değeri % 8.1±2.1, diyabet/endokrinoloji uzmanı tarafından takip edilen hastaların ortalama HbA1c değeri ise % 7.9±1.8 olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise başvuru anında HbA1c değeri ortalama 9,1 (4,5-18,7) iken 3., 6. ve 12. ay takip gruplara göre sırası ile % 7,1, % 7,3 ve % 8'di. Takiplere gelen hastalarda HbA1c düzeyinin hedefe yaklaştığı tespit edilmiştir ancak HbA1c değerinin 6,5'in altına çekilemediği görülmektedir.

Tip 2 DM gelişme riski ve belirtileri obezite ile artmaktadır (100). Tip 2 DM hastaların yaklaşık % 85' i obezdir (101). Gökçel ve arkadaşlarının 2003 yılında Adana bölgesinde rastgele seçtikleri 1637 diyabetik hastada obezitenin görülme sıklığını % 43,4 olarak gözlemlemiştir (102). Tip 2 DM tanılı 9489 hasta ile İran'da yapılan bir çalışmada hastaların VKİ'sı erkeklerde ortalama 26,2, kadınlarda ise 27.7 bulunmuştur (103). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ortalama beden kitle indeksi 31,1±3,8 bulunmuştur (104). Araştırmamıza katılan diyabetli hastaların başvuru anında ortalama VKİ' nin 30 kg/m² olduğu ve TBMR, T1 FAT%, FAT MASS ve TBW gibi antropometrik verilerinin ise sırasıyla 1532 (1042-2834) kcal, 35 (4-59), 27 (2-75) kg, 38 (25-65) kg, olduğu saptandı. Araştırmamıza katılan diyabetli hastalarımızda ortalama beden kitle indeksi başvuru grubunda 30 (16-62), 3.ay kontrol grubunda 36±10, 6. ay kontrol grubunda 32 (27-43) ve 12. ay kontrol grubunda 31±86 olduğu saptandı.

Hastaların başlangıç grubuna göre takiplerinde kilo verdikleri gözlemlendi. Hastaların takiplerinde yeterli antropometrik ölçümlerin yapılmadığı saptandı ve tekrar standardize edildi.

Etkin glisemik kontrolünün sağlanmasında hastanın hastalık hakkında bilinçlendirildiği hasta eğitimi en önemli basamaktır (105). Bir çalışmada hastalık hakkında yeterli bilgisi olanlarda yeterli bilgisi olmayanlara göre daha iyi glisemik kontrol (HbA1c %7,88 karşılık %9,94) ve daha düşük komplikasyon oranı (%40'a karşılık %89,6) saptanmıştır (106). Polikliniğimizde tüm olgulara diyabet eğitimi ve diyetisten eğitimi verilmiştir.

Diyabetik hastalarda diyet ve egzersiz gibi nonfarmakolojik tedavi biçimlerinin başarılı olamadığı durumlarda oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Tüm diyabetik hastaların % 60-70' i oral antidiyabetik ilaç kullanılmaktadır (107). Bununla birlikte insülin tedavisi Tip 2 diyabet hastaların yönetiminde giderek artan öneme sahip olmaktadır. Özellikle insülin tedavisi bir veya daha fazla OAD olarak yeterli kontrolün sağlanamadığı durumlarda kullanılmaktadır (108). Uluslararası Diyabet Çalışma Enstitüsünün (1999-2001) verilerine göre diyabet hastalarının %53' ü yalnız OAD, % 19' u insülin, %12' si insülin ve OAD, %15' inin de diğer tedavi yöntemleri kullandığını göstermiştir (109). Aynı zamanda United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) raporlarına göre, Tip 2 DM' li hastalarda yoğun diyabet tedavisi uzun dönemde görülen diyabet komplikasyonlarının görülme riskini azaltmaktadır (110). TURDEP 2 çalışmasında ise; daha önce diyabet tanısı olan hastaların %85'inin antidiyabetik ilaç kullandığı ve bunların OAD kullanımının %71,9, insülinin %2,2, insülin ve OAD'nin ise %11,4 olduğu saptanmıştır (63). Çaparuşağı ve Ovayolu' nun yaptıkları bir çalışmada hastaların aldığı tedaviler değerlendirildiğinde, 497 hastanın (% 67) OAD, 79' unun (%10,6) insülin, 36' sının (% 4,9) insülin ile birlikte oral antidiyabetik, 61' inin (% 8,2) oral antidiyabetikten insüline geçiş şeklinde tedavi aldığı belirlenmiştir. Hastaların 60' ı(%33,7) NPH insülin (günde 2 kez), 102' si (%57,3) karışım insülin (günde iki kez), 16' sı (%9) kristalize insülin (günde 4 kez) kullandığı tespit edilmiştir. Tip 2 DM' li hastalarda ise, 493' ü (%68,9) OAD, 67' si (%9,4) diyet, 59' u (%8,2) insülin, 61 'i (%8,5) oral antidiyabetikten insüline geçiş ve 36' sı (%5) oral antidiyabetik ve insülin kullanmakta olduğu saptanmıştır (111). Hastalarımızın metformin kullanım oranlarına bakıldığında, kontrole gelen hastaların başvuru anında

%13, 3. ayda %14, 6. ayda %14 ve 12. ayda %0,5 olarak gözlenmiştir. DPP-4 kullanan hastalar başvuru grubunda %7,9, 3 ay grubunda %15, 6. ayda %15 ve 12. ayda %18 oranında kullanıldığı gözlemlendi. Sülfanilüre ve metformin kullanımı başvuru grubunda %34, 3. ay grubunda %28,6, 6. ayda %15 ve 12. ay grubunda % 18 saptandı. İnsülin tedavileri incelendiğinde; Karışım insülin preparatları kullanım oranları, başvuru grubunda %14,9, 3. ay grubunda %15, 6. ayda %18 ve 12. ay grubunda %17 olarak saptanmıştır. 4'lü intensif tedavi ise, başvuru grubunda %18, 3 . ay grubunda %27, 6. ay grubunda %26 ve 12. ay grubunda %31 olduğu görülmüştür. Tek başına uzun etkili bir insülin kullanan hastalarda ise, başvuru grubunda %4,5, 3. ay grubunda %5,8, 6. ay grubunda %4,6 ve 12. ay grubunda % 4,3 olduğu gözlemlendi. Bizim araştırmamızda Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda metformin ve sülfonilüre kombinasyonu kullandığı saptandı. Bu kombinasyon, başvuru grubunda 311 (%34), 3.ay grubunda 123 (% 28,6), 6. ay grubunda 127 (%28) ve 12. ay grubunda 80 (%21) olduğu saptandı. En az kullanılan ilacın ise tek başına uzun etkili insülin olduğu saptandı. DPP4 kullanımını incelendiğinde, başvuru grubunda 71 (% 7,9), 3. ay grubunda 68 (% 15), 6. ay grubunda 69 (% 15) ve 12. ay grubunda 68 (%18) hasta olduğu görüldü. DPP4'ün insülin ile kullanımı son günlerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Bizim polikliniğimizde DPP4 en çok intensif tedavi ile birlikte kullanılmıştır. Intensif tedavi ile DPP4 kullanımını başvuru grubunda 2 (%0,2), 3. ay grubunda 14 (%3,2), 6. ay grubunda 8 (% 1,7) ve 12. ay grubunda 14 (%3,8) olduğu gözlemlendi. Hastaların ilerleyen kontrol takiplerinde DPP4 ile insülin kombinasyonunun kullanım sıklığının arttığı saptanmıştır. Hastaların, diyabet süresi uzadıkça metformin ile çeşitli OAD kombinasyonlarının yerine insülin tedavisine geçildiği belirlendi. Bu durumun da diyabet süresi uzadıkça hastalarda diyabet komplikasyonların artması ile birlikte ek hastalıklarının artması sonucu, ön planda insülin tedavi seçeneğinin kullanıldığı düşünülebilir.

6. SONUÇ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Eğitim Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Diyabet Polikliniği' ne en az 3 aylık kontrol muayenelerine başvuran hastaların dosyaları geriye dönük taranarak, sosyodemografik bilgileri, antropometrik verileri, biyokimyasal parametreleri, komplikasyonları ve tedavileri açısından değerlendirilmiştir. DM tiplerine göre Tip1 DM, Tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet hastalar, başvuru grubu, 3. ay kontrol grubu, 6. ay kontrol grubu ve 12. ay kontrol grubu olarak 4 gruba ayrılarak incelendi.

Sakarya il merkezinde ve merkeze bağlı ilçeler göz önüne alındığında diyabetik olguların yaklaşık %14,7' si diyabet polikliniğine ulaşmaktadır.

Çalışmamızda, kontrole gelen hastalarda en sık Tip 2 DM (%91,2) olduğu, kadın cinsiyetin daha sık 522 (%58,1) görüldüğü ve yaş ortalamasının 54 olduğu gözlemlendi. Şehir merkezinde yaşayanların daha yüksek oranda (%68,6) diyabet polikliniğine başvurduğu, %26,1' inin aktif çalıştığı, eğitim düzeylerinin ilköğretim (%58,9) ağırlıklı olduğu saptandı. Aile öyküsünün varlığı %58 oranında saptandı. Hipertansiyonun diyabete en sık eşlik eden hastalık olduğu (%52,1) en sık ek ilaç kullanımının ise antihipertansifler (%45,3) olduğu görüldü. Çalışmamızda vücut kitle indeksi, tüm gruplarda ortalama 30 kg/m² olduğu saptandı.

HbA1c değeri ortalama 9,1 (4,5-18,7) iken 3., 6. ve 12. ay takip gruplara göre sırası ile % 7,1, % 7,3 ve % 8'di. Tip 2 DM hasta gruplarında diyabet süresi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı. Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda metformin ve sülfonilüre kombinasyonu

kullandığı, en az kullanılanın ise tek başına uzun etkili insülin olduğu saptandı. başvuru, 3. ay ve 6. ay gruplarında en sık tedavi metformin ve sülfonilüre kombinasyonu (%34,%28,%28) olduğu 12. ay grubunda ise en sık intensif insülin tedavisinin (%31) kullanıldığı gözlemlendi. DPP4'ün insülin ile kullanımı polikliniğimizde yaygın olarak tercih edilmektedir. Bizim polikliniğimizde DPP4 en çok intensif tedavi ile birlikte kullanılmıştır. Hastaların ilerleyen kontrol takiplerinde DPP4 ile insülin kombinasyonunun kullanım sıklığının arttığı saptanmıştır. Diyabet tedavisinde başarılı olmak için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef populasyonun tanınması klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi de önemlidir.En optimal tedavi ve girişimlerine rağmen gelişen diyabet komplikasyonları hastaların yaşamında ciddi kısıtlamalara yol açmaktadır. Bu yüzden diyabetik hasta özellikleri her yönüyle araştırılmalıdır. Polikliniğimize ilk defa başvuran hastalarının en az 3 aylık poliklinik kontrollerine gelme oranı %23.2'dir. Poliklinik takiplerine gelme oranının az olmasının en önemli sebebi şehir merkezinden uzak olan polikliniğimize ulaşımındaki zorluktur.

Sakarya' da görev yapan ve diyabet hastalarını takip eden hekimlerin kan şekeri kontrolü ve diyabetik olguların morbidite ve mortalitesinin azaltılması için gerekli duyarlılığın kazandırılması gerektiği düşünülmektedir. Diyabet olgularının takibinin bir ekip işi olduğu düşünülürse eğitim hemşireliğinin ve diyetisyenlik hizmetlerinin yeterli kalitede yapılabilmesinin sağlanması gerektiği görülmektedir. Obezite ile mücadele diyabet tedavisinin önemli bir tedavi basamağı olduğu dikkati çekmektedir. Bu konuda gerekli adımların atılması önem arz etmektedir.

7.EKLER

SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ DİYABET POLİKLİNİĞİ

Hastanın Adı Soyadı : Yaşı: Eğitim Düzeyi: Medeni Durumu: Adres:		Muayene Tarihi: Cins: Meslek : Telefon: Boy: Kilo: İdeal Kilo:
Şikayeti:	Diyabet Öyküsü: Tipi: Süresi: Komplikasyon: Retinopati () Nöropati () Nefropati () KAH () Ayak () Tedavi:	Eşlik Eden Hastalıklar: Diyabet Dışı Tedavi:
Soygeçmişi: DM: Tip Diğer:	Alışkanlıkları ve İlaç Alerji/Yanetskisi:	Diyabet Eğitimi: Hipoglisemi () Ayak Bakımı: () Komplikasyon ()
FM. TA:	Fiziksel Egzersiz Sürekli Egzersiz Programı (3gün/20 dak.) (--) Tipi Süresi ----- -----	Diyet: Kalori: Tipi: TANILAR
	HbA1c: LDL: Kreatinin: Proteinüri: ALT: EKG: AKŞ TKŞ	ÖNERİLEN TEDAVİ:

8.KAYNAKLAR

- 1- Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A: Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2007.
- 2- Büyüköztürk K: İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007.
- 3- Büyükdevrim S, Yılmaz M T, Satman İ, Dinççag N, Karsıdag K, Altuntas Y. Diyabetolojiye giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu, 1996.
- 4- Joslin's Diabetes Mellitus. Chapter 66, 67, 68, 69.
- 5- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2006
- 6- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53
- 7- Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21
- 8- Jefferey A, Sheri L, Sumit R. Health care use and costs in the decade after identification of type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care volume 29, Number1, November 2006
- 9- Greten H. Diabetes Mellitus. Innere Medizin II, G. Schettler, H. Greten Thieme Verlag Stuttgart. 1990;441-475.
- 10- Okutur K. Tip I Diabetes Mellitus Hastalarda vücut demir depolar_ ile metabolik kontrol, insülin rezistansı ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi 2006.
- 11- Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A: Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2007.
- 12- Özata M, Yöner A; Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 2006 İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.
- 13- Aleksanyan V, Abaoğlu C; Teşhiste Temel Bilgi 1982
- 14- Özata M, Yöner A; Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 2006 İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.

- 15-Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş; Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
- 16-Hatemi H: Diyabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel tip dergisi 7: 497-499 1996.
- 17-Harold E, Lebovitz, MD: Therapy for diabetes mellitus and related disorders. ADA. 2004.
- 18-Ronald A, Codario, MD: Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet, ve Metabolik Sendrom. 2007.
- 19-Hatemi H: Diyabet komplikasyonları ve risk faktörleri: Diyabetes Mellitus (ed. H.Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpasa Tıp fakültesi yayınları 313-343 1988.
- 20-International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009
- 21-Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds:J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646
- 22-Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States.Principles of Diabetes Mellitus. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21
- 23-Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucoselowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 24-AAACE/TOS/ASMBS Guideline. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity 2013;21 (Suppl.):S1-S127.
- 25-Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. Diabetes Obes Metab. 2009;11:150-6.
- 26-ACE/AAACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice 2007;13:261-9.
- 27-Ganda O, Beaser R, Blair E, et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 2009;1-9.

- 28-Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Care January 2002vol. 25 no. suppl 1 s28-s32
- 29-ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34 (Suppl.1): S62-S69.
- 30-ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care2008;31 (Suppl.1):S12-S54.
- 31-Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes ManagementAlgorithm 2013. Endocrine Practice 2013;19:327-36.
- 32-Gill G (Editor). Unstable and Brittle Diabetes. Taylor & Francis, London,2004.
- 33-Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Editors). Textbook of Type 2 Diabetes. Martin Dunitz, London, 2003.
- 34-Ganda O, Beaser R, Blair E, et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 2011;1-16.
- 35-HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
- 36-Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. Diabetes Care 2004;27:2581-4.
- 37-Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1C in human blood and the national standardization schemes in the UnitedStates, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem 2004;50:166-74.
- 38-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH,Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An EndocrineSociety Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
- 39-Holman R, Paul S, Bethel M, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-76.
- 40-Büyüköztürk K: İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007.

- 41-Hatemi H: Diyabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel tip dergisi 7: 497-499 1996.
- 42-Ronald A, Codario, MD: Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet, ve Metabolik Sendrom. 2007.
- 43-Goldman Lee Cecil's Text Book of Medicine. 2006.
- 44-ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care2008;31 (Suppl.1):S12-S54.
- 45-Ahren B. DPP-4 inhibitors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21:517-33.
- 46-Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4612-9.
- 47-Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2078-84.
- 48-Ahren B. DPP-4 inhibitors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21:517-33.
- 49-Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. Diabetes Obes Metab 2005; 7:692-8.
- 50-Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76:132-8
- 51-Günöz H, Oraltay İşgüven P and National working group for child and adolescent diabetics Diabetes, Nutrition and metabolism 1999 . 12 (3) 23
- 52-Ayaz A, Saeed S, Farooq M, Bahoo M, Hanif K. Gestational diabetes mellitus diagnosed in different periods of gestation and neonatal outcome. Dicle Tip Dergisi 2009;36 (4):235-40
- 53-Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence from the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003;101 (2):380-92

- 54-Erem C, Cihanyurdu N, Deger O et al. Screening for gestational diabetes mellitus in Northeastern Turkey. *Eur J Epidemiol* 2003;18 (1):39-43.61- Tanir HM, Şener T, Gürer H, Kaya M. A ten- year gestational diabetes mellitus cohort at a University Clinic of The mid- Anatolian Region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32 (4):241-4.
- 55-Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1625-30.
- 56-Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu (2011). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
- 57-Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type 2 diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*. 2007; 7: 186
- 58-Pala T, Eser E, Özmen B, Aydemir Ö, Boyvoda S. The determinants of quality of life including treatment satisfaction in patients with type two diabetes mellitus: Are different generic Qol instruments sensitive to the same determinants? *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2004; 3: 91–99.
- 59-Kartal A, Çağırğan M, Tıgılı H, ve ark. Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008; 7: 223-230
- 60-Bir Sağlık Ocağına Başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Prognozu. Nural, Nesrin; Hindistan, Sevilay; Gürsoy, Ayla Akkaş; Bayrak, Nalân *TAF Preventive Medicine Bulletin* . Jul/Aug2009, Vol. 8 Issue 4, p297-306. 10p. 3 Charts, 3 Graphs.
- 61-Prevalence and age of onset of type 1 diabetes in adult Asians in the Coventry Diabetes Study Simmons D. *Diabet Med*. 1990 Mar-Apr;7(3):238-41.
- 62- Global Prevalence of Diabetes Sarah wild, Mb Bchır, Ph Pojka Roglic, Mdanders Green. *Diabetes Care* May 2004 vol. 27 no. 5 1047-1053

- 63-Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults Ilhan Satman et al. *European Journal of Epidemiology* February 2013, Volume 28, Issue 2, pp 169-180
- 64-Adjusted prevalence of diabetes was 15.2% compared with 8.3% *Bull World Health Organ.* 2014 Mar 1;92(3):204-13, 213A. doi: 10.2471/BLT.13.128371. Epub 2014 Jan
- 65-Diabetes, obesity and hypertension in urban and rural people of bedouin origin in the United Arab Emirates. el Mugamer IT¹, Ali Zayat AS, Hossain MM, Pugh RN. *J Trop Med Hyg.* 1995 Dec;98(6):407-15.
- 66-Physical activity, energy intake, and obesity prevalence among urban and rural schoolchildren aged 11-12 years in Japan. Itoi A¹, Yamada Y, Watanabe Y, Kimura M. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012 Dec;37(6):1189-99. doi: 10.1139/h2012-100. Epub 2012 Oct 31.
- 67-Prevalence and epidemiology of diabetes in canadian primary care practices: a report from the canadian primary care sentinel surveillance network. Greiver M¹, Williamson T², Barber D³, Birtwhistle R², Aliarzadeh B⁴, Khan S³, Morkem R³, Halas G⁵, Harris S⁶, Katz A⁵. *Can J Diabetes.* 2014 Jun;38(3):179-85. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.02.030. Epub 2014 May 14.
- 68-Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan. Lin CC, Chiang JH, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hsieh TF, Li TC. *BMC Cancer.* 2014 May 29;14(1):381
- 69-Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis Noto H¹, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(4):616-28. doi: 10.4158/EP10357.RA
- 70-Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus. A Systematic Review and Meta-analysis Bethany B. Barone, ScM, Hsin-Chieh Yeh, PhD, [...], and Frederick L. Brancati, MD, MHS. *JAMA.* Dec 17, 2008; 300(23): 2754–2764
- 71-Diabetes, hyperinsulinemia, and hyperlipidemia in small aboriginal community in northern Australia O'Dea K¹, Lion RJ, Lee A, Traianedes K, Hopper JL, Rae C. *Diabetes Care.* 1990 Aug;13(8):830-5.

72-

- 73- Statin-associated incident diabetes: a literature review. Park ZH¹, Juska A², Dyakov D², Patel RV³. *Consult Pharm.* 2014 May 1;29(5):317-34. doi: 10.4140/TCP.n.2014.317.73- Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes With Type 2 DM. The ADVANCE Collaborative Group. *NEJM* 358: 2560-2572, June 2008.
- 74- Effects of Intensive glucose Lowering in Type 2 DM. The ACCORD study group. *NEJM* 358: 2545-2559, June 2008.
- 75- Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. AU Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, Bennett DA *Neurology.* 2006;67(11):1960.
- 76- Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, Rexrode KM *Diabetes Care.* 2007;30(7):1730.
- 77- Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J *Lancet.* 2010;375(9733):2215
- 78- Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. AU Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, McGovern PG, Brancati FL, Eckfeldt JH, Folsom AR SO *Diabetes Care.* 1997;20(9):1454,
- 79- Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromsø study. AU Jørgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebreten OC, Jacobsen BK SO *Circulation.* 2004;110(4):466.
- 80- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-1068.

- 81-Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi The Follow-Up of Diabetic Patient in Polyclinic Trakya Univ Tip Fak Derg 2010;27 Suppl 1:19-25 Derleme / Review, J Diabetes Complications. 1993 Oct-Dec;7(4):250-62. Diabetes and the risk of stroke. Chukwuma C Sr¹, Tuomilehto J.)
- 82-Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis Hon-Yen Wu lecturer, Jenq-Wen Huang assistant professor, Hung-Ju Lin physician, Wei-Chih Liao assistant professor, Yu-Sen Peng assistant professor, Kuan-Yu Hung professor, Kwan-Dun Wu professor, Yu-Kang Tu associate professor, Kuo-Liong Chien professor BMJ 2013;347:f6008 doi: 10.1136/bmj.f6008.
- 83-Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973. JEAN PIRART. f DIABETES CARE (vol. I: 168-188.
- 84-Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus. Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University clinic. Hauner H, Schubert J, Pfeiffer EF.. Med Klin (Munich). 1990 Dec 15;85(12):690-5
- 85-Jerneld B. Prevalence of diabetic retinopathy. Acta Scand Ophthalmol 1988; 188(suppl): s 3-32.95- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102: s 520-52
- 86-Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy(WESDR). Hirai FE¹, Moss SE, Klein BE, Klein R. Diabetes Care. 2008 Mar;31(3):493-7. Epub 2007 Nov 19.
- 87-Colwell JA (1997). Pharmacological Strategies To Prevent Macrovascular Disease in NIDDM, Diabetes, 46 (2) s 4-131

- 88-Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Ucar M. Türkiye'de diyabetik hastalardaretinopati prevalansı ve risk faktörleri. *Gulhane Tıp Dergisi* 2005; 47: s 164-174
- 89-Biberoğlu, İlcin-Unal, Suleyman, İc Hastalıkları: Diabetin Komplikasyonları 2003,s.2321-2323 ttending a Diabetes Center in Turkey. *Endocrine Journal*. 2004, 51 (6): s 563-567
- 90-Criado E, De Stefanon AA, Keagy BA. Upchurc UR Jr, Jhonson GR Jr. The course of foot infection in patients with diabetes. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 175: 135-140; 1992.]
- 91-Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects.AUDyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PCSO*Neurology*. 1995;45(6):1115.
- 92-Amos AF, McVarty, Zimnot P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med.* - 1997;14:-55
- 93-Hostetner TH. The principles and practice of nephrology. 1st.ed. Philadelphia:BCC Decker; 1991. p.460-70.
- 94-Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 293: 217-228; 2005.
- 95-Clustering of cardiometabolic risk factors and risk of elevated HbA1c in non-Hispanic White, non-Hispanic Black and Mexican-American adults with type 2 diabetes. Okosun IS, Annor F, Dawodu EA, Eriksen MP. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 April - June;8(2):75-81. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.026. Epub 2014 May 18.
- 96-Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Editörler. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları. 2. Baskı İstanbul, 2007. s.35-39.
- 97-Spann SJ, Paul A. Nutting PA, Galliher JM, Petenon KA, Palvik VN, Dickinson M. Management of Type 2 Diabetes in the Primary Care Setting: A Practice-Based Research Network Study *Annals of Family Medicine* 4: 23-31; 2006

- 98-Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 754–758; 2000.
- 99-Grant RW, Buse JB, Meigs JB. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers: low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 28: 337–442; 2005.
- 100- The association of age, gender, ethnicity, family history, obesity and hypertension with type 2 diabetes mellitus in Trinidad. Nayak BS, Sobrian A, Latiff K, Pope D, Rampersad A, Lourenço K, Samuel N. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 Apr-Jun; 8(2):91-5. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.018. Epub 2014 May 23.
- 101- Yılmaz, Mt., Bahceci M., Buyukbese Ma. (Ed.): *Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi*. Turkiye Diyabet Vakfi, İstanbul, 2003
- 102- High prevalence of diabetes in Adana, a southern province of Turkey Gokcel A, Ozsahin AK, Sezgin N, Karakose H, Ertorer ME, Akbaba M, Baklaci N, Sengul A, Guvener N. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3031-4.).
- 103- High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Farzad Hadaegh, Mohammad Reza Bozorgmanesh, Asghar Ghasemi Hadi Harati, Navid Saadat, and Fereidoun Azizi *BMC Public Health*. 2008; 8: 176.
- 104- Gözaydın M, Duygun T, Saygırlı İ. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Glisemi İle Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. *Medikal Network Klinik Bilimler & Doktor*, 2003; 9: 670-674.
- 105- Polonsky WH, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care* 2003;26:3048-53.
- 106- Afridi MA, Khan MN. Role of health education in the management of diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:558-61.
- 107- UKPDS 33. Intensive blood-glucose control sulphonylureas or insulin compare with controvential treatment and risk of complication in patients with type 2 diyabetes. *Lancet*. 1998; 352 (9131):837-53.

- 108- Bethel, Ma., Feinglos, MN.: Basal Insulin Terapy in Type 2 Diabetes. The Journal of The American Board of Family Practice. 18: 199-204, 2005.
- 109- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/about/contact.htm>. Natinonal Diabetes Statistics. 2004.
- 110- Purnell, JQ., Weyer, C.: Weight Effect of Current and Experimental Drugs For Diabetes Mellitus: From Promotion to Alleviation of Obesity. *treatEndocrinol.* 2003, 2(1): 33-47.
- 111- Caparuşığı, A., Ovayolu, N.: Gaziantep Universitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama hastanesi İç Hastalıkları Ve Endokrinoloji Polikliniğine 1998-2004 Yılları Arasında Gelen Diyabet Hastalarının Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. 2006 s 60-77.