

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI TIP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN GÖRÜLME SIKLIĞI**

**Dr. Murat ATMACA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İmdat DİLEK**

VAN-2008

KABUL VE ONAY

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ UZMANLIK TEZİ DEĞERLENDİRME FORMU

ADAYIN ADI SOYADI : Murat ATMACA
ANABİLİM/BİLİM DALI : İ. Hastahaneleri A.D.
TEZ YÖNETİCİSİ : Prof. Dr. Mustafa DİMEK
TEZİN ADI : Yeni Tanı Sürekli Diyabet Mellituslu Hastalarda mitrovalüler komplikasyonların prevalans ve etkisi

1. SAYFA SAYISI : 61
2. TABLO SAYISI : 16
3. ŞEKİL SAYISI : 8
4. KAYNAKLAR :
a. Sayısı : 105
b. Kurallara uygunluk : Yeterli (✓) Yetersiz ()
c. Yeni Kaynaklardan Yararlanma : Yeterli (✓) Yetersiz ()

5. İÇERİK :
a. Konu : Orijinal (✓) Orijinal Değil ()
b. Giriş ve Amaç : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
c. Genel Bilgiler : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
d. Gereç ve Yöntem : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
e. Bulgular : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
f. Tartışma : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
g. Sonuç : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
h. Özet : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
i. Konuyu anlatma ve Genel Hakimiyet : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()
j. Bilimsel Değeri : Yeterli (✓) Yeterli Değil ()

6. ADAYIN TEZ TARTIŞMASINDA SORULARA VERDİĞİ YANITLAR :

YETERLİ (✓) YETERSİZ ()

SONUÇ : BAŞARILI (✓)
BAŞARISIZ ()

JÜRİ ÜYESİNİN

Adı ve soyadı :

Anabilim/ Bilim Dalı :

İmza

Prof. Dr. İsmail DİLİK
Y.Y.U. TIP FAKÜLTESİ
İç Hast. - Hematoloji Ünitesi
Dış. Tel. No: 393835 - 238220 - 434774

JÜRİ ÜYESİNİN

Adı ve soyadı :

Anabilim/ Bilim Dalı :

İmza

Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
Y.Y.U. TIP FAKÜLTESİ
İç Hast. - Hematoloji Ünitesi
Dış. Tel. No: 393835 - 238220 - 434774

JÜRİ ÜYESİNİN

Adı ve soyadı :

Anabilim/ Bilim Dalı :

İmza

Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
Y.Y.U. TIP FAKÜLTESİ
İç Hastahaneleri A.B.D.
Nefroloji Ünitesi
Dış. Tel. No: 393835 - 238220 - 434774

TEŞEKKÜR

Eđitimim sırasında kendisinden her konuda istifade ettiğim ve aynı zamanda tezimin hazırlanması sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Prof.Dr. İmdat DİLEK hocama, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim uzmanlık eğitimi almamda büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Reha ERKOÇ, Prof. Dr. M. Kürşat TÜRKOĐAN ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Doç. Dr. İlyas TUNCER, Doç. Dr. Mahmut İLHAN, Doç. Dr. Hayriye SAYARLIOĐLU, Doç. Dr. Ekrem DOĐAN'a

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Refah SAYIN, Yrd. Doç. Dr. Sıdık KESKİN'e

Destek ve yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. A. Cumhur DÜLGER Uzm. Dr. Yasemin SOYORAL'a ve Göz Hastalıkları ve Dahiliye Bölümü asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ailem ve eşime saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	SAYFA
Kabul ve onay	I
Teşekkürler	II
İçindekiler	III
Tablolar	IV
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Diabetes mellitus Tanımı	2
2.2. Diabetes mellitusun Epidemiyolojisi	2
2.3.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
2.3.1.Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) Endikasyonları	4
2.3.2.Oral Glikoz Tolerans Testi'nin (OGTT) Yapılışı	5
2.4. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	6
2.4.1.Tip 1 Diabetes Mellitus	8
2.4.2.Tip 2 Diabetes mellitus	8
2.4.2.1.Metabolik Sendrom	9
2.5.Diabetes Mellitusun Tedavisi	10
2.5.1.Tip 1 Diabetes Mellitusun tedavisi	10
2.5.2.Tip 2 Diabetes Mellitusun tedavisi	11
2.6.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	16
2.6.1.Diabetes mellitusun akut komplikasyonları	16
2.6.2.Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	43
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLÖLAR

TABLÖLAR	SAYFA
Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri	3
Tablo 2. Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı (ADA1997)	3
Tablo 3. Oral Glikoz Tolerans Testi Endikasyonları	4
Tablo 4. Diabet Tanı Kriterleri (ADA 2003)	5
Tablo 5. Diabetes mellitusun Etyolojik sınıflaması	6
Tablo 6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	10
Tablo 7. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	10
Tablo 8. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde oral antidiabetik ajanlar	12
Tablo 9. Glisemik Kontrol İçin Hedefler	16
Tablo 10. Yeni tanı 50 DM hastasının yaş, cinsiyet ve diğer parametreleri	30
Tablo 11. 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun yaş dağılımı	32
Tablo 12. Kadın ve erkek olgularda elde edilen ortalamalar	33
Tablo 13. 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun saptanan nöropati tipi	33
Tablo 14. Nöropatisi olan ve olmayan 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun karşılaştırması.	34
Tablo 15. Mikroalbuminüri olan ve olmayan 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun karşılaştırması.	35
Tablo 16. 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun belirlenen parametrelerinin Pearson korelasyon analizi.	36

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diabetes mellitusun seyri sırasında çeşitli akut ve kronik (retinopati, nefropati ve nöropati gibi) komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar diabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır.

Kronik komplikasyonların gelişiminde diabet süresi, hastanın yaşı, cinsiyet, genetik yatkınlık, ırk ve kötü kan şekeri regülasyonu gibi birçok faktör rol oynar. Yıllarca kötü kontrol ile seyreden bazı diabetiklerde geç komplikasyonlar görülmemekte, buna karşın bazı diabetiklerde tanı anında diabetik komplikasyonlar bulunabilmektedir (Sencer 2001). Tanı konulmamış diabet, bening bir olay değildir (Haris ve ark., 1992). Diabetik hipergliseminin başlaması ile klinik tanı arasında, hastalığın asemptomatik fazı mevcuttur ve bu faz yaklaşık olarak 4–7 yıl sürebilmektedir (Spijkerman ve ark., 2003). Bazı kaynaklarda bu asemptomatik fazın 10 yıldan uzun sürebildiği belirtilmektedir. Tanı anındaki mikrovasküler komplikasyonlar hastalığın insülin direnci ve metabolik anormallikleri içeren bu subklinik dönem ile açıklanabilmektedir (Facchini ve ark., 2001).

Retinopati, nefropati ve nöropati gibi önemli morbiditeler tanı anında veya tanıdan yıllar önce başlayabilir (Haris ve ark., 1992). Bu konu ile ilgili sonuçları farklılık gösteren, pek çok ülkede yapılmış, çalışmalar mevcuttur. Erken fark edilen ve erken tedavi edilen hastaların diabet ve komplikasyonlarının progresyonu önlenbilir (Spijkerman ve ark., 2003). Bu nedenle retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonların progresyonlarının önlenmesi ve erken tedavisi için diabetik hastaların bu komplikasyonlar yönünden taranmasının faydalı olacağı kanaatini taşımaktayız.

Bu nedenle konu ile ilgili yöresel verilerin ortaya konması önemli olduğundan; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine tanı ve tedavi için başvuran, yeni tanı konulan tip 2 diabetes mellitus hastalarında, tanı anında kronik komplikasyonlardan retinopati, nefropati ve nöropatinin varlığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes mellitus Tanımı

Diabetes mellitus; genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi ile ortaya çıkan, yetersiz insülin sekresyonu ve/ veya insüline azalmış doku cevabı sonucunda gelişen, hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokulardaki eksik etkisi karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarına sebep olur. Diabetes mellitus klinik olarak başlangıçta polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve ileriki dönemlerde ise hastalığa özgü retinopati, nöropati, nefropati gibi spesifik bulgularla tanınabilir (Kahn ve ark., 2005a).

2.2. Diabetes mellitusun Epidemiyolojisi

Çeşitli ülke ve toplumlarda diabet, özellikle tip 2 diabetes mellitus epidemiyolojisi, insidans ve prevalans değişikliği göstermektedir. Bu durum etnik gruplarda, genetik ve çevre faktörlerinin derecesi ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik düzeyin değişik olmasından ve araştırılmış toplum kesimlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Tüm dünyada diabet prevalansı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 15,6 milyon tip 2 diabetes mellituslu ve 13,4 milyon kadar da bozulmuş glukoz toleranslı (BGT) hasta vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2025 yılında dünyada diabet hastalarının sayısının 300 milyona ulaşacağını bildirmektedir (İliçin ve ark. 2003). Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan ve dünya sağlık örgütü tarafından desteklenen Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) sonuçlarına göre, diabet prevalansı %7,2 bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 olarak saptanmıştır. Yeni tanı diabet prevalansı ise %2,3 olarak bulunmuştur (Satman ve ark., 2002).

2.3.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1997 yılında American Diabet Association (ADA) tanı kriterleri, 1998'de WHO tarafından gözden geçirilip düzenlenmiştir. ADA tarafından belirlenen diabetesin tanısı için değiştirilmiş ve günümüzde kullanılan en yeni tanı kriterleri Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri

- 1-Bir hafta arayla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya,
- 2-Diabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması veya (diabete özgü semptomlar; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.),
- 3-Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

***Yukarıda belirtildiği gibi diabetes mellitus tanısı için üç kriter vardır. Ancak her birinin bir başka gün içinde, bu üç yoldan birisi kullanılarak teyit edilmesi gerekir.

Tablo 2. Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı (ADA 1997)

- ** 8 saatlik açlık sonrasında ölçülen venöz plazma kan şekeri değerinin ≥ 110 mg/dl ve ≤ 125 mg/dl olması, Bozulmuş Açlık Glisemisi (BAG)
- **75 gr glukoz ile yapılan OGTT' de 2. saat venöz plazma kan şekeri değerinin ≥ 140 mg/dl ve ≤ 199 mg/dl olması, Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak tanımlanır.

ADA 2003 yılındaki raporunda, 1997 yılında yayınlanan tanı kriterlerinde bazı değişiklikler yapmıştır (Genuth ve ark. 2003). 110 mg/dl olan açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl olarak, 110-125 mg/dl olan bozulmuş açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dl olarak değiştirildi.

2.3.1.Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) Endikasyonları (Kahn ve ark., 2005a, İliçin ve ark. 2003)

Tablo 3. Oral Glukoz Tolerans Testi Endikasyonları

- Ailede diyabet hikayesi olanlarda
- Tarama testinde açlık kan şekerinin 100 mg/dl ve üzerinde ya da postprandiyal kan şekerinin (120. dakika) 140 mg/dl ve üstünde bulunması.
- Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla,
- Obezite (Vücut kitle indeksi (VKİ) > 30)
- Metabolik sendrom düşünülen kişilerde.
- Yüksek bir postprandial kan şekeri varsa,
- Açıklanamayan nöropati, retinopati, nefropati, erken ateroskleroz, koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalıklar (özellikle 50 yaşın altında olanlarda).
- Operasyon, stres, travma, enfarktüs, serebral vasküler olaylar, kortikosteroid kullanımı, gebelik esnasında anormal glukoz değerleri veya glukozüri görülenlerde, bu olaylar geçtikten sonra test yapılmalıdır.
- Reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde (bu kişilerde OGTT süresi daha uzun tutulur).
- Açlık kan şekeri normal iken glukozüri olanlarda,
- Hikayesinde spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, iri bebek (doğum ağırlığı 4 kilogramın üzerinde), hidroamnios veya gebelik toksemisi olan kadınlarda,
- Otozomal dominant (MODY) tipi diyabet hikayesi olanlar.

2.3.2.Oral Glukoz Tolerans Testi'nin (OGTT) Yapılışı ; (Kahn ve ark., 2005a, İliçin ve ark. 2003)

OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir. OGTT diyabetin tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Sonuçların güvenilir olması için test öncesinde önerilen hazırlığın yapılmış olması gerekir.

Kişi testten 3 gün önce en az 150 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınır. 3. günün akşamından 10-16 saatlik bir açlığı takiben OGTT yapılır. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite, enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, nikotinic asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. O. dakikada ilk kan örnekleri alınır. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz hastaya içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; National Diabetes Data Group'un (NDDG) önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90., 120. dk) kan örneği alınmasında fayda vardır. Bu postprandial 1. saatteki bozulmuş glukoz toleransının tespiti diyabetin erken saptanmasını sağlayabilir. Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek alınmamalıdır.

Tablo 4. Diabet Tanı Kriterleri (ADA 2003)

	Normal	Bozulmuş açlık glisemisi/ Bozulmuş glukoz toleransı	Diabetes Mellitus
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	< 100	100–125	≥ 126
OGTT 2.Saat plazma glukozu (mg/dl)	<140	140–199	≥200

2.4. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diabetes mellitus ilk kez 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından daha sonra da 1985 yılında WHO tarafından sınıflandırılmıştır (NDDG 1979, WHO 1985). WHO' nun yaptığı sınıflama diabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak ikiye ayırmaktadır. Diabet heterojenitesiyle ilgili en önemli güncel konu IDDM ve NIDDM arasındaki ve kendi içlerindeki olası etiyoloji ve fenotipik farklılıklardır. Daha sonra ADA tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise daha çok etyolojik olup insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diabet yerine tip 1 ve tip 2 diabet terminolojisini de önermiştir.

Tablo 5. Diabetes mellitusun Etiyolojik sınıflaması (Kahn ve ark., 2005a)

I-Tip 1 diabetes (Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A- İmmunolojik

B- İdiopatik

II-Tip 2 diabetes

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.

III-Diğer spesifik tipler

A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1-Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY 3)

2-Kromozom 7, alfa-glukokinaz (MODY 2)

3-Kromozom 20, alfa HNF-4 (MODY 1)

4-Mitokondriyal gen mutasyonları

5-IPF.1 (MODY 4)

6-HNF.1Beta (MODY 5)

7-NeuroD1/Beta2 (MODY 6)

B- İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin resistansı

2-Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrophic diabet

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1-Pankreatit
- 2-Travma/pankreatektomi
- 3-Neoplazm
- 4-Kistik fibrosis
- 5-Hemakromatozis
- 6-Fibrokalküloz pankreas

D- Endokrinopati

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

E- İlaç yada kimyasallara bağlı

- 1-Vacor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotirik asit
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonu
- 6-Diazoksit
- 7-B-adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin

IV- Gestasyonel Diabetes mellitus

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastan salınan endojen insülin eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkar. Bu tip olguların %90'ından fazlasında neden immünolojik iken, diğerlerinde idiopatiktir. Herhangi bir yaşta görülmesine rağmen daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Puberte ve okul öncesi dönemde pik yapar (Gardner, Shoback, 2007).

Tip 1 diabetes mellitusun klasik belirtileri poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır. Semptomların başlangıcı genellikle hızlıdır. Klinik semptomlar, pankreas beta hücre rezervinin %80-90'ının otoimmüniteye bağlı destrüksiyonu sonrası kendini gösterir (Behrman ve ark., 2000).

Epidemiyolojik çalışmalar; enfeksiyöz nedenlerle tip 1 diabet gelişmesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Diabetin başlangıcının mevsimsel özellik göstermesi ve genellikle sonbahar ve kış aylarında görülmesi bu durumu desteklemektedir (Wasmuth ve ark., 2000). Hastaların %90'ında otoantikorlar bulunmuştur. Beta hücre hasarının otoantikorlardan çok hücre aracılı immünite yolu ile oluştuğuna inanılmaktadır (Behrman ve ark., 2000). Tip 1 diabetes mellitusu olan hastaların ancak %10-15'inde ailede diyabet öyküsü vardır. Birinci derece akrabada bulunması durumunda tip 1 diyabetli olma riski 1:300'den 1:20'ye yükselmektedir (Emery ve ark., 2005).

Tip 1 diyabetin tanısı klinik semptomlar ve biyokimyasal göstergelerle konur. Erişkinde diyabetin tanısı için oral glukoz tolerans testi kullanılırken çocuklarda nadiren yapılması gerekir. Tip 1 diyabetli hastalarda henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikorların saptanması (adacık hücre antikoru [ICA], anti insülin antikoru [IAA], glutamik asit dekarboksilaz antikoru [GAD]) yolu ile prelinik dönemde tanı konması mümkündür (Behrman ve ark., 2000).

2.4.2. Tip 2 Diabetes mellitus

Toplumda en sık görülen, genellikle 45 yaş üzerinde ortaya çıkan, kronik ve sinsi seyirli, genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen, karışık etyolojili bir hastalıktır (ADA, 2008).

Tip 2 diabetes mellitus üç patofizyolojik anormallikle karakterizedir; periferik insülin direnci, insülin sekresyonunda bozulma ve aşırı hepatik glukoz üretimi. Tip 2

diabette obezite, özellikle visseral veya santral olmak üzere çok sıktır. Obezite ile ilişkili insülin direnci tip 2 diabette genetik olarak belirlenen insülin direncini artırır (Kahn ve ark., 2005a).

Hastalığın erken dönemlerinde glukoz toleransı normaldir; pankreas beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak, insülin direncine rağmen durumu kompanse ederler. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdürmezler. Sonrasında postprandial glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diabete yol açar; başlangıçta insülin salgı yedeği yeterlidir en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (Braunwald ve ark., 2004).

Yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile tip 2 diabetes mellitus gelişim riski artar. Kişinin anne, baba veya kardeşinde obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve gestasyonel diabet öyküsünün olması diabet riskini artırır (Kahn ve ark., 2005a).

2.4.2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri topluluğudur. Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun takriben üçte birinde metabolik sendrom bulunması, yaşla birlikte artması, morbidite ve mortalite artışına neden olması metabolik sendromu giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmiştir.

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül olabilen bir endokrinopatidir.

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda % 6.7, 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur.

Farklı metabolik sendrom tanı kriterleri tariflenmiştir. 2001 yılında yayınlanan National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri, 2005 yılında International Diabetes Foundation (IDF)

tarafından, açlık kan glukozu, bel ve kalça çevresi değiştirilerek aşağıda görülen son şeklini almıştır.

Tablo 6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Tablo 7. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

2.5.Diabetes Mellitusun Tedavisi

Günümüzde diabet için tam bir iyileşmeden bahsedilemez. Diabet gibi kronik bir hastalık için amaçlar, hastalanan bireylerin yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir. Diabet tanısı konduktan hemen sonra tedaviye geçilmelidir. Seçilecek tedavi diabetin tipine göre ayarlanmalıdır.

2.5.1.Tip 1 Diabetes Mellitusun Tedavisi:

İnsülin uygulamasına ilave olarak, beslenme, egzersiz ve risk faktörleri ile mücadeleyi içerir. Hedef fizyolojik insülin sekresyonunu taklit eden insülin rejimlerini

düzenlemek ve uygulamaktır. Günümüzdeki insülin preparatları rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmekte olup, özel amaçlarla modifiye edilmedikleri sürece insan insülini ile aynıdır. İnsülin etki hızına göre sınıflanır ve hızlı, kısa, orta ve uzun etkili olmak üzere gruplara ayrılır (ADA, 2002).

Hızlı etkili insülinler: Lispro ve aspart,

Kısa etkili: Regüler insülin,

Orta etkili: NPH (nötral protamin hagedorn) ve lente insülin,

Uzun etkili: Ultralente, detemir ve glargine,

Kombinasyonlar: 75/25(%75 NPH, %25 regüler), 70/30 (%70 NPH, %30 regüler), 50/50 (%50 NPH, %50 regüler)

Tip 1 diabette kullanılabilecek farklı insülin rejimleri vardır. Bu rejimlerdeki orta ve uzun etkili insülinler bazal insülin ihtiyacını, kısa etkili insülinler ise prandial insülin ihtiyacını sağlar. Genel olarak tip 1 diabetik hastalarda günlük insülin ihtiyacı 0,5–1 Ü/kg'dır. Başlangıç insülin doz uygulamasının yaklaşık olarak %40-50'si bazal insülin olarak verilmelidir. En fizyolojik rejim sık insülin enjeksiyonu, kısa etkili insülinlere daha fazla yer verme ve daha sık kapiller plazma glukozu ölçümü ile olur (Braunwald ve ark., 2004).

2.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitusun tedavisi :

Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde non-farmakolojik yaklaşımlar; diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleridir. Diyet modifikasyonu tip 2 diabetes mellitusun kontrolünde ilk tedavi seçeneğidir. Glisemik kontroldeki düzelme kalori kısıtlaması ve kilo kaybı ile ilişkilidir. Açlık plazma glukozu, düşük kalorili diyeti takiben 5 gün içinde düşer (Henry ve ark., 1985). Egzersiz glisemik kontrolü düzeltir, insülin rezistansını azaltır, kiloyu azaltır, lipid profilini düzeltir ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır. Başlangıç için haftada 2-3 kez yarım saatlik yürüyüş ilk basamak olarak önerilebilir. Hastalara önerilecek non-farmakolojik tedavi seçeneklerinden biride; aşırı alkol tüketmemeleri, sigaradan ve stresten uzak durmalarıdır. Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin glisemik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı durumlarda hipoglisemik ajanların kullanımına geçilmelidir.

Tablo 8. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde oral antidiabetik ajanlar

-İnsülin sekresyonunu artıran ilaçlar. -Sülfonilüreler -Meglitinidler
-İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar. -Biguanidler -Tiazolidinedionlar
-Karbonhidrat emilimini azaltan ilaçlar -Alfa glukozidaz inhibitörleri
-İnkretinomimetikler -GLP-1 analogları -Dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörleri
-Amilin analogları -Pramlintide

Sülfonilüreler: Pankreas beta hücrelerinde spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Mevcut insülinin sekresyonunu arttırırlar. Tüm sülfonilüreler kan şekerini düşürmede pratik olarak aynı derecede etkilidir (Ahmann, Riddle, 2000). Tip 2 diabetli hastaların yaklaşık %20-25'i sülfonilürelere primer cevapsızlık gösterirler. Primer cevapsızlığın en sık sebebi ağır beta hücre fonksiyon yetersizliği ve ilaç tedavisine uyumsuzluktur. Başlangıç tedavisine iyi yanıt veren hastaların her yıl %5-10'u kadarında tedaviye yanıt kaybolur (sekonder cevapsızlık). Sekonder cevapsızlığın nedenleri ise; kilo alma, egzersizi ihmal etme, tedaviye uyumsuzluk, uzun süre sülfonilüre kullanımına bağlı beta hücre duyarsızlaşmasıdır (DeFronzo, 1999).

Sülfonilürelerin başlıca yan etkisi hipoglisemidir. Hipoglisemi özellikle uzun etkili ajanlarla daha sık görülür. Diğer bir yan etkide kilo alımıdır. Bu nedenle zayıf tip 2 diabetlilerde ilk seçenek olmalıdır.

Meglitinidler: Sülfonilüreler gibi meglitinidler de insülin salgılanmasını uyarır. Hızlı etki gösterirler ve hızlı yıkılırlar. Bu nedenle kısa süreli bir insülin yanıtı oluştururlar (DeFronzo, 1999). Bu özelliği sayesinde meglitinidler yeni tanı

postprandiyal hiperglisemisi olan ancak açlık kan şekeri normal olan hastaların tedavisinde ilk seçenektir (Dunn, Faulds, 2000). Bu sınıfın iki üyesi repaglinid ve nategliniddir. Meglitinidlerin en sık yan etkisi hipoglisemidir. Yemeklerden 10-15 dakika önce alınmalıdır. Her iki meglitinid de kilo artışına yol açmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle kullanılabilir (DeFronzo, 1999).

Biguanidler: Günümüzde biguanid sınıfının mevcut tek üyesi metformindir. Kilo kaybına neden olduğu için obez diabetik hastalarda endikedir ve hasta grubunda ilk tercih edilecek oral antidiabetiktir (Zimmet, Collier 1999). Metforminin pankreas beta hücre fonksiyonu üzerine herhangi bir direk etkisi yoktur. Başta karaciğer ve daha az oranda periferik dokuları insüline duyarlı hale getirir. Karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizi baskılar, GLUT 4 adlı glukoz taşıyıcısının hücre zarına taşınmasını ve aktivitesini artırır, glukojen sentezini kolaylaştırır. En sık yan etkisi hastaların %20-30'unda görülen gastrointestinal yan etkilerdir (bulantı, iştahsızlık, karında şişkinlik, ağrı ve ishal). Laktik asidozla olan olası ilişkisi nedeni ile metformin karaciğer ve böbrek hastalarında, alkol bağımlılarında, ilaç gerektiren kalp yetmezliğinde, periferik damar hastalığı, solunum yetersizliği, ağır enfeksiyon, hipoksi, hipoperfüzyon ve sepsis ile ilişkili her türlü durumda kontrendikedir (DeFronzo, 1999).

Tiazolidinedionlar (TZD): PPAR gama (Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör) agonistleridir. PPAR- γ yağ dokusu, kas ve karaciğerde bulunur ve lipid metabolizmasında etkilidir. Tiazolidinedionlar karaciğerden glukoz çıkışını azaltır, kas ve yağ dokusunda insülin etkisi ile glukoz kullanımını artırır ve bu dokuları insüline duyarlı hale getirmiş olur (Gale, 2001). Böylelikle insülin salgısı uyarılmadan kan şekeri kontrolü sağlanır. Bu grubun rosiglitazon ve pioglitazon olmak üzere iki üyesi mevcuttur. Bu grup ilaçlara en iyi yanıt veren hasta grubu endojen insülin salgısı olan ancak insülin direnci bulunanlardır. Hipoglisemi riski yoktur. Böbrek yetmezliğinde güvenilirlerdir. Plazma hacminde artış ve rölatif bir anemiye neden olurlar. Kilo artışı yaparlar. TZD'ler ile tedaviye başlamadan önce karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve enzim düzeyleri 2,5 kat üzerinde olan hastalara tedavi başlanmamalıdır. Periferik ödemi ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır kalp yetersizliği olan hastalara başlanmamalıdır (Hsueh ve ark., 2005).

Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz ve miglitol bu grubun Amerika'da kullanılan üyeleridir. Monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemiye neden olmaz. Bu ilaçlar, ince barsak duvarında fırçamsı kenarda polisakkaritleri ve disakkaritleri parçalayan alfa glukozidaz enzimini yarışmalı olarak bloke ederler. Böylece bu polisakkaritlerin emilebilir glukoz haline dönüşmesi gecikmiş olur. Glukoz sonuç olarak daha geniş bir alandan ve bağırsağın daha distal bölümlerinden emilir. Toplam karbonhidrat emiliminde azalma olmaz ancak postprandiyal glukoz artışı daha yumuşak bir eğri biçiminde olur. Bu grup ilaçlar özellikle postprandiyal kan şekeri çok yüksek olan hastalarda fayda sağlar. En sık görülen yan etkileri; karın ağrısı, şişkinlik, gaz ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Kronik böbrek yetmezliğinde kullanılmazlar (Ahmann, Riddle, 2000, DeFronzo, 1999).

Tip 2 diabet hastalarının çoğunda kan şekeri ancak kombinasyon tedavisi ile uygun düzeylere getirilebilir (DeFronzo, 1999). Tip 2 diabette temel iki bozukluk; insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarının bozulmasıdır. Bu iki bozukluk farklı etki mekanizmaları olan oral antidiabetiklerin sağlayacağı sinerji ile giderilebilir. İnsülin salgılatıcı bir ajan ile insülin duyarlılığını arttıran bir ilacın bir arada kullanılması, kan şekerinde en büyük düşüşü sağlar (Ahmann, Riddle, 2000). HbA1c düzeyi %8,5-9 arasında olan hastalar başlangıç tedavisi olarak bu kombinasyondan büyük fayda görürler. Bu kombinasyonlar ancak endojen insülin varsa etkindir. Hastalık yaşı ilerledikçe kombinasyon etkinliği de azalmaktadır (Reasner, DeFronzo, 2001). İnsülin hastalığın evresine bakılmaksızın hemen hemen tüm hastalara verilebilir. Ancak genel olarak kabul gören insülin endikasyonu, uzun süre kombinasyon şeklinde kullanılmasına rağmen oral ajanlar ile uygun kan şekeri kontrolü sağlanamamasıdır. İnsülin tip 2 diabetli hastalarda pek çok özel durumda da ilk tedavi seçeneğidir. Başlangıçta ketonüri, ketonemi yada beraberinde asit-baz elektrolit bozukluklarının bulunduğu ileri hiperglisemilerde ilk tedavi seçeneğidir. Gebelikte diabet için tek tedavi seçeneği insülinidir. Ağır sepsis, akut miyokart enfarktüsü, böbrek yetmezliği, preoperatif hastalar, karaciğer yetersizliği gibi durumlarda da insülin kullanılmalıdır (Evans, Krentz, 1999).

İnkretinomimetikler:

GLP-1 reseptör (GLP-1R) analogları: Endojen inkretin olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'i taklit ederler. Tip 2 diyabetiklerde GLP-1 sekresyonu bozulmuştur ve GLP-1 verilmesi ile metabolik etkiler oluşur. Bu etkiler, endojen insülin sekresyonu ve muhtemelen insülin duyarlılığının artışı, endojen glukagon sekresyonunun azalması, tokluk hissi ile iştah baskılanması, gastrik boşalma hızının yavaşlatılmasıdır. Hiperglisemiye yanıt olarak beklenen insülin salınımı ve glukagon supresyonu GLP-1 verilmesi ile daha fazla olmaktadır. Plazma glukozu açlıkta normal veya düşük ise GLP-1'in insülin veya glukagon sekresyonuna etkisi olmamakta ve hipoglisemi önlenmektedir. Bu gruptan ajanlar; Eksendin-4 ve Liraglutidin ciltaltı olarak injekte edilir.

Tedavi sırasında ciddi klinik hipoglisemiye yol açmaz ise de, sulfonilüreler ile kombinasyonda hipoglisemi olabileceği unutulmamalıdır (Başkal N, 2007).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri: Vildagliptin, Sitagliptin ve Saxagliptindir. DPP-4 antagonistleri, DPP-4 inhibitörleri olarak da adlandırılır. GLP-1 yıkılımını bloke edip doğal inkretin etkiyi arttırmaları. DPP-4 inhibitörlerinin oral yolla verilmesi avantaj ise de tokluk hissi ve kilo kaybına neden olmamaları dezavantajlarıdır. Gıda alımı ile stimüle olan insülin artışı ve insülin duyarlılığını düzeltici etkileri gösterilmiştir. Sitagliptin ilk DPP-4 inhibitörüdür. Tavsiye edilen doz oral yolla günlük 100mg'dir. Monoterapide veya metformin veya glitazonlar ile kombine kullanılabilir. DPP4 inhibitörleri verilince, açlık ve toklukla glukagon düzeyi düşmektedir. Postprandiyal glukagonun azaltılması önemlidir. Çünkü glukagon hepatik glukoz üretimini stimüle ederek postprandial hiperglisemiye neden olmaktadır. Bu nedenle DPP-4 inhibitörleri ile glukagon düzeyinin azaltılması tedavide önemli bir avantajdır. Gastrointestinal yan etki ve hipoglisemi riski çok azdır (Başkal N, 2007).

Amilin Analogları: Amilin: endojen glukagon üretimini, postprandial hepatik glukoz üretimini ve gastrik boşalma zamanını azaltıp, santral mekanizma ile tokluk hissini sağlayıp postprandiyal glukoz düzeyini düşürmektedir. Amilin eksikliği insülin eksikliği ile birlikte. Amilin eksikliğinde gastrik boşalma hızlanmakta ve postprandial glukoz yükselmektedir. Sentetik modifiye amilin analogu olan Pramlintide, 2003 yılında FDA tarafından tip 1 ve Tip 2'lerde ek tedavi ajanı olarak kabul edilmiştir.

Postprandiyal glisemik yükselmeleri azaltıp, HbA1C'i %0,6-0,9 daha düşürüp, gıda alımını azaltmakta ve 6 ayda 1-2 kg kilo kaybına neden olmaktadır.

Pramlintide oreksijenik peptid olan mide hormonu Ghrelini inhibe etmektedir. Reguler veya analog insülinler ile intensif tedavi protokolündeki hastalarda tedaviye eklenmesi ile postprandiyal hiperglisemi, hiperglukogonemi ve hipertrigliseridemi düşürülmektedir. Uzun süreli (2-7 yıl) kullanımda güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Glisemik kontrolde kilo artışına sebep olmadan hedefe ulaşmada (HbA1C < 7) etkili olduğu da gösterilmiştir (Başkal N, 2007).

Tablo 9. Glisemik Kontrol İçin Hedefler

	ADA(American Diabet Association 2003)	ACE (American College Of Endocriology 2002)
HbA1c	<%7	<%6,5
Açlık kan şekeri	90–130 mg/dl	<110 mg/dl
Yemek sonrası 2. saat plazma glukozu	<180 mg/dl	<140 mg/dl

2.6.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitusun seyri sırasında görülen komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6.1.Diabetes mellitusun akut komplikasyonları:

- Diabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar nonketotik koma
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

Diabetik ketoasidoz birincil olarak tip 1 diabetes mellitusta, nonketotik hiperosmolar koma ise tip 2 diabetes mellitusta görülür. Her iki durum da mutlak veya göreceli insülin yetersizliği, sıvı açığı ve mental durumda değişikliklerle ilişkilidir.

Diabetik ketoasidoz tip 1 diabetin başlangıç bulgusu olabilir. Metabolik asidoz sıklıkla major bulgudur. Nonketotik hiperosmolar komada ise ketoasid birikimi çok az veya yoktur. Plazma osmolaritesi belirgin şekilde artmıştır. Hiperosmolar komada ön plandaki sorun dehidratasyondur. Sıklıkla nörolojik anomaliliklerle presente olur vakaların %25-50'sinde koma vardır (Genuth ve ark., 1998). Diabetik ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik koma enfeksiyon, travma ve volüm deplesyonu gibi stres etkenleri ile presipite olur. Bu ve benzeri durumlarda glukoz ve ketoasid üretimini kontrol eden katekolamin, kortizol ve glukagon gibi hormonların salınımı artar. En sık presipitan faktör enfeksiyondur ve bunlar içinde en yaygın olanları üriner sistem enfeksiyonu ve pnömonidir (Kitabchi ve ark., 2003).

Hipoglisemi diabetes mellituslu hastalarda genellikle iyatrojenik olarak oluşan önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Hipoglisemi tanısı için whipple triadı (plazma glukozu < 50mg/dl, düşük plazma glukoz düzeyi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların glisemi kontrolü ile ortadan kalkması) bulunması yeterlidir. Ancak pek çok Diabetli 50 mg/dl altına inmeyen kan glukoz düzeylerinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.

Laktik asidoz diabetes mellitusun diğer bir akut komplikasyonudur. Laktik asidozun tip A ve tip B olmak üzere iki tipi vardır. Diabetik hastalarda tip B laktik asidoz görülür ve ciddi volüm azlığı ile ilgili hipoksi, miyokard enfarktüsü ve sepsis gibi durumlarda oluşur. Diabetik hastalarda biguanid kullanımı da bir diğer laktik asidoz sebebidir (Buchalter ve ark., 1998).

2.6.2.Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları:

A-Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

Diabetes mellitus ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda makrovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (ADA, 1989). Henüz bilinmeyen bir nedenle kadınlarda makrovasküler komplikasyonların ölümcül veya ağır seyrettiği Framingham çalışmasında açık olarak gösterilmiştir (Abbott ve ark., 1988).

Diabetes mellitusun en sık görülen kronik komplikasyonu aterosklerotik kalp hastalığıdır (Hamsten, Steiner, 1994). Tip 2 diabetik hastalarda genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (Kahn ve ark., 2005b). Diabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup distal damarların tutulumu daha fazladır. Diabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok siktir. Kan glukozunun kontrolünü bozarak ketotik ve nonketotik hiperosmolar komalarında öncüsü olabilir. Diabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (Marchant ve ark., 1993). Diabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir.

Diabete eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik anormallikler inme için ilave risk oluşturmaktadır. Bu faktörler ayrıldıktan sonra dahi, diabet iskemik nörolojik olaylar açısından bağımsız bir prediktördür. Framingham ve Honolulu Heart çalışmalarının her ikisinde de diabetin diğer kardiyovasküler risk faktörleri çıkarıldıktan sonra inme riski açısından 2 kat artışa neden olduğu bulunmuştur (Kannel, McGee , 1979, Burchfiel ve ark., 1994).

Periferik arter hastalığı sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı mortaliteyi arttırabilmektedir (Kreines ve ark., 1985). Diabetik hastalarda normal popülasyondan farklı olarak periferik vasküler hastalık çoğunlukla distal alt ekstremitte dolaşımını etkilemektedir (Lanzern, 2001). Amputasyon gerekirse, periferik arter hastalığı olanlarda hastalığın prognozu kötüdür (Lee ve ark., 1993).

B-Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diabetik Retinopati
- Diabetik Nöropati
- Diabetik Nefropati

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) çalışması, tip 1 diabetes mellituslu hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasının mikrovasküler komplikasyonların gelişimini ve progresyonunu azalttığını göstermiştir (DCCT, 1993). Yine UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışması da tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir (UKPDS 33, 1998).

Diabetik komplikasyonların oluşmasında rol oynayan faktörler her ne kadar kesin olarak anlaşılamamış ise de, etkili olduğu düşünülen temel patogenetik mekanizmalar (Akpolat ve ark., 2007, İliçin ve ark., 2003):

- Proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyonu; Hiperglisemi durumunda proteinler *invivo* ortamda nonenzimatik olarak glukozillenir. Bu glukozilasyonun derecesi hipergliseminin seviyesi ile ilişkilidir. Düzensiz olarak gerçekleşen glukozilasyon, proteinlerin yapısının değiştirir ve fonksiyonunu bozar. Lens proteinlerinin glukozilasyonu kristal yapıdaki proteinlerde agregasyona yol açarak katarakt gelişimine zemin hazırlar. Hemoglobinde glukozillenme işlemi, lizin ve valin aminoasitlerine glukoz eklenmesi ile gerçekleşir bu durumda elektroforezde hızlı hareket eden HbA1c ortaya çıkar. Hemoglobin glukozilasyonu kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. HbA1c ömrü eritrosit ömrü kadardır. HbA1c kan şekeri regülasyonunun iyi bir göstergesidir.
- Poliyol-miyoinositol yolağının yoğun işlerliği; Bu yolda glukoz aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole, sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle poliyol yolunun diabetes mellitusta aktive olduğu düşünülür. Aldoz redüktaz sıklıkla diabetiklerde hasara uğrayan dokular olan retina, lens, böbrek papillası, schwann hücreleri ve aortada

bulunur. Örneğin sorbitolün lensteki birikimi osmotik şişmeye, schwann hücrelerindeki birikimi ise hipoksi ve demiyelinizasyona neden olur.

- Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişimler
- Endotel, endotelin destek dokuları ve ekstraselüler matriksin primer bozuklukları
- Koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler.

Diabetik Retinopati:

Diabetik hastalarda görme kaybının en sık nedeni retinopati ve kataraktır. Diabetiklerde normal popülasyona göre körlük insidansı 25 kat daha fazladır. Amerika'da orta yaş grubunda körlüğün en sık sebebidir (Klein ve ark., 1985). Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusda progressif retinopati gelişiminde en önemli risk faktörü hiperglisemidir (Frank, 2004). Hipertansiyon, diabetin süresi, artmış trigliserid ve kolesterol düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, anemi ve gebelik retinopati gelişimi için diğer risk faktörleridir (Camacho ve ark., 2007).

Hipergliseminin retinopati gelişimindeki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hemodinamik değişiklikler, biyokimyasal ve hormonal mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumla ilgili 3 ana hipotez mevcuttur (Sheetz, King, 2002):

- Retinal kan akımının bozulmuş otoregülasyonu
- Retinal hücrelerde sorbitol birikimi
- Ekstraselüler sıvıda glikolizasyon son ürünlerinin birikimi

Diabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif retinopati olarak sınıflandırılır.

Diabetik Nonproliferatif Retinopati:

Basit veya background retinopati diye de adlandırılır. Hastalığın prevalansı yaşla artar ve hastalığın 25–30. yılında hastaların % 90 unda retinal lezyonlar vardır. Damarlarda konstriksiyon, dilatasyon, kıvrıntılar, nokta şeklinde ufak retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar ve sert ya da yumuşak eksudalar vardır. Atılmış pamuk görüntüsündeki eksudalar (yumuşak eksudalar) sinir lifleri tabakasının mikroenfarktüsleridir. Sert eksudalar ise geçirgenliği artmış kapillerlerden protein ve lipidlerin, özellikle makula bölgesine sızması ile oluşur.

Retinal iskeminin artması ile nonproliferatif lezyonlar daha da ilerler ve intraretinal venlerde düzensizlik variköz değişiklikler venöz tomurcuklanmalar veya çok geçirgen hale gelen genişlemiş kapillerler oluşur. Bu damarsal değişiklikler, preproliferatif devreye geçiş ve 1-2 yıl içinde oluşacak proliferatif retinopatinin habercisidir (Frank, 2004, İliçin ve ark., 2003, Fong ve ark., 2003).

Diabetik Proliferatif Retinopati:

Diabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur. Neovaskülarizasyon, vitreusa kanama, fibrozis, retinal dekolman gibi lezyonlar oluşturarak körlüğe neden olabilir. Nonproliferatif retinopatisi olan her hastada proliferatif retinopati gelişmez, ancak nonproliferatif retinopati ne kadar ağırsa 5 yıl içinde proliferatif retinopati gelişme riski o kadar yüksektir. Proliferatif retinopati başlangıcından itibaren 5 yılda tip 1 diabetes mellitusta %40 ve tip 2 diabetes mellitusta ise %60 oranında körlük olur.

Bazen proliferatif değişiklikler olmaksızın da kapillerden sızıntılar, maküler ödem yaparak ve/veya makülada vasküler tıkanmalarla da görme kaybı oluşturur. Maküler ödem maküler bölgedeki sert eksudalar nedeniyle oluşur. Makülopati tip 2 diabetes mellituslu hastalarda daha sık olarak görülür (Frank, 2004, İliçin ve ark., 2003).

Diabetik Retinopatinin Tanı, Tedavi ve Taraması

Diabetik retinopati muayenesinde kabul edilen iki metottan biri indirekt oftalmoskopi, diğeri ise 30 derece stereoskopik fundus fotoğrafisidir. Sterioskopik fundus fotoğrafisi retinopatiyi saptamada klinik muayeneden daha sensitiftir. Fakat klinik muayene maküler ödeme bağlı retinal kalınlaşma ve erken neovaskülarizasyon için daha üstündür (Fong ve ark., 2003).

Körlüğün önemli bir sebebi olan retinopati, genellikle görme kaybı gelişene kadar görme ile ilgili semptomlar vermez. Tedavide sıkı glisemik kontrolünün, sıkı kan basıncı kontrolünün ve fotokoagülasyonun önemli olduğu kanıtlanmıştır. İlerlemiş vakalarda görme gücünü korumak için vitrektomi yararlı olabilir (Frank 2004). Sıkı glisemik kontrol ile HbA1c düzeyi % 7'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır (DCCT, 1993). Ayrıca Hipertansiyonu olan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kan basıncı kontrolü diabetik retinopati progresyonunu yavaşlatır, vitreus hemoraji riskini azaltır

(Estacio ve ark., 2000). Aspirin gibi antiplatelet ajanların diabetik retinopatinin gelişimini önlemede etkisi bulunmamıştır (Chew ve ark., 1992).

Lazer fotokoagülasyon ilerlemiş retinopatinin primer tedavisidir (DRS, 1981). Retinopatinin progresyonunu yavaşlatır ve görme kaybı gelişiminde azalma sağlar. Tedavi genellikle, görme kaybını düzeltmez, sadece ilerlemesini yavaşlatır. Fakat nonproliferatif diabetik retinopati ve erken proliferatif retinopatide fotokoagülasyon tavsiye edilmemektedir (ETDRS, 1991).

ADA diabetli hastalarda retinopati taraması için şu önerilerde bulunmuştur (American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology, 1992).

-30 yaşından önce tanı konulan ve insülin tedavisi alan tip 1 diabetes mellituslu hastalara tanıdan sonraki 3–5 yıl içinde göz hastalıkları uzmanı tarafından tam bir muayene yapılmalıdır. Rutin takip en az yıllık olarak yapılmalıdır.

-Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ise tanı konulduğu anda göz hastalıkları uzmanı tarafından tam bir muayene yapılmalıdır. Rutin takip en az yıllık olarak yapılmalıdır.

-Diabeti olup gebelik planlayan kadınlara gebelik öncesi ve ilk trimesterde göz hastalıkları uzmanı tarafından tam bir göz muayenesi yapılmalıdır. Rutin takip gebelik boyunca ve doğum sonrasında da en az yıllık olarak yapılmalıdır.

Diabetik nöropati:

Diabetik nöropati çok değişken ve multifokal bir hastalık olup önemli bir morbidite nedenidir (Stitt ve ark., 2002). Batı dünyasında polinöropatinin en yaygın sebebi diabetik nöropatidir (Greene ve ark., 1995). Diabetik hastalarda çalışılan hasta popülasyonuna ve tanı kriterlerine bağlı olarak, olguların %10-100'ünde klinik ve subklinik nöropati görülebilir (Dyck ve ark., 1993). Diabetik nöropati, alt ekstremitede tekrarlayan enfeksiyonlar, ülserasyonlar ve sonrasında amputasyonlara neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Diabetik hastalarda hastalığın 25. yılında alt ekstremitte amputasyonlarında kümülatif risk %11 dir (Humphrey ve ark., 1994).

Diabetik nöropatinin sınıflaması:

- Distal simetrik polinöropati
- Mononöropati

- Mononöropati multiplex
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopati

Distal simetrik polinöropati: Diabetik nöropatinin en yaygın tipidir. Periferik nöropatide bir periferik siniri oluşturan bütün (motor, sensoriyel ve derin duyu) liflerde fonksiyon bozukluğu vardır. En sık rastlanan klinik bulgu, simetrik olarak alt ekstremitelerde sensoriyel kayıptır. Üst ekstremitelerde tutulumu ve motor defisit genelde pek görülmez. Çünkü uzun sinirler daha erken etkilenir. En sık rastlanan semptomlar parastezi, distezi ve ağrıdır. Bazı hastaların şikâyetleri çok azdır fakat fizik muayenede orta veya hafif sensoriyel kayıp saptanır. Eldiven-çorap tarzı his kusuru bu hastalık için tipiktir. Bu his kusuru ayaklarda farkına varılmadan zedelenmelere neden olur, diabetik ayak ve charcot eklemi denilen tablonun oluşmasından sorumludur. Muayenede monofilament testi altın standarttır (Dyck ve ark., 1993, Vinik ve ark., 2000, Hoogverf, 2005).

Mononöropati: Birçok periferik sinir veya kranial sinirde görülebilir. Diabetin ilk belirtisi olabilir. Kranial mononöropati en yaygın olarak extraoküler kasları uyaran okulomotor, abduzens ve troklear kafa çiftlerini tutar. Bunların tutulumuna bağlı olarak pupil refleksinde kayıp olmadan, tek taraflı ağrı, ptozis ve diplopi gelişir (Brown ve ark., 1982). Diabetik hastalardaki en yaygın periferik mononöropati ise bilekte median sinir tutulumudur (Dyck ve ark., 1993).

Mononöropati multiplex: Bir hastada aynı anda multiple mononöropatinin olmasıdır.

Otonom nöropati: Diabetik otonom nöropati semptomların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak klinik veya subklinik olarak sınıflandırılır. Tutulan organ sistemine göre çok geniş semptom spektrumu vardır. Diare, konstipasyon, gastroparezi, postural hipotansiyon, egzersiz intoleransı, erektil disfonksiyon, atonik mesane ve terleme bozukluğu gibi birçok belirtiyeye neden olabilir. Bu belirtilerin

bulunması durumunda diğer ihtimali nedenler dışlanmalıdır. Otonom nöropati bir dışlama tanısıdır.

Poliradikülopati : Bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterize bir sendromdur. Diabetik poliradikülopatinin en yaygın tipi diabetik amyotrofi olarak bilinen L2, L3, L4 sinir köklerini tutan yüksek lomber radikülopatidir. Hastalar genellikle 6 ayı bulan tek ayaktaki, ağırlı proksimal güçsüzlüğü takiben gelişen kalça ağrısı ile başvururlar. Tanısı elektromiyografi (EMG) ile konulur (Chorkroverty ve ark., 1977).

Diabetik nöropatinin tedavisi:

Tedavide üç ana madde vardır. Glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrının tedavisi. Ayrıca alkol gibi nörotoksinlerden kaçınılması ve muhtemel B vitamini eksikliğinin yerine konulması önerilmektedir. Semptomatik diabetik polinöropatili hastaların yönetiminde ilk adım olarak, düzenli ve optimal glisemik kontrol amaçlanmalıdır (Boulton ve ark., 2005). HbA1c deki %1 lik yükselme, sinir ileti hızında 1,3 m/sn azalmaya eşlik eder (Amthor ve ark., 1994).

Kan glukoz konsantrasyonunun düşürülmesine ilaveten, hipergliseminin toksik etkisinin minimize edilmesi diğer bir tedavi yaklaşımıdır. Aldoz redüktaz inhibitörleri sorbitol birikimini engelleyerek nöropati gelişiminin önlenmesine yardımcı olabilir. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar parestezi ve ağrının önlenmesinde yeterince etkili olmadığı, bir kısım sinirlerde sinir ileti hızını arttırdığı görülmüş. Anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) hipertansiyon tedavisinde ve diabetik hastalarda nefropatinin progresyonunun önlenmesinde major bir rol oynar. Bu ilaçların diabetik retinopati ve nöropatide de açık olmayan bir mekanizmayla yararlı oldukları bildirilmiştir. Bir ACEİ olan trandolapril ile yapılmış bir çalışmada bu etki gösterilmiştir (Malik ve ark., 1978).

Diabetik nöropatili hastalarda ülserasyonu, enfeksiyonu, ve ampütasyonu önlemek için ayak bakımı önemlidir. Hastalar ayaklarında çatlak ve nasır olup olmadığına, ayak parmakları arasında ve tırnak çevresinde erken enfeksiyon bulgularına günlük olarak bakmalıdır (Boulton, 1991).

Diabetik nöropati ağrısının tedavisinde sistematik bir yol izlenmeli, öncelikle ağrının nedeninin nöropati olduğundan emin olunmalıdır. Başlangıç tedavisi trisiklik ilaçlarla, topikal capsaicin olmalıdır. Karbamezepin gibi antikonvülzanlar ağrı devam ederse kullanılabilir (Boulton ve ark., 2005).

Diabetik Nefropati:

Diabetik nefropati, diabete özgü böbrek hastalığını tanımlayan klinikopatolojik bir terim olup, hastalığın önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Tip 1 diabetes mellituslu hastaların %25-45'inde, tip 2 diabetes mellituslu hastaların %15-20'sinde diabetik nefropati gelişir (Orchard ve ark., 1990). Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hastalığın daha ileri yaşlarda ortaya çıkması ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi diğer nedenlerle, erken mortalite artışı son dönem böbrek yetmezliğinin daha az görülmesinin muhtemel nedenidir.

Amerika birleşik devletleri'nde son dönem böbrek hastalığının %45'i diabetik nefropatiye bağlıdır (United States Renal Data Survey (USRDS), 1997). Ülkemizde de son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni diabetik nefropatidir. Türk Nefroloji Derneği 2006 yılı verilerine göre tedavi altındaki diyaliz hastalarının %28,9'unda neden diabetes mellitusdur (Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2006).

Diabetik hastalarda böbrekte izlenen histopatolojik değişiklikler:

- Glomerüller ve tübüler bazal membranda kalınlaşma
- Mezengial matriksin genişlemesi
- Diabetik glomerüloskleroz (diffüz, nodüler)
- Afferent ve efferent arteriolde hiyalin arterioskleroz
- Piyelonefrit
- Renal papilla lezyonu
- Armani-Ebstein lezyonu
- Tübüler atrofi

Diabetik hastalarda böbrekte görülen temel patolojik lezyon glomerülosklerozdur (Adler, 2004). Nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonları) hastalığın geç döneminde görülen diabetik nefropatinin histopatolojik olarak

tanı koydurucu kabul edilen bulgusudur. Ancak vakaların sadece %25'inde meydana gelir. Bununla birlikte benzer lezyonlar hafif zincir nefropatisinde de görülebilir (Akpolat ve ark., 2007).

Diabetik Nefropatinin Doğal Seyri Ve Klinik Evreleri (Akpolat ve ark., 2007)

- 1- Hipertrofi ve hiperfonksiyon: Böbrekler büyük ve glomerüler filtrasyon değeri artmıştır (hiperfiltrasyon). Hipergliseminin kontrolü ile bu durum birkaç haftada düzelir.
- 2- Sessiz evre: İdrar albümin atılımının normal (0–30 mg/24 saat) olduğu normoalbuminüri dönemidir.
- 3- Gizli diabetik nefropati: Mikroalbuminüri evresidir. İdrar albümin atılımı 30–300 mg/24 saat arasındadır. Nefropatinin ilerlemesinin durdurulabileceği ve hatta geriye döndürülebileceği başlangıç dönemidir. Kan basıncının bu dönemde yükselmeye başladığı gösterilmiştir.
- 4- Açık diabetik nefropati: Proteinürinin standart klinik testlerle tespit edilebildiği, glomerüler filtrasyon değerinin azalmaya başladığı klinik nefropati evresidir.
- 5- Son dönem böbrek hastalığı: glomerüler filtrasyon değerinin 15ml/dk'nın altına indiği dönemdir.

Diabetik nefropati için risk faktörleri

- 1- Aile öyküsü: Anne, baba veya kardeşlerde diabetik nefropati varlığı
- 2-İrk: Zencilerde, Meksika kökenli Amerikalılarda ve Pima yerlilerinde diabetik nefropati sıklığı ve şiddeti artmıştır.
- 3- Kontrolsüz hipertansiyon
- 4- Kontrolsüz kan şekeri
- 5- Erkek cinsiyet

Diabetik Nefropati Tedavisi

Diabetik nefropati tedavisi erken ve geç evre olmak üzere iki bölümde ele alınmalıdır. Erken dönemde amaç glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve mikroalbuminürinin önlenmesi, geç dönemde ise; son dönem böbrek hastalığının tedavisidir.

Erken dönemde temel tedavi yaklaşımları: kan şekeri regülasyonu, kan basıncının regülasyonu ve proteinden kısıtlı diyetdir.

Diabet regülasyonu: Diabetik nefropati ile kan şekerinin kötü regülasyonu arasında ilişki vardır. Sıkı glisemik kontrol, nefropatinin başlamasını geciktirir ve ilerlemesini yavaşlatır. (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study, 2003)

Kan basıncının regülasyonu: Kan basıncı yüksekliği ile mikroalbüminüri arasında ilişki olup, gizli ve aşikar nefropatinin erken bir işareti gibi görünmektedir. Diabetik nefropatili hastalarda etkili antihipertansif tedavi albüminüriyi azaltmakta ve glomerüler filtrasyon değerindeki azalmayı durdurabilmektedir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri sistemik kan basıncı regülasyonun yanı sıra doğrudan glomerül içi basıncı azaltıcı etkisi nedeniyle hipertansif hatta normotansif diabetlilerde kullanılmış ve diabetik nefropati üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Cordonnier ve ark., 1999). Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporuna göre (JNC 7) diabetik hastalarda kan basıncı 130/80 mmHg'nın altına indirilmelidir (Chobanian ve ark., 2003).

Protein kısıtlaması: bu konuda bir görüş birliği yoktur. Düşük proteinli diyet, diabet kontrolünden bağımsız olarak aşikar ve gizli diabetik nefropatisi olan hastalarda albüminüri ve renal fonksiyonlarda düzelmeye yol açmakta ve ilerlemesini engellemektedir. Önerilen günlük protein 0,8 g/kg'dır (Akpolat ve ark., 2007).

Son dönem böbrek hastalığı tedavisinde etkili iki tedavi yaklaşımı vardır; diyaliz ve renal transplantasyon.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hastalarda retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların varlığı araştırıldı. Araştırma kapsamına; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dâhiliye polikliniğine Ocak 2007- Aralık 2007 tarihleri arasında tanı ve tedavi için başvuran ve ADA kriterlerine göre yeni tespit edilen tip 2 diabetes mellituslu 50 hasta alındı. Çalışmaya tip 1 diabetes mellituslu ve kortikosteroid kullanımına bağlı diabet gelişen hastalar alınmadı. Hastalar çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirildi ve yapılacak olan tetkikler için rızaları alındı. Hastaların profilini belirlemek için cinsiyet ve yaşları kaydedildi. İlk muayenede 15 dakika ara ile iki kez sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü ve kaydedildi.

Tüm hastalardan biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. 8 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinde glukoz, kreatinin ve HbA1c bakıldı. Tokluk kan glukozunu değerlendirmek için hastalardan yemekten 2 saat sonra tekrar venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden kan glukozu ve kreatinin standart metotlarla biyokimya laboratuvarında modüler cihazında, HbA1c ise Agilent Technologies 1200 series cihazında kolorometrik yöntemle ölçüldü.

Diabetik retinopati belirlenmesi; her iki göze beşer dakika ara ile üç kez birer damla %1'lik tropikamid damlatıldıktan 15 dakika sonra göz hastalıkları uzmanı tarafından 66'lık lens ile biyomikroskopla fundus muayenesi ile yapıldı.

Diabetik nöropatinin belirlenmesi; muayene ve elektromiyografi (EMG) ile nöroloji uzmanı R.S. tarafından yapıldı. Elektrofizyolojik incelemeler Nihon Kohden EMG cihazı ile yapıldı. En az üç genellikle dört extremitede median, unlar, radial, perineal, tibial, sural ve süperfisial motor ve duyuşal sinir iletilerine bakıldı. Motor iletiler için kayıt elektrotlar ve duyuşal sinir iletileri için yüzük elektrotlar kullanıldı ve antidromik olarak çalışıldı.

Diabetik nefropatinin belirlenmesi; 24 saatlik idrarda mikroalbümin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve serum kreatinin düzeyine bakılarak yapıldı. Tüm hastalardan 24 saatlik idrar örneği sabah 08.00'dan ertesi gün sabah saat 08.00'a kadar toplatıldı ve mikroalbümin ve kreatinin düzeyi ölçüldü. İdrarda mikroalbümin ve kreatinin düzeyi, biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorometrik yöntemle Integra 800 cihazında

çalışıldı. Mikroalbüminüri açısından 30-300 mg/gün değerleri pozitif olarak değerlendirildi. Glomeruler filtrasyon hızı, kreatinin klirensi formülü ile hesaplandı (24 saatlik idrar kreatinini x 24 saatlik idrar volümü / serum kreatinini x 1440)

Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan, SPSS 13 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak istatistikî analiz yapıldı. İstatistiki yöntem olarak, yüzdeler ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verildi. P< 0.05 olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 yeni tanı diabetes mellitus hastasının yaş, cinsiyet ve ölçülen diğer parametreleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Yeni tanı 50 DM hastasının yaş, cinsiyet ve diğer parametreleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	HbA1c (%)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Kreatininin g/dl	Micalb. (mg/gün)	GFR (ml/dk)	EMG	Göz Dibi
1	69	K	197	370	9,9	110	80	0,6	12	77,7	4	+
2	77	E	138	224	7,2	110	70	0,7	8	101	4	-
3	35	E	146	294	7,3	130	80	0,8	21	111	0	-
4	37	E	232	363	13	145	95	0,7	20	114	0	-
5	49	E	130	297	7	170	100	0,8	13,8	70	0	-
6	55	K	196	514	15,8	160	100	0,7	24	132	4	-
7	41	K	306	441	12,3	110	70	0,5	43	99	0	-
8	76	E	298	375	6,5	110	80	0,8	20	151	3	-
9	56	E	366	480	12,7	120	70	1,2	38	117	0	-
10	44	E	139	266	7,6	150	80	0,6	14	190	0	-
11	56	K	185	360	9,7	160	100	0,7	32	136	4	-
12	52	E	285	350	12,4	160	100	0,9	95	125	1	-
13	56	E	153	290	8,5	140	90	0,6	27	155	4	-
14	40	E	142	221	7,1	140	90	0,7	19	176	0	-
15	55	E	304	516	14,9	120	80	0,8	15	52	2	-
16	49	E	161	227	6,9	110	70	0,7	15	67	0	-
17	51	E	126	249	6,4	110	70	0,9	20	211	4	-
18	54	K	292	430	12,3	130	70	0,5	70	95	4	-
19	74	E	122	376	8	200	110	0,7	16	84	1	-
20	31	K	135	275	7,2	120	70	0,7	16	126	0	-
21	55	E	142	367	10	150	100	0,7	16	73	3	-
22	34	E	288	581	11,1	100	70	0,8	12	104	0	-
23	66	K	130	254	7,6	165	90	0,5	16	150	3	-
24	43	E	148	363	9	130	70	0,8	17	121	3	-
25	56	K	132	215	7,1	160	80	0,8	15	105	4	-

Tablo 10. Yeni tanı 50 DM hastasının yaş, cinsiyet ve diğer parametreleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	HbA1c (%)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Kreatininmg/dl	Micalb. (mg/gün)	GFR (ml/dk)	EMG	Göz Dibi
26	43	E	199	430	12,6	110	70	1	14	101	0	-
27	53	K	131	236	6,5	170	90	0,6	24	104	3	-
28	47	K	130	266	6,6	140	80	0,7	9	79	4	-
29	30	K	167	188	8,6	90	60	0,6	16	113	0	-
30	31	E	114	239	6,2	100	60	0,7	24	184	0	-
31	53	K	150	320	8,5	120	80	0,8	105	86	0	-
32	41	E	127	237	6,4	110	80	0,8	12	75	4	-
33	36	E	127	256	5,3	90	60	1	8	100	0	-
34	68	E	170	280	12,8	160	90	1	16	79	0	-
35	75	K	230	489	15,4	160	90	1,3	13	36	0	-
36	28	E	245	322	13,1	120	70	0,9	82	86	0	-
37	69	K	124	221	6,3	120	80	1,1	5	51	3	-
38	67	K	113	230	6	160	100	0,5	88	168	0	-
39	48	K	125	207	6,1	110	70	0,6	10	112	0	-
40	73	E	115	250	6,6	210	100	0,8	24	140	1	-
41	35	E	339	550	12,8	130	100	0,7	16	169	4	-
42	64	K	159	361	10,2	160	90	0,9	65	77	0	-
43	62	K	188	309	7,2	160	100	0,5	24	101	4	-
44	74	K	111	213	7,1	180	110	0,7	22	48	4	-
45	55	E	172	320	8,2	120	80	0,9	8	191	0	-
46	50	K	102	209	5,5	110	80	0,8	10	38	0	-
47	43	E	229	318	10,4	130	80	0,8	77	120	0	-
48	65	K	139	257	6,8	160	90	0,9	16	86	0	-
49	72	K	140	215	6,5	130	80	0,7	12	90	0	-
50	43	E	320	413	15,5	120	70	1	12	69	0	-

(AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, Microalb.: Mikroalbüminüri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, EMG: Elektromiyografi, 0: Nöropati yok, 1: Duyusal nöropati, 2: Motor nöropati, 3: Mix tip nöropati, 4: Carpal tünel sendromu)

Hastaların 28'i (%56) erkek, 22'si (%44) kadın ve yaş ortalaması 52 (28-77) idi. Hastaların 8'ne OGTT ile, 13'üne rasgele kan şekeri ölçümü ile, 29'una ise açlık kan şekeri yüksekliği ile diabetes mellitus tanısı konuldu. Açlık kan şekeri ortalamaları 181 mg/dl (102-366) ve tokluk kan şekeri ortalamaları 332 mg/dl (188-581) ve ortalama HbA1c değerleri % 9 (5,3-15,8) idi. Hastaların kan basıncı ortalamaları sistolik 134 mmHg (90-210), diastolik 82 mmHg (60-110) idi. Hastaların kreatinin ortalamaları 0,76 mg/dl (0,5-1,3) ve GFR ortalamaları 108 ml/dk (36-211) idi. Hastaların 10'unda (%20) 30-300 mg/gün arasında mikroalbüminüri ve 23'ünde (%46) anormal EMG bulgusu vardı. Olguların sadece 1'inde (%2) diabetik retinopati saptandı. Hastaların yaş dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun yaş dağılımı

Yaş	Sayı	Yüzde (%)
20-40	10	20
41-60	25	50
60 yaş üzeri	15	30
Toplam	50	100

Hastaların cinsiyete göre yaş, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), kreatinin, mikroalbüminüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) karşılaştırması Tablo 12'de görülmektedir. Erkeklerin yaş ortalaması $49,3 \pm 14,0$, kadınların $57,1 \pm 12,7$ idi. Açlık kan şekeri ortalaması erkeklerde $195,6 \text{ mg/dl} \pm 78,7$, kadınlarda $162,8 \text{ mg/dl} \pm 54,8$ idi. Tokluk kan şekeri ortalaması erkeklerde $337,6 \text{ mg/dl} \pm 100,3$, kadınlarda $299,0 \text{ mg/dl} \pm 188,0$ olarak saptandı. HbA1c ortalaması erkeklerde $\%9,5 \pm 3,0$, kadınlarda $\%8,6 \pm 2,9$ idi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla erkeklerde; $131,9 \text{ mmHg} \pm 28,6$ ve $81,6 \text{ mmHg} \pm 13,7$ kadınlarda $140,2 \text{ mmHg} \pm 25,6$ ve $84,5 \text{ mmHg} \pm 12,62$ olarak saptandı. Kreatinin ortalaması erkeklerde $0,81 \text{ mg/dl} \pm 0,14$, kadınlarda $0,7 \text{ mg/dl} \pm 0,2$ olarak saptandı. Mikroalbüminüri ortalaması erkek hastalarda $24,28 \text{ mg/gün} \pm 22,34$, kadın hastalarda $29,71 \text{ mg/gün} \pm 27,57$ olarak saptandı. GFR ortalaması ise erkek hastalarda $119,14 \text{ ml/dk} \pm 44,24$, kadın hastalarda $95,9 \text{ ml/dk} \pm 34,6$ idi.

Çalışmaya alınan kadın hastaların GFR ve kreatinin ortalaması erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$).

Tablo 12. Kadın ve erkek olgularda elde edilen ortalama laboratuvar değerleri

	ERKEK(28)				KADIN(22)			
	Ortalama	SD	Min.	Mak.	Ortalama	SD	Min.	Mak.
Yaş	49.25 a*	14.01	28.0	77.0	57.14	12.69	30.0	75.0
AKŞ(mg/dl)	195.61	78.67	114.0	366.0	162.82	54.80	102.0	306.0
TKŞ(mg/dl)	337.64	100.34	221.0	581.0	299.09	98.43	188.0	514.0
HbA1c(%)	9.48	3.02	5.3	15.5	8.60	2.96	5.5	15.8
SKB(mmHg)	131.96	28.62	90.0	210.0	140.23	25.66	90.0	180.0
DKB(mmHg)	81.61	13.68	60.0	110.0	84.55	12.62	60.0	110.0
Kreatinin(mg/dl)	0.81	0.14	0.6	1.2	0.71a*	0.20	0.5	1.30
Mikroalb. (mg/gün)	24.28	22.34	8.0	95.0	29.41	27.57	5.0	105.0
GFR(ml/dk)	119.14	44.24	52.0	211.0	95.90a*	34.60	36.0	168.0

a*: ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$),
SD: Standart deviasyon, Min: minimum, Mak: Maksimum

Hastaların nöropati durumunun belirlenmesi için yapılan EMG; 27 (%54) hastada negatif, 23 (%46) hastada pozitif olarak değerlendirildi. EMG'ye göre nöropatisi olan hastalardan 3'ünde(%6) duyuşsal tip, 1'inde (%2) motor tip, 6'sında(%12) miks tip nöropati, 13'ünde(%26) karpal tünel sendromu saptandı. EMG bulgularına göre nöropati tipi Tablo 13'te görölmektedir.

Tablo 13. 50 Yeni tanı diabetes mellitus olgusunda saptanan nöropati tipleri

	Sayı	Yüzde (%)
EMG bulgusu yok	27	54,0
Duyuşsal tip	3	6,0
Motor tip	1	2,0
Miks tip	6	12,0
Karpal tünel sendromu	13	26,0
Toplam	50	100,0

EMG’de patoloji saptanan hastaların yaş ortalaması 58,6±11,8, patolojisi olmayanların ise 47,6±13,7 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları EMG’de patoloji saptanan hastalarda sırasıyla; 145±29,2 mmHg, 88,2±13,0 mmHg idi. EMG’de patolojisi olmayan hastalarda ise sırasıyla; 127,6±23,4 mmHg, 78,3±11,7 mmHg olarak saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Özellikler için EMG’de patoloji var ve yok olma durumuna göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14. Nöropatisi olan ve olmayan 50 yeni tanı diabetes mellitus olgusunda elde edilen bulguların karşılaştırması.

	Nöropatisi olmayan olgular(27)				Nöropatisi olan olgular(23)			
	Ortalama	SD	Min.	Mak.	Ortalama	SD	Min.	Mak.
Yaş	47.67 a*	13.71	28.0	75.0	58.65	11.80	35.0	77.0
AKŞ(mg/dl)	183.19	70.31	102.0	366.0	178.83	72.18	111.0	339.0
TKŞ(mg/dl)	314.78	100.56	188.0	581.0	327.61	101.94	213.0	550.0
HbA1c(%)	9.26	3.15	5.3	15.5	8.90	2.87	6.3	15.8
SKB(mmHg)	127.5 a*	23.43	90.0	170.0	145.0	29.19	110.0	210.0
DKB(mmHg)	78.33 a*	11.68	60.0	100.0	88.26	13.02	70.0	110.0
Kreatinin(mg/dl)	0.81	0.19	0.5	1.3	0.72	0.14	0.5	1.1
Mikroalb.(mg/gün)	29.18	28.07	8.0	105.0	23.43	20.06	5.0	95.0
GFR(ml/dk)	107.78	42.41	36.0	191.0	110.25	41.45	48.0	211.0

a*: ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05),
SD: Standart deviasyon, Min: minimum, Mak: Maksimum

Hastalarda nefropati varlığının değerlendirilmesi için; kan kreatinine, kreatinin klirensine ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeylerine bakıldı. Hastaların kan kreatinin ortalaması 0,76 mg/dl (0,2-1,2 mg/dl), GFR ortalaması ise 108,9 ml/dk (36-211 ml/dk) olarak saptandı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi 30-300 mg/gün arasında olması pozitif olarak değerlendirildi. Buna göre 10 (%20) hastanın mikroalbüminürisi olduğu, 40 (%80) hastanın ise mikroalbüminürisinin olmadığı saptandı.

Mikroalbüminürisi olan ve olmayan olguların karşılaştırmalı tablosu Tablo 15’te görülmektedir. Mikroalbüminürisi olan hastaların açlık kan şekeri ortalaması $233\pm 80,58$ mg/dl, olmayan hastaların ise $168\pm 62,31$ mg/dl olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Mikroalbüminürisi olan hastaların açlık kan şekeri ortalamaları daha yüksekti. Tokluk kan şekeri ortalamaları açısından bu iki grup arasında fark yoktu. Mikroalbüminürisi olan grupta HbA1c ortalaması $10,76\pm 2,26$, olmayan grupta ise $8,68\pm 3,04$ olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 15. Mikroalbüminürisi olan ve olmayan 50 yeni tanı diabetes mellitus olgusunda bulguların karşılaştırması.

	Mikroalbüminürisi olmayan olgular(40)				Mikroalbüminürisi olan olgular(10)			
	Ortalama	SD	Min.	Mak	Ortalama	SD	Min.	Mak
Yaş	53.05	14.54	30.0	77.0	51.40	11.45	28.0	67.0
AKŞ(mg/dl)	168.2 a*	62.31	102.0	339.0	233.00	80.58	113.0	366.0
TKŞ(mg/dl)	310.55	104.44	188.0	581.0	361.20	72.77	230.0	480.0
HbA1c(%)	8.68 a*	3.04	5.3	15.8	10.76	2.26	6.0	13.1
SKB(mmHg)	135.25	29.07	90.0	210.0	137.00	20.58	110.0	160.0
DKB(mmHg)	82.88	13.30	60.0	110.0	83.00	13.37	70.0	100.0
Kreatinin(mg/dl)	0.77	0.16	0.5	1.3	0.77	0.23	0.5	1.2
Mikroalb. (mg/gün)	15.80 a*	5.30	5.0	27.0	69.50	24.91	32.0	105.0
GFR(ml/dk)	108.42	44.61	36.0	211.0	110.90	27.87	77.0	168.0

a*: ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,05$),

SD: Standart deviasyon, Min: minimum, Mak: Maksimum

Çalışmada belirlenen parametreler istatistiki anlamlılık açısından Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 16). Tokluk kan şekeri ile açlık kan şekeri ($r=0,79$, $p<0,01$), HbA1c ile tokluk kan şekeri ($r=0,80$, $p<0,01$) ve açlık kan şekeri ($r=0,76$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Yaş ile sistolik ($r=0,51$, $p<0,01$)

ve diastolik ($r=0,49$, $p<0,01$) kan basınçları da korele idi. Kreatinin ile HbA1c ($r=0,30$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon, GFR ($r=-0,28$, $p<0,05$) ile arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Tablo 16. 50 yeni tanı diabetes mellitus olgusunda belirlenen parametrelerin Pearson korelasyon analizi.

	Yaş	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)	HbA1c (%)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Kreatinin (mg/dl)	Mikroalb (mg/gün)	GFR (ml/dk)
Yaş	1								
AKŞ (mg/dl)	-.168	1							
TKŞ (mg/dl)	-.092	.792**	1						
HbA1c (%)	-.118	.758**	.803**	1					
SKB (mmHg)	.511**	-.240	-.046	.010	1				
DKB (mmHg)	.489**	-.133	.076	.053	.852**	1			
Kreatinin (mg/dl)	.074	.209	.225	.302*	-.096	-.152	1		
Mikroalb. (mg/gün)	-.050	.236	.098	.213	.113	.105	-.077	1	
GFR (ml/dk)	-.219	-.029	-.075	-.191	-.035	-.046	.284*	.081	1

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

5.TARTIŞMA

Diabetin mikrovasküler komplikasyonları olan nefropati, nöropati ve retinopati önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diabetik mikrovasküler komplikasyonlara yatkınlık bireyden bireye büyük farklılıklar gösterir (Ebeling, Koivisto, 1997). Diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının birincil belirleyicisi uzun süreli hiperglisemidir (Stitt ve ark., 2002). 2000 yılında Morgan ve arkadaşları 10 079 diabetli hastada yaptıkları çalışmada hastaların bir kısmında mikrovasküler komplikasyonların gelişmediğini ortaya koymuşlardır (Morgan ve ark., 2000). Buna karşın çeşitli ülkelerde yapılmış çalışmalarda tanı anında hastaların %15-20'sinde retinopati, %5-10'unda proteinüri ve %20-25'inde periferik nöropati görülebileceği bildirilmiştir (Koopman ve ark., 2006, Harris ve ark., 1992, Haffner ve ark., 1989).

Diabetes mellitusun yaş spesifik insidansı normal yaşam süresine göre çok değişkenlik göstermektedir ve popülasyonlarda farklı yaş dağılımlarına sahiptir. Bizim çalışmamıza katılan 50 yeni tanı diabetes mellituslu olgunun 28'i (%56) erkek, 22'si (%44) kadın ve yaş ortalaması 52 (28-77) idi. 41-60 yaş arası olgular %50 ile en büyük grubu oluşturmaktaydı. Buna karşın TURDEP çalışmasında yeni tanı konulan diabetli olguların yaş gruplarına göre dağılımında en büyük grubu 60 yaş ve üzeri olguların oluşturdukları bildirilmektedir (Satman ve ark., 2002).

Diabetes mellitusla nöropati arasındaki ilişki açıktır. Diabetin süresi artıka nöropati insidansı da artmakta ve hastaların % 50'sinden fazlasını etkilemektedir (Cohen ve ark., 1998, Dyck ve ark., 1993). Diabet hastalarında tanı anında nöropati mevcudiyeti ülke, etnik grup ve tarama testlerindeki farklılıklardan dolayı değişkenlik göstermektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış dört büyük çalışma mevcuttur. Yeni tanıli diabetes mellituslu hastalarda monofilament testi kullanılarak yapılan Tunus ve Amerika'daki çalışmalarda sırasıyla olguların %24 ve %21,5'inde periferik nöropati saptanmıştır (Harzallah ve ark., 2006, Koopman ve ark., 2006). Elektrofizyolojik çalışmaların kullanıldığı Finlandiya ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda ise sırasıyla; hastaların %15.2'sinde ve %29'unda nöropati saptanmıştır (Lehtinen ve ark., 1989, Abdulsalam ve ark., 1997).

Tanı anındaki yüksek nöropati riski nedeniyle idiyopatik nöropatili hastalarda diabet mevcudiyetini araştırmaya yönelik yapılmış çalışmalarda mevcuttur. Sumner ve

arkadaşları 73 idiyopatik periferik nöropatili hastada OGTT ile yaklaşık %20 diabet ve %35 bozulmuş glukoz toleransı saptamışlardır (Sumner ve ark., 2003). Amerika’da yapılan bir çalışmada ise 89 idiyopatik polinöropatili hastaya yapılan OGTT sonucunda %31 diabet, %16 oranında ise bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır (Singleton ve ark., 2001). Mevcut çalışmalar içinde yeni tanı diabetliler arasında en yüksek nöropati prevalansı %29 ile Suudi Arabistan’da yapılan EMG çalışmasında görülmektedir (Abdulsalam ve ark., 1997).

Çalışmamızda yeni tanı almış 50 diabetes mellitus olgusunun 23’ünde (%46) EMG’de nöropati saptandı. Olgularımızdaki nöropati oranının yüksekliği dikkat çekmektedir. EMG’ye göre nöropatisi olan olgulardan 3’ünde (%6) duyuşal tip, 1’inde (%2) motor tip, 6’sında (%12) miks tip nöropati ve 13’ünde(%26) karpal tünel sendromu mevcuttu.

Ziegler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve normal glukoz toleransı olan hastalarda polinöropati prevalansının yaşla arttığı gösterilmiştir (Ziegler ve ark., 2008). Barbosa ve arkadaşlarının Portekiz’de yapmış olduğu bir çalışmada da diabetik polinöropatinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (Barbosa ve ark., 2001). Benzer olarak çalışmamızda da olgularımızdan EMG’de patoloji saptananların yaş ortalaması (58,65±11,8), EMG’si normal olanlardan (47,67±13,71) daha yüksek idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları EMG’de patoloji saptanan hastalarda sırasıyla; 145±29 mmHg, 88±13 mmHg idi. EMG’de patolojisi olmayan hastalarda ise sırasıyla; 127±23 mmHg, 78±11 mmHg olarak saptandı. Nöropatisi olan hastaların sistolik ve diastolik tansiyonları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti. Diabetli hastalarda nöropati ile arteriyel hipertansiyon arasındaki ilişki Tesfaye ve arkadaşları ile Forrest ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da gösterilmiştir (Tesfaye ve ark., 2005, Forrest ve ark., 1997). Bu iki çalışmada arteriyel hipertansiyon ile nöropati arasındaki ilişki insülin direnci ve onunla ilişkili endotelial disfonksiyona bağlanmıştır.

Olgularımızın 13’ünde (%26) karpal tünel sendromu mevcuttu. Karpal tünel sendromu (KTS); median sinirin bilek düzeyinde kompresyonu sonucu oluşan ve median sinir innervasyon alanında ağrı ve parestezi ile karakterize klinik bir tablodur.

40-60 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülür. Karpal tünel sendromu en sık görülen tuzak nöropatisidir (Bland, 2005).

Diabetik nefropati diabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Batı ülkelerinde ve Amerika'da son dönem böbrek hastalığının en sık görülen nedenidir. Ülkemizde de son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni diabetik nefropatidir. Diabetes mellitusta böbrek hasarının ilk bulgusu sıklıkla mikroalbüminüridir (Remuzzi ve ark.,2002). Mikroalbüminüri daha sonra ortaya çıkacak olan nefropatinin de güçlü bir belirteçidir (Orchard ve ark.,1990). 24 saatlik idrarda 30-300 mg arasında proteinüri varlığı mikroalbüminüri olarak değerlendirilir. Özellikle tip 2 diabetes mellitusta, diabetik nefropatinin prevalansı ve progresyonu açısından ırk ve etnik gruplar arasında açık farklılıklar vardır. Etnisite ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardan biri Amerika'da 3000 diabet hastası üzerinde yapılmış olan bir çalışmadır. Bu çalışmada hipertansiyonu olmayan diabetiklerde mikroalbüminüri Asya kökenlilerde, beyazlardan 2-3 kat fazla görülürken, hipertansif diabetiklerde mikroalbüminüri zencilerde ve İspanyol kökenlilerde beyazlardan daha fazla saptanmıştır (Young ve ark., 2005).

Tanı anındaki mikroalbüminüri prevalansına ait farklı ülkelere farklı veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda olgularımızın 10'unda (%20) tanı anında mikroalbüminüri bulunmaktaydı. Yeni tanı diabetli hastalarda nefropati prevalansını araştırmaya yönelik yapılan Tunus, Çin ve Yeni Zelanda'da ki üç çalışmada sırasıyla olguların %13, %20 ve %29,6'sında mikroalbüminüri saptanmıştır (Harzallah ve ark.,2006, Wang ve ark., 2004, Lim ve ark., 2008). Benzer şekilde Hollanda'da yapılan bir çalışmada (The Hoorn Screenig Study) ise mikroalbüminüri; taramayla saptanan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda %17,2, hastaneye çeşitli şikâyetleri nedeniyle başvurup ta tanı alan hastalarda ise %26,7 olarak bulunmuştur (Spijkerman ve ark., 2003).

Çalışmamızda mikroalbüminüri ile HbA1c düzeyleri arasında ilişki tespit edildi. Mikroalbüminürisi 30-300 mg/gün arasında olan hastalarda HbA1c ortalaması $10,8 \pm 2,3$, olmayan grupta ise $8,7 \pm 3,0$ olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Diabetik nefropati gelişimini etkileyen en önemli risk faktörü hiperglisemidir (Stitt ve ark., 2002). Mikroalbüminüri ile HbA1c arasındaki ilişki iki büyük ve kapsamlı çalışma olan DCCT ve UKPDS çalışmalarında da gösterilmiştir. 1441 tip 1 diabet hastasının ortalama 6.5 yıllık takibini içeren DCCT çalışmasında intensif tedavi ile

HbA1c'nin düşürülmesi ile mikroalbüminüri gelişimi ve mikroalbüminürinin makroalbüminüriye progresyonu önlediği gösterilmiştir (DCCT 1993). Tip 2 diabetes mellituslu hastalar üzerinde yapılan UKPDS çalışmasında da tedavi ile HbA1c'nin düşürülmesinin mikroalbüminüri gelişimini ve progresyonunu önlediği ortaya konmuştur (UKPDS 33, 1998). Diabet tanısı anındaki mikroalbüminüri ile HbA1c arasındaki ilişkiyi gösteren farklı çalışmalarda mevcuttur. Danimarka'da 487 yeni tanı tip 2 diabet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tanı anında mikroalbüminüri erkeklerin %33,6'sında, kadınların %28,4'ünde saptanmış ve çalışmamızda olduğu gibi mikroalbüminüri de HbA1c ile ilişkili bulunmuştur (Olivarius ve ark., 1993). Aynı şekilde Amerika'da yeni tanı diabetli 1044 zenci hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise mikroalbüminüri yeni tanı tip 2 diabetes mellituslularda %23,4 olarak saptanmış ve mikroalbüminüri ile HbA1c ilişkili bulunmuştur (Kohler ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak HbA1c'si yüksek olan grupta nefropati insidansı yüksek saptandı.

Çalışmamızda mikroalbüminüri ile kanşekeri arasında ilişki bulundu. Mikroalbüminürisi 30-300 mg/gün arasında olan olguların açlık kan şekeri ortalaması ($233 \pm 80,58$ mg/dl) mikroalbüminürisi olmayan olguların açlık kan şekeri ortalamasına göre ($168 \pm 62,31$ mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Çin'de yapılan bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda mikroalbüminüri için postprandial hipergliseminin en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (Wang ve ark., 2004). Ancak bizim çalışmamızda mikroalbüminüri açlık kan glukozu ile ilişkilidi, postprandial hiperglisemi mikroalbüminürisi olan ve olmayan gruplarda benzerdi.

Hipergliseminin nefropati gelişimindeki önemi ispatlanmıştır. Ayrıca hipertansiyon da mikroalbüminüri gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Pedrinelli ve ark., 1994). Çalışmamızda mikroalbüminüri ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki yeni tanı diabetli olguların 19'unda (%38) hipertansiyon mevcuttu. Olgular hipertansiyon tanısını önceden almışlardı ve anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) ile tedavi altındaydılar. ACEİ'leri intraglomerüler basıncı ve proteinüriyi azaltıcı etkileri olan antihipertansif ajanlardır (Ravid ve ark., 1993, 1996). Olgularımızda mikroalbüminüri ile hipertansiyon arasında ilişki saptanamamasının muhtemel bir sebebi ACEİ'lerinin bu etkileri olabilir.

Diabetik retinopati 20–74 yaş arası grupta körlüğün en sık sebebidir. Diabetik retinopatinin gelişim ve progresyonunda en güçlü muhtemel prediktör diabetin süresidir. Glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü retinopati gelişiminin önlenmesinde diğer önemli etkenlerdir. Tip 1 diabet hastalarında DCCT, tip 2 diabet hastalarında ise UKPDS çalışması ile sıkı glisemik ve kan basıncı kontrolünün retinopati gelişimini ve progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (DCCT 1993, UKPDS 33, 1998).

Çalışmamızdaki 50 yeni tanı diabetes mellituslu hastanın sadece 1'inde (%2) diabetik retinopati mevcuttu. Nonproliferatif diabetik retinopati şeklindeki bu tutulum tanı anında saptadığımız diğer mikrovasküler komplikasyonların sıklığına göre azdı. Tanı anındaki retinopati prevalansına yönelik farklı sonuçlar içeren çok sayıda çalışma mevcuttur. Tunus'ta 370 yeni tanı tip 2 diabetes mellitus hastasının tanı anındaki metabolik ve karakteristik özelliklerinin tanımlandığı bir çalışmada hastaların %8'inde retinopati saptanmıştır (Harzallah ve ark., 2006). Lim ve arkadaşlarının 5240 yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hasta üzerinde Yeni Zelanda'da yaptıkları bir çalışmada tanı anında hastaların %1,7'sinde retinopati saptamışlardır (Lim ve ark., 2008). Tanı anındaki retinopati prevalansının mikroalbüminüriye ve daha önce yapılan çalışmalarda saptanan retinopati prevalansına göre daha az olduğu bildirilmektedir (Lim ve ark., 2008). Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise (The Hoorn Screening Study) retinopati; taramayla saptanan 195 yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hastanın %7,6'sında, hastaneye çeşitli şikâyetleri nedeniyle başvurupda tanı alan 60 yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hastanın ise %1,9'unda saptanmıştır (Spijkerman ve ark.,2003). Danimarka'da 1251 yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hastada retinopati prevalansı %5 olarak saptanmıştır (Olivarius ve ark., 2001). Bu çalışmalarda retinopati prevalansı, bizim çalışmamızla uyumlu olarak diğer mikrovasküler komplikasyonların prevalansından daha düşük bulunmuştur. Buna karşın tip 2 diabet prevalansının yüksek olduğu Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada tanı anında nonproliferatif retinopati %11,2, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ise %12 olarak saptanmıştır (Nagi ve ark., 1997). Benzer şekilde diabet prevalansının yüksek olduğu Mauritius adasında 358 yeni tanıli diabetik hastanın %14,5'inde nonproliferatif retinopati, %0,3'ünde proliferatif retinopati, bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların %9,1'inde de nonproliferatif retinopati saptanmıştır (Dowse ve ark., 1998). Gaziantep'te 58 yeni tanıli

hasta ile yapılan bir çalışmada ise retinopati hastaların %19,6'sında saptanmıştır (Araz ve ark., 2000)

Tanı anındaki diabetik retinopati prevalansı, retinopati taraması için kullanılan tekniğe göre de değişebilmektedir. Biz olgularımızdaki retinopati mevcudiyetini taramak amacıyla indirekt oftalmoskopi yöntemini kullandık. Ancak Sterioskopik fundus fotoğrafisi retinopatiji saptamada klinik muayeneden daha sensitiftir (Fong ve ark., 2003). Tip 2 diabetli hastalarda, tanı anındaki retinopati prevalansını ve eşlik eden risk faktörlerini araştırmaya yönelik yapılan UKPDS 30 çalışmasında; fundus fotoğrafisi kullanılarak erkeklerde %39, kadınlarda %35 oranında retinopati saptanmıştır. Tanı anındaki retinopati ciddiyeti ile cinsiyet, yüksek açlık plazma glukoz seviyesi, yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı, düşük insülin seviyesi ve azalmış beta hücre fonksiyonları arasında ilişki bulunmuştur (Kohner EM ve ark., 1998). Çalışmamıza aldığımız olguların sadece 1'inde (%2) retinopati saptandığı için tanımlayıcı istatistikler yapılamadı. Retinopati saptadığımız olgunun mikroalbuminürisi yok iken EMG ile karpal tünel sendromu saptandı.

Mikrovasküler komplikasyonların gelişimi diabet hastalarında belli bir sıra ile olmaktadır. Billaut ve Passa ile Stephenson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda diabetik retinopatinin, diabetik nefropatiden önce geliştiğini, tanınması daha güç olan diabetik nöropatinin ise diabetik nefropatiden sonra yada eş zamanlı olarak ortaya çıktığını göstermişlerdir (Billaut ve Passa, 1991, Stephenson ve ark., 1995). Bu literatür bilgisi bizim saptadığımız bulgular ile uyumlu değildi. Olgularımızın %10'unda mikroalbuminüri, %46'sında ise nöropati tanı anında mevcuttu ve bu olguların sadece 1'inde (%2) retinopati vardı. Literatür ile uyumsuz görülen retinopati saptanma oranının düşüklüğü, retinopati taraması için daha az sensitif olan indirekt oftalmoskopi kullanmış olmamıza bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak hastalarımızın 10'unda (%20) diabetik nefropati, 23'ünde (%46) nöropati ve 1'inde (%2) diabetik retinopati vardı. Bu çalışma yeni tanı konulan tip 2 diabetes mellituslu olguların önemli bir kısmında mikrovasküler komplikasyonların tanı anında da olabileceğini göstermektedir.

6.SONUÇ

Yeni tanı almış 50 tip 2 diabetes mellitus hastasında mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve nefropati varlığını araştırmaya yönelik olarak yaptığımız bu çalışmada hastaların 28'i (%56) erkek, 22'si (%44) kadın ve yaş ortalaması 52 (28-77) idi. Hastaların 10'unda (%20) 30-300 mg/gün arasında mikroalbuminüri ve 23'ünde (%46) anormal EMG bulgusu vardı. Olguların 1'inde (%2) diabetik retinopati saptandı. Retinopati saptanan 1 olguda karpal tünel sendromu şeklinde nöropati mevcuttu. Bu olguda mikroalbuminüri mevcut değildi. EMG'ye göre nöropatisi olan hastalardan 3'ünde (%6) duyuşsal tip, 1'inde (%2) motor tip, 6'sında (%12) mikş tip nöropati, 13'ünde (%26) karpal tünel sendromu saptandı. EMG'de patoloji saptanan hastaların yaş ortalaması ve arteriyel kan basıncı ortalaması EMG'de patolojisi olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Nöropatisi olan ve olmayan grup arasında; açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve mikroalbuminürinin ortalamaları açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Mikroalbuminürisi olan hastaların açlık kan şekeri ve HbA1c ortalamaları mikroalbuminürisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Mikroalbuminüri ile tokluk kan şekeri arasında ilişki bulunmadı.

Morbidite ve mortaliteyi arttıran diabetik mikrovasküler komplikasyonlar çalışmamızda da olduğu gibi tanı anında yüksek oranda saptanabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu hasta grubu için bazı önerilerde bulunulması uygun gözükmektedir. Diabetik retinopati taraması için tip 1 diabetli hastalarda tanıdan 3-5 yıl sonra, tip 2 diabetli hastalarda ise tanı anında göz muayenesi önerilmektedir. Çalışmamızda 50 hastadan yalnızca birinde retinopati saptanmış olması, indirekt oftalmoskopi ile taramanın etkinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır. Nefropati taraması için tip 1 diabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diabetli hastalarda ise tanı anında mikroalbuminüri açısından tarama yapılması önerilmektedir. Diabetik nöropati için ise tüm diabetli hastalara tanı anında basit fizik muayene ile distal simetrik polinöropati taraması önerilmektedir (ADA 2008). Bu komplikasyonların progresyonlarının önlenmesi ve erken tedavisi için tanı anında diabetli hastaların komplikasyonlar yönünden taranmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Atmaca M. Yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu hastalarda mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı. Y.Y.Ü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van, 2008.

Tip 2 diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle ortaya çıkan, yaygın ve komplikasyonlar ile seyreden ciddi kronik bir hastalıktır.

Bu çalışmada; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine tanı ve tedavi için başvuran, yeni tanı konulan 50 tip 2 diabetes mellitus hastasında, tanı anında mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nefropati ve nöropatinin varlığını araştırmayı amaçladık. Diabetik retinopati belirlenmesi; göz hastalıkları uzmanı tarafından biyomikroskopla fundus muayenesi ile diabetik nöropatinin belirlenmesi; nöroloji uzmanı tarafından elektromiyografi (EMG) ile diabetik nefropatinin belirlenmesi ise 24 saatlik idrarda mikroalbümin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve serum kreatinin düzeyine bakılarak yapıldı. İstatistiki yöntem olarak, yüzdeler ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçların yorumlanmasında ise $P < 0.05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

Yeni tanı almış 50 tip 2 diabetes mellitus hastasının 28'i (%56) erkek, 22'si (%44) kadın ve yaş ortalaması 52 (28-77) idi. Açlık kan şekeri ortalamaları 181 mg/dl (102-366) ve tokluk kan şekeri ortalamaları 332 mg/dl (188-581) ve ortalama HbA1c değerleri %9 (5,3-15,8) idi. Hastaların kan basıncı ortalamaları sistolik 134 mmHg (90-210), diastolik 82 mmHg (60-110) idi. Hastaların kreatinin ortalamaları 0,76 mg/dl (0,5-1,3) ve GFR ortalamaları 108 ml/dk (36-211) idi. Hastaların 10'unda (%20) 30-300 mg/gün arasında mikroalbüminüri ve 23'ünde (%46) anormal EMG bulgusu vardı. Olguların 1'inde (%2) diabetik retinopati saptandı. Retinopati saptanan 1 olguda karpal tünel sendromu şeklinde nöropati mevcuttu. Bu olguda mikroalbüminüri mevcut değildi. EMG'ye göre nöropatisi olan hastalardan 3'ünde (%6) duyuşal tip, 1'inde (%2) motor tip, 6'sında (%12) miks tip nöropati, 13'ünde (%26) karpal tünel sendromu saptandı. EMG'de patoloji saptanan hastaların yaş ortalaması ve arteriyel kan basıncı ortalaması EMG'de patolojisi olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Mikroalbüminürisi olan hastaların açlık kan şekeri ve HbA1c ortalamaları mikroalbüminürisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç olarak yeni tanı almış tip 2 diabetes mellitus olgularında önemli ölçüde (%58) mikrovasküler komplikasyonlardan en az biri tespit edildi. Bu komplikasyonlardan özellikle nefropati ve nöropatinin, progresyonlarının önlenmesi ve erken tedavisi için tanı anında taranmasının gerekli ve faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler; Yeni tanı Diabetes mellitus, retinopati, nefropati, nöropati

SUMMARY

Atmaca M. The Incidence Of Microvascular Complications In Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Y.Y.Ü. Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, The Proficiency Thesis, Van, 2008.

Type 2 diabetes mellitus, which results from insulin resistance and subsequent failure of insulin production of beta cells, is a pandemic chronic disease with a heavy burden of complications.

In this study, we aimed to investigate the presence of microvascular complications, namely retinopathy, nephropathy and neuropathy in 50 patients, who were newly diagnosed as having type 2 diabetes mellitus in Internal Medicine Department of Medicine Faculty of Yüzüncü Yıl University. Diabetic retinopathy was detected with a biomicroscope examination of fundus by ophthalmologist. The neuropathy was scanned with electromyography (EMG) by an experienced neurologist. Diabetic nephropathy was searched by measuring urinary microalbumin and glomerular filtration rate (GFR). Pearson's correlation analysis was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was accepted as a statistically significant.

Of these newly diagnosed 50 patients, 28 (56%) were male, 22 (44%) were female and their mean ages was 52 (min.28-max.77). Mean values of fasting and postprandial blood glucose levels were 181 mg/ml (102-366) and 332 mg/dl (188-581), respectively. The mean HbA1c was 9% (5,3-15,8). Mean systolic and diastolic blood pressure levels of patients were 134 mmHg (90-210) and 82 mmHg (60-110), respectively. Mean values of creatinine was 0,76 mg/dl (0,5-1,3) and average rate of GFR was 108 ml/min (36-211). Microalbumin, ranging between 30-300mg/day, was detected in 10 (20%) patients and 23 (46%) patients had anormal EMG signs.

Diabetic retinopathy was detected in only 1 (2%) patient. In this patient, there was also a neuropathy (carpal tunnel syndrome) but microalbuminuria was not detected. Of the total patients with neuropathy, sensorial type neuropathy in 3 (6%) patients, motor type neuropathy in 1 (2%) patient, mixed type neuropathy in 6 (12%) patients and carpal tunnel syndorme in 13 (26%) patients were detected. Both mean ages and mean arterial blood pressures were significantly higher in patients with neuropathy. In

patients with microalbuminuria, mean levels of both fasting blood glucose and HbA1c were detected significantly higher than patients without microalbuminuria.

Consequently, at least one of the microvascular complications was detected in 58% of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. It seems necessary for the newly diagnosed type 2 diabetics to be screened for microvascular complications especially for neuropathy and nephropathy to make timely interventions to prevent further progression.

Keywords: Newly diagnosed diabetes mellitus, retinopathy, nephropathy, neuropathy

KAYNAKLAR

Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA 1988;260:3456–3460.

Abdulsalam A. Al-Sulaiman, Hassan M. Ismail, Ali I. Al-Sultan. Electrophysiological findings in newly diagnosed noninsulin- dependent diabetics: A prospective study Annals of Saudi Medicine 1997;17(4);399-401.

ADA(American Diabet Association) Insulin. Resource guide 2002. Diabetes forecast 2002;55:42-48.

ADA, Nephropathy in diabetes. Diabetes care 2004;27(1);79-83.

ADA, standards of medical care in Diabetes 2008. Diabetes care 2008;31(1),12–54.

Adler S, Diabetic Nephropathy; Linking histology, cell biology and genetics. Kidney int 2004;66:2095.

Ahmann AJ, Riddle MC. Oral pharmacological agents. In: Leahy JL, Clark N, Cefalu WT, eds. Medical management of diabetes mellitus. New York, NY: Marcel Dekker, 2000;267-283.

Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Diabetik nefropati. Nefroloji el kitabı Nobel Tıp Kitabevleri 2007;243–251.

American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. Annals of Internal Medicine 1992;116(8):683–685.

American Diabetes Association (ADA) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes care* 1997;20:1183.

American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579.

Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ et al, The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo study, *Diabetologia* 1994;37:579.

Araz M, Yılmaz M, Okan V, Yılmaz N, Güngör K, Yeni tanı konmuş tip 2 diabetik hastalarda kronik komplikasyon sıklığı. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000;9(1):29-32

Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, Barros HP. Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population. *Diabetes Metab.* 2001;27(4 Pt 1):496-502.

Başkal N, Diabet tedavisinde yeni açılımlar. *Endokrinolojide Diyalog* 2007;4:215-222.

Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16. edition Philadelphia 2000;25(6):1767-1792.

Billaut BM, Passa PL. Factors associated with diabetic microangiopathy: A study of 157 type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *J Diabetic Complications* 1991;5:238-243.

Bland JDP. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Int Med* 2005;4:578-582.

Boulton AJ, Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration, *Diabet Med* 1991;8:52.

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28: 956-962.

Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL; Harrison İç Hastalıkları Prensipleri;15.Edisyon Nobel Kitabevleri 2004;2109-2137.

Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE et al. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes* 1982; 32(1):65.

Buchalter SE, Kreisberg RA. Lactic acidosis threapy for diabetes mellitus and related disorders. ADA Clinical Education series. Lebovitz HE (ed) 1998; 97–103.

Burchfiel CM, et al glucose intolerance and 22-year stroke incidans: the Honolulu heart programe. *Stroke* 1994;25;951–957.

Camacho PM, Hossein G; Sizemore GW, Evidence-Based Endocrinology, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2007;170-171.

Chew EY, Williams GA, Burton TC et al. Aspirin effects on the development of cataracts in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 16. *Arch Ophthalmol* 1992;110:339-342.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206–1252.

Chorkroerty S, Reyes MG, Rubino FA et al. The Syndrome of diabetic amyotrophy. *Ann Neurol* 1977;2:131.

Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulindependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998;21:72-80.

Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, Maynard M, Zaoui P, Halimi S, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1253–1263.

DeFronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.

Dowse GK, Humphrey AR, Collins VR, Plehwe W, Gareeboo H, Fareed D, Hemraj F, Taylor HR, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of Mauritius. *Am J Epidemiol.* 1998;147(5):448-457.

Dunn CJ, Faulds D: Nateglinid. *Drugs* 2000;60:607-617.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology* 1993;43:234.

Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.

Ebeling P, Koivisto VA, Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetologica*, 1997;34,33-38.

Emery LM, Babu S, Bugawan TL, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Newborn HLA-DR, DQ genotype screening: age and ethnicity specific type 1 diabetes risk estimates. *Pediatr Diabetes* 2005;6(3):136-144.

Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(2):54-64.

Evans A, Krentz AJ: Benefits and risks of transfer from oral agents to insulin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999;21:7-22.

Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 3574-3578.

Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Diabetic retinopathy, *Diabetes care*, volume 26,supplement 1, January 2003;99-102.

Forrest KYZ, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997;46:665-70.

Frank RN, Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.*2004:350.

Gale EA: Lessons from the glitazones: A story of drug development. *Lancet* 2001;357:1870-1875.

Gardner DG, Shoback D; *Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus.* Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 8 th edition 2007.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Fallow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160.

Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglysemic nonketotic syndrome in adults. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders- ADA clinical education series*, 1998;117-164.

Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al *Diabetic neuropathy In: Diabetes Mellitus.* Porte D, Sherwin R, Rifkin H. (Eds) Appleton &Lange, East Norwalk, CT, 1995.

Gulliford MC, Latinovic R, Charlton J, et al.: Increased incidence of carpal tunnel syndrome up to 10 years before diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 9:2006;1929-1930.

Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 1989;12:530-536.

Hamsten A, Steiner G: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). *J Intern Med Suppl* 736:1–3, 1994.

Haris MI, Klain R, Welborn TA, Knuiman MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-819.

Harzallah F, Ncibi N, Alberti H, Ben Brahim A, Smadhi H, Kanoun F, Slimane H Clinical and metabolic characteristics of newly diagnosed diabetes patients: experience of a university hospital in Tunis. *Diabetes Metab.* 2006 Dec;32(6):632–5.

Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.

Hoogverf BJ Complications of Diabetes Mellitus. *Internatoinal Journal of Diabetes* 2005; 25(3):63-69.

Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Control of glucose. Contemporary diagnosis and management of Type 2 diabetes.2005;88-94.

Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA et al. The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community *Arch Intern Med* 1994; 154:885.

İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S; İç Hastalıkları Güneş kitapevi 2003; 2279-2332.

Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with tip 2 diabetes. (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Lancet 1998;352:837.

Jablecki JK, Andary MT, So YT, Wilkis DE, Williams PH. Literature review of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. AAEM Quality Assurance Committee. Muscle Nerve 1993;16:1392-414.

Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a);332-340.

Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(b);977.

Kannel WH, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA 1979;24:2035-2038.

Kaymak B ve Özçakar L, Karpal Tünel Sendromu, Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:141-146.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Hyperglycemic crises in patient with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26(1):109.

Klein R, Klein BE, Vision Disorders in diabetes, In: diabetes in America (DHHS Publication number 85-1468) HarRis MI, Hamman RF,(eds) United States Government Printing Office 1985;1.

Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(5):903-913.

Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC, Diabetic Retinopathy at Diagnosis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. United Kingdom Prospective Diabetes Study 30. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:297-303.

Kopman RJ, Mainous AG, Liszka HA, Colwell JA, Slate EH, Carnemolla MA and Everett CJ. Evidence of Nephropathy and Peripheral Neuropathy in US Adults With Undiagnosed Diabetes. *Ann. Fam. Med,* September 1, 2006; 4(5):427 -432.

Kreines K et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-243.

Lanzern P. Topographic distribution of peripheral arteriopathy in non diabetics and type 2 diabetics. *Kardiol* 2001;90:99-103.

Lee JS, et al lower extremity amputation: incidence, risk factors and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 1993;42:876-882.

Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 1989;38:1307-1313.

Lim S, Chellumuthi C, Crook N, Rush E, Simmons D. Low prevalence of retinopathy, but high prevalence of nephropathy among Maori with newly diagnosed diabetes-Te Wai o Rona: Diabetes Prevention Strategy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):271-274.

Lindsay J, Carpal Tunnel Syndrome May Be Harbinger of Type 2 Diabetes; *DOC News,* 2006;3;11:13.

Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al, "Effect of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Trandolapril on Human Diabetic Neuropathy. randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978-1981.

Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–1437.

Morgan CL, Currie CJ, Stott NCH, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabetic Medicine* 2000;17,146-151.

Nagi DK, Pettitt DJ, Bennett PH, Klein R, Knowler WC Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabet Med.* 1997;14(6):449-456.

National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.

Olivarius Nde F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia.* 1993;36(10):1007-1016.

Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al, Prevalance of Complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II, *Diabetes Care* 1990;39:1116.

Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;20:344(8921):549-550.

Ravid M, Lang R, Rachmani , and Lishner M. Long-termrenoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in noninsulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up stud. *Arc. Intern. Med.* 1996; 156: 286-289.

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz, B and Lishner M. Long term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plazma creatinine and o proteinuria in normotensive type II diabetic patients *Ann. Intern. Med.* 1993;118:577-581.

Reasner CA, DeFronzo RA: Treatment of type 2 diabetes mellitus: A rational approach based on its pathophysiology. *Am Fam Physician* 2001;63:1687-1694.

Remuzzi G, Schieppati A, and Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes *N. Engl. J. Med.* 2002;346(15):1145-1151.

Satman ve ark., Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey *Diabetes Care* 2002; 25:9:1551-1556.

Sheetz MJ, King GL Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications *JAMA* 2002;288:2579-2588.

Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225–1228.

Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Microvascular copmlication at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar diabetic patients detected by targeted screening and newly diagnosed by general practice. *Diabetes Care* 2003;26:9:2604-2608.

Stephenson JM, Fuller JH, Viberti G-C, Sjolie A-K, Navalesi R, The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Blood pressure, retinopathy and urinary

albuminuria excretion in insulin dependent diabetes the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995;38:599-603.

Stitt AW, Jenkins AJ, & Cooper ME (2002) Advanced Glycation Endproducts in diabetic complications. *Expert Opinion in Investigational Drugs* 2002;11:1205-1223.

Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;1460:108-11.

Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-350.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J. Med.* 1993;329:977-986.

The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. *Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 8. Ophthalmology* 1981;88:583-600.

Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2006;7.

Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2007.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837-853.

United States Renal Data Survey. The USRDS dialysis morbidity and mortality study: Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(1):67-85.

Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43: 957–973.

Wang XL, Lu JM, Pan CY, Tian H., A study comparing the prevalence of urinary albumin excretion and microalbuminuria in pre-diabetes subjects, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004;43(3):170-173.

Wasmuth HE, Hess G, Viergutz C, Henrichs HR, Martin S, Kolb H. Non specific viral infections as possible synchronising events of the manifestations of type diabetes. *Diabetes Metab Resw Rev.* 2000;16 (3):177-178.

World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org. 1985; Tech. Rep. Ser. no. 727.

Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EH, Ciechanowski PS, Bush T, Oliver M, Ludman EJ, Boyko EJ. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):219-228.

Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008;31(3):464-469.

Zimmet P, Collier G: Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: Sinking the iceberg. *Drugs* 1999;58:1:21–28.

10.ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Van'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Van'da İki Nisan İlkokulu ve Van Gölü Anadolu Lisesin'de tamamladı. Tıp eğitimini 1997-2003 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde aldı. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladı.