



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN
DİYABETİK HASTALARIN KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU
VE METABOLİK KONTROL DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM KUDAŞ

DÜZCE-2011



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN DİYABETİK
HASTALARIN KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE METABOLİK
KONTROL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZLEM KUDAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr.Yusuf AYDIN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Tansu SAV, Yrd. Doç. Dr. Ali KUTLUCAN, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Orhan KOCAMAN'a, İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Serkan BULUR, Yrd. Doç. Dr. Yasin TÜRKER, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Peri ARBAK, Yrd. Doç. Dr. Leyla AYDIN, Prof. Dr. M. Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM' a

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN'a

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Özlem Kudaş

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus (DM), toplumda sık rastlanan, ömür boyu süren, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı sadece hastayı değil tüm toplumu ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Teşhis ve tedavide gecikme olması durumunda hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü ve ekonomik kayıba sebep olmakta ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın ömrünü kısaltmaktadır. Diyabette temel hedef hastanın yaşam kalitesini yükselterek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir. Diyabet tedavisinde başarılı olmak için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef popülasyonun tanınması klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi de önemlidir. Bu çalışmada amacımız DM açısından kliniğimize ait demografik bilgileri oluşturmak ve bu verileri kullanarak hastaların eğitim, takip ve tedavi önceliklerini belirlemek ve düzenlemektir.

Materyal-metod: Ocak 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve rutin takipleri 3 aylık aralıklarla yapılan, en az 6 aylık diyabet tanısı olan 500 diyabetik hastanın muayene, laboratuvar, tedavi bilgilerinin yazıldığı dosyalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ), diyabet tipleri, diyabet süreleri, antidiyabetik tedavi şekilleri, ilaç yan etkileri, diyabetin mikrovasküler-makrovasküler komplikasyonları, diyabet dışındaki ek hastalıkları kaydedildi. Hastaların muayenelerinin yapıldığı gündeki açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), glikozile hemoglobin (HbA1c), kreatin, tiroid stimüle eden hormon (TSH), albumin/kreatin oranı ya da 24 saatlik idrarda proteinüri, elektrolitler (Na, K), ürik asit ve lipid parametreleri kaydedildi. İstatistiksel analizde, bağımsız student t testi, one-way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi, post hoc Tukey testi ve Likelihood ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Araştırma grubunda hastaların %39,6'sı erkek, %60,4'ü kadın olup yaş ortalamaları $56,6 \pm 11,8$ yıldır. VKİ ortalamaları $31,7 \pm 6,9$ 'dır. Hastaların 14'ü Tip 1 (%2,8), 484'ü Tip 2 (%97,2) diyabetlidir. Tip 1 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri $9,3 \pm 7,3$ yıl, Tip 2 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri ise $8,1 \pm 7,2$ yıldır. Hastaların %20'si insülin, %26,5'i insülin ile beraber oral antidiyabetik (OAD), %53,5'i OAD ilaçlarla tedavi edilmekteydiler. Hastalara

uygulanan tedavi şekli ile diyabet süreleri arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,001$). OAD ile tedavi edilen hastalarda ortalama diyabet süresi $5,1\pm5,0$ yıldır. Hastalık süresi arttıkça insülin kullanım oranları da artmaktadır. Diyabetin geç komplikasyonları araştırıldığında retinopati %31,9, nöropati %50,6, nefropati %37,1, aterosklerotik değişiklikler açısından hipertansiyon (HT) %70,8, hiperkolesterolemi (HL) %69,8 oranlarında saptanmıştır. OAD tedavi alan hastalarda komplikasyon daha az saptanmıştır (%63,4), oysa insülin ve insülin ile beraber OAD tedavi alan hastaların yaklaşık %85’inde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu. Yaş ilerledikçe ($p<0,001$) ve diyabet süresi uzadıkça ($p<0,001$) komplikasyon oranı artmaktadır. Hastaların %68’inin metabolik kontrolü kötü, %32’sinin ise iyi olarak değerlendirildi. HbA1c değerleri ortalaması $8,1\pm2,0$ idi. Diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolü iyi olanların oranı azalmaktadır ($p<0,001$). İnsülin kullananların metabolik kontrolü diğer tedavi yöntemlerini kullananlara göre daha kötüdür ($p<0,001$).

Sonuç: Bu bulgular diyabetli bireylerin metabolik kontrol düzeyleri ve takiplerinin genel olarak kötü olduğunu göstermektedir. Diyabetli bireylerde metabolik kontrolü etkileyen çok sayıda tıbbi ve sosyal faktör olup, hem hastalar hem de sağlık personeli bu konuya gereken önemi vermelidir. Diyabet tedavisinde başarılı olmak için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef popülasyonun tanınması klinik, demografik özelliklerinin belirlenmesi, eğitim ve tedavi yaklaşımlarının bu verilere göre düzenlenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, glisemik kontrol, HbA1c, mikrovasküler-makrovasküler komplikasyonlar

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a common and chronic disease and due to its complications, progressive pattern and high cost of the treatment it is concerning the whole society. The delay in the diagnosis and treatment reduces patients' quality of life, causes labor and economic loss and also leads to irreversible sequelae and shortening of the survival. The main goal in diabetes is to delay and prevent subsequent complications by increasing the life quality of the patients. To be successful in the treatment of diabetes, as well as the new drugs and technological developments, the recognition of the target population and identification of the clinical and demographic characteristics are also important. Our aim in this study was to create demographic information of our clinic in DM patients and by using these data is to determine and organize the patients education, follow-up and treatment priorities.

Material-Method: 500 diabetic patients those admitted to endocrinology clinic of Duzce University Faculty of Medicine between January 2010-December 2010 and who had diagnosed as diabetes for at least 6 months and routinely follow upped at intervals of 3-months were included in the study and their physical examination, laboratory, treatment datas were retrospectively reviewed. Patients; age, gender, height, weight, body mass index (BMI), diabetes type, duration of diabetes, antidiabetic treatment modalities, medication side effects, microvascular-macrovascular complications of diabetes, additional diseases other than diabetes were recorded. On the day of admission patients; fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), and glycated hemoglobin (HbA1c), creatinine, thyroid-stimulating hormone (TSH), albumin/creatinine ratio or 24-hour urine proteinuria, electrolytes (Na, K), uric acid and lipid parameters were recorded. For statistical analysis, independent Student's t test, one-way ANOVA (one-way analysis of variance) test, post hoc Tukey test, and likelihood chi-square test were used.

Results: In research group, 39.6% of the patients were male and 60.4% were female, mean age was 56.6 ± 11.8 years. Mean BMI was 31.7 ± 6.9 . While there was Type 1 DM in 14 (%2.8) of the patients, 484 (97.2%) of them had Type 2 DM. Mean disease duration of the patients was 9.3 ± 7.3 years in Type 1 and 8.1 ± 7.2 years in Type 2 DM. 20% of the patients were being treated with insulin, 26.5% of them with

insulin and oral antidiabetic (OAD) and 53.5% of them with only OAD. There was a significant relationship between the form of the treatment and duration of the diabetes in patients ($p<0.001$). In OAD-treated patients, median duration of the diabetes was 5.1 ± 5.0 years. It was found as when the duration of diabetes increased, the usage of insulin was also increased. When the late complications of diabetes were investigated; 31.9% retinopathy, 50.6% neuropathy, 37.1% nephropathy, in terms of atherosclerotic changes; 70.8% hypertension (HT), 69.8% hypercholesterolemia (HL) was detected. Complications were seen less in patients receiving OAD treatment (63.4%) whereas there was chronic complications of diabetes in %85 of the patients who were receiving insulin or insulin and OAD treatments. Complication rates were increasing with advancing age ($p<0,001$) and longer duration of diabetes ($p<0,001$). Metabolic control of 68% of the patients were assessed as poor, while 32% of them were assessed as well. The mean HbA1c value was 8.1 ± 2.0 . As the duration of diabetes prolonged, the rates of well metabolic controlled patients was decreased ($P<0.001$). Metabolic control of the insulin users was worse than those using other methods of treatment ($p<0.001$).

Conclusion: These findings shows that metabolic control levels and follow-ups of diabetic individuals are generally poor. In diabetic individuals there is numerous medical and social factors that affect metabolic control so both of the patients and health personnel should give adequate consideration to this matter. To be successful in the treatment of diabetes, as well as the new drugs and technological developments, the recognition of the target population and identification of the clinical and demographic characteristics are also important.

Key words: Diabetes mellitus, glycemic control, HbA1c, microvascular-macrovascular complications

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması ve Tanısı	5
2.3.1. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması	7
2.3.2. Diyabet Taraması.....	9
2.3.2.1 Tip 1 Diyabet Taraması	9
2.3.2.2 Tip 2 Diyabet Taraması	9
2.3.2.3 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taraması	10
2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus	10
2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus	12
2.6. MODY (Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti)	13
2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	13
2.8. Sekonder Diyabet	15
2.9. Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi	15
2.10. Glisemik Hedefler	17
2.11. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	19
2.11.1. Akut Komplikasyonları	20
Diyabetik Ketoasidoz	20
Diyabetik Hiperosmolar Non-ketotik Koma	20
Laktik Asidoz	21
Hipoglisemi	21
2.11.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	22
Diyabetik Retinopati	22
Diyabetik Nefropati	24
Diyabetik Nöropati	28

Diyabetik Ayak	31
Makrovasküler hastalık	34
2.12. Diabetes Mellitus'un Tedavisi	38
2.12.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar	42
Sülfonilüreler	42
Glinidler	43
2.12.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar	43
Biguanidler	43
Tiazolidinedionlar (TZD)	44
2.12.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	45
2.12.4. İnsülinomimetik ilaçlar	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	90
7. KAYNAKLAR	93

TABLolar:

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2: Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

Tablo 3: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

Tablo 4: ADA ve WHO'ya Göre GDM Tanı Kriterleri

Tablo 5: Diyabetin Ayrıntılı Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 6: HbA1c Düzeyi ile Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu

Tablo 7: Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Kontrol Hedefleri

Tablo 8: İdrarla albümin atılımındaki değişiklikler

Tablo 9: Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım

Tablo 10: Diyabetik Nöropatide Ağrı Tedavisi

Tablo 11: Teksas Üniversitesi ülser sınıflaması

Tablo 12: Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar

Tablo 13: İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo 14: Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve diyabet özellikleri

Tablo 15: Çalışmaya alınan hastalarda görülen makrovasküler komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar

Tablo 16: Çalışmaya alınan hastalarda görülen mikrovasküler komplikasyonlar

Tablo 17: Çalışmaya alınan hastalarda görülen ilaç yan etkileri

Tablo 18: Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

Tablo 19: Çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerine göre sosyodemografik özellikleri

Tablo 20: Çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerine göre diyabet özellikleri

Tablo 21: Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre makrovasküler komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar

Tablo 22: Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre mikrovasküler komplikasyonlar

Tablo 23: Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre ilaç yan etkileri

Tablo 24: Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre laboratuvar bulguları

Tablo 25: Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu

Tablo 26: Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre HbA1c ortalamaları

Tablo 27: Çalışmaya alınan hastaların insülin tedavi tiplerine göre diyabet kontrol durumu

Tablo 28: Çalışmaya alınan hastaların OAD tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu ve ortalama HbA1c değerleri

Tablo 29: Çalışmaya alınan hastaların komplikasyon durumuna göre sosyodemografik ve diyabet özellikleri

Tablo 30: Çalışmaya alınan hastaların komplikasyon durumuna göre laboratuvar bulguları

Tablo 31: Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi tiplerine göre diyabetin kronik komplikasyonların dağılımı

Tablo 32: Çalışmaya alınan hastaların insülin tedavi şekillerine göre diyabetin kronik komplikasyonlarının durumu

Tablo 33: Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre ilaç yan etkileri

Tablo 34: Çalışmaya alınan hastaların OAD tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı

Tablo 35: Çalışmaya alınan hastaların insülin tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı

Tablo 36: Çalışmaya alınan hastaların tedavi şekillerine göre ortalama diyabet süreleri

Tablo 37: Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre tedavi şekilleri

Tablo 38: Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre glisemik kontrol durumları

ŞEKİLLER:

Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre HbA1c ortalamaları

Şekil 2. Kullanılan oral antidiyabetik ilaçların oranları

Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre glisemik kontrol durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACC:	American College of Cardiology
ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
APG:	Açlık Plazma Glukozu
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN:	Kan Üre Azotu
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial Study
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diyabetes Mellitus
DN:	Diyabetik Nefropati
DPP-IV:	Dipeptidil Peptidaz IV
DRS:	Diabetic Retinopathy Study
DRVS:	Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study
EASD:	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIP:	Gastrik İnhibitör Polipeptit
GLP-1:	Glukagon Like Polipeptid-1
HAPO:	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study
HbA1c:	Glikozile Hemoglobin
HDL-K:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHNK:	Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
HL:	Hiperlipidemi
HT:	Hipertansiyon
IDF:	Uluslararası Diyabet Fedarasyonu

IDSA: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti
IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
IWGDF: Uluslararası Diabetik Ayak Çalışma Grubu
K: Potasyum
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar
LADA: Erişkinlerin Geç Otoimmün Diyabeti
LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Na: Sodyum
NCEP, ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
NYHA: Amerika Kalp Cemiyeti
MI: Miyokard infarktüsü
MODY: Maturity Onset Diabetes Young
OAD: Oral Antidiyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PG: Plazma Glukozu
PPAR- γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SPSS: Statistical Package for Social Sciences software
SU: Sulfonilüre
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TKŞ: Tokluk Kan Şekeri
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II

UAE: Üriner Albümin Ekskresyonu

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus tüm populasyonlarda ve yaş gruplarında en yaygın olarak görülen, insülin eksikliği ya da insüline karşı direnç nedeniyle oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (1). Bir yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı, diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur (2,3,4,5).

Diyabet yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren, oluşturduğu komplikasyonları pahalı olan ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır ve sıklığı giderek artmaktadır (6). Dünya Sağlık örgütü (World Health Organization, WHO), DM'yi yeni bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında kabul etmiş ve diyabeti sıklığı giderek artan ve neden olduğu komplikasyonlardan dolayı en önemli sağlık sorunu olarak benimsemiştir (6,7,8). İki bin yılında 151 milyon olan dünyadaki diyabetli sayısının, 2025 yılında 2 katına çıkarak 300 milyon civarına ulaşması beklenmektedir. Bu nedenle WHO diyabeti epidemik hastalıklar grubuna almış, hastalığa yönelik önleme çalışmaları başlatmıştır (3).

Ülkemizde Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) verilerine göre bilinen diyabetik sıklığının %13,7 olduğu bildirilmektedir. Ancak bir toplumda bilinen diyabetik kadar, bilinmeyen diyabetik bulunduğu da düşünülerek bu oranların daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (7). Son 20 yılda gerçekleştirilen geniş çaptaki epidemiyolojik çalışmalar, en gelişmiş toplumlarda bile daha önceden tanı konmuş Tip 2 diyabetli sayısı kadar bireyin hastalığının farkında olmadığını ortaya koymuştur. Ülkemizde de yapılan diyabet taramalarında bu oranın 1/3 civarında olduğu görülmektedir.

DM tüm sistemleri etkileyen kronik bir hastalıktır (9). Diyabetin kronik komplikasyonları oldukça yaygındır (8). Son dönem böbrek yetmezliğinin, travmaya bağlı olmayan alt ekstremiteler amputasyonlarının, erişkinlikte görülen körlüklerin en önemli nedenidir. Ayrıca diyabet, felç ve koroner arter hastalıklarının en önemli hazırlayıcısıdır (8,10). Diyabet özellikle ülkemizde çok geç teşhis edilmekte, birey hastalığından habersiz dolaşmakta ve diyabet konusundaki bilgisizliği nedeni ile komplikasyonlara erken yakalanmaktadır. Diyabetes mellitusun, en önemli ölüm

nedeni olması ve tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle önemi daha çok artmaktadır.

Günümüzde modern tıptaki gelişmelere paralel olarak diyabetolojide de hastalıktan primer ve sekonder korunma önem kazanmaktadır. Bir bakıma Tip 2 diyabetin prekllinik dönemde saptanması anlamına gelen, diyabet gelişme riski yüksek grupların belirlenmesi ve uygun yöntemler ile taranması gelecekte hastalığa özgü sorunları ve erken ölüm riskini büyük ölçüde azaltacaktır (11). Diyabetin bir hastalık değil bir durum olduğunu ve koruyucu önlemler alınmadığı takdirde bu durumun hastalığa dönüşebileceğini unutmamak gerekir. Bu nedenle önemli olan istatistiksel risk gruplarının klinik diyabete dönüşmesini önleyebilmek, eğer klinik DM ortaya çıkmış ise bunlarda en iyi metabolik kontrolü sağlayabilmektir (7).

Diyabetle ilgili olarak bahsedilen tüm kronik komplikasyonlar hastanın sağlığının bozulmasına, daha sık olarak hastaneye başvurmasına ve daha uzun sürede hastanede kalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hasta hem iş gücü kaybına hem de yüksek ekonomik kayıplara maruz kalmaktadır. Maliyet harcamalarının büyük bir kısmını kronik hastalıklarda komplikasyonların tedavisi oluşturmaktadır. Bu nedenle DM ile ilgili tüm çalışmalarda en önemli durum komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Bunun için de hastaya hastalığının önemini kavrayacağı şekilde gerekli girişimlerde bulunmak, çevresinin yanlış bilgilendirme ve yönlendirmesine yönelik hastaya koruyucu gerekli eğitimi vermek gerekir. Bu nedenle DM ile ilgili gelişmeleri sağlık personelinin yakından takip ederek, eksik ve yanlış uygulamaları düzeltmeleri, yeni uygulamalar konusunda hastayı bilgilendirmeleri hastalar açısından hayati önem taşımaktadır. Amaç hastanın bilgi ve deneyimini arttırarak hastaya olumlu davranışlar kazandırmak, erken ve geç komplikasyonları önlemek ve iyi olma durumunu sürdürmek yoluyla yaşam kalitesini arttırmaktır. Sonuçta başarılı bir diyabet bakımı ve tedavisinde de anahtar diyabetli kişilerin eğitimi ve motivasyonudur (7).

Bu kadar yaygın görülen ve komplikasyonları ile yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileyen ayrıca ekonomik kayıplara yol açan diyabet hastalığı ile etkin mücadele edebilmek ve kaynakların verimli kullanılabilmesi için hasta profilinin iyi belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada amacımız polikliniğimize başvuran DM hastalarının yaş, cinsiyet, diyabet tipi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar,

diyabetin komplikasyonları, glisemik kontrol oranları ve tedavi modalitelerinin etkinliklerini belirlemek; DM açısından kliniğimize ait demografik bilgileri oluşturmak ve bu verileri kullanarak hastaların eğitim, takip ve tedavi önceliklerini belirlemek ve düzenlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

DM; insülin hormonun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır (12).

DM 'da görülen hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir (13).

2.2. Epidemiyoloji

Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. DM'nin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 dolaylarında iken, Avustralya'daki Aborjin'lerde, Amerika'daki Pima yerlilerinde %20–45 arasında bulunmuştur (14). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusta 2002 yılında 18 milyon diyabetli bulunurken 2007 de 23,5 milyon Amerikalıda diyabet saptanmıştır (15). 2007 de tüm IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi ülkelerdeki 20- 79 yaşlarındaki erişkinlerin %7,3 ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985'te, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükseldi. 2025'den önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir (16)

Türkiye’de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960’lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti’nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glikozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1,5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye’de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glikoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir (17). Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan TURDEP-II çalışmasının verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7, yeni tanı konan diyabetli oranının %45, açık ve tedavi gerektiren toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glikoz toleransı oranının da %7,9 olduğu bildirilmektedir (18).

2.3. Diyabetes Mellitus’un Sınıflaması ve Tanısı

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensüs kararı, 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında WHO tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Temel olarak dünya çapında diyabet popülasyonunun yaklaşık %5’ini oluşturan pankreas hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucunda yaşam boyu insülin tedavisine gereksinim duyulan Tip 1 DM (insuline bağımlı DM) ve diyabet popülasyonunun yaklaşık %95’ini oluşturan sıklıkla insülin direnci ile tanımlanan prediyabetik durumdan aşikar diyabete ilerleyen Tip 2 DM (insülin bağımsız DM) formları bulunur. Ancak Tip 2 DM’li hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, nadir görülen bazı diyabet tiplerinin tanımlanması ve diyabetin patogenezinin ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve 1999 da WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD)

2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (19-21). Son olarak 2010 yılında ADA, HbA1c'nin DM tanısında kullanılmasını önermiştir. 2010 yılında yeniden düzenlenen ADA'nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler Tablo 1' de belirtilmiştir (22).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması.
(Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır)
veya
2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır)
veya
3. OGTT' de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması.
OGTT; WHO'nün tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.
veya
4. HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu kriterlerden biriyle tanı doğrulanmalıdır (23). Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı toplantı sonucunda, uluslar arası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu

ile diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir. Bununla beraber HbA1c'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi; ülkemiz içinde şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (24).

Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin 2004 kılavuzunda, 1997'de yayınlanan ve 2003'de tekrar revize edilen diyabet uzman komitenin yayınladığı rapora dayanarak, diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glukoz düzeyi olan bireylerin bulunduğu bir ara grup tanımlanmıştır (25). BAG ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılan bu ara grup günümüzde "Pre-diyabet" olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2). Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (20,26).

Tablo 2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

Açlık plazma glukoz seviyesi;

< 100 mg/dl (<5,6 mmol/l) = Normal glisemi

100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) = Bozulmuş açlık glukozu (BAG)

≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) = Diyabetes mellitus

75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi;

< 140 mg/dl (<7,8 mmol/l) = Normal glisemi

140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) = Diyabetes mellitus

2.3.1. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 3. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (24)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)	
A. İmmün aracılıklı	
B. İdyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • Mitokondriyal DNA • Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendr. • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendr. • Feokromositoma, • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti-insülin reseptör antikolları • Stiff-man sendr. • Diğerleri H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları) • Alström sendr. • Down sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendr. • Laurence-Moon-Biedl sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendr. • Turner sendr. • Wolfram (DIDMOAD) sendr. • Diğerleri
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-6: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), HNF-4 α Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu).

2.3.2. Diyabet Taraması

2.3.2.1. Tip 1 Diyabet Taraması

Tip 1 DM için rutin tarama endikasyonu yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı plazma glukozu ölçümü yapılmalıdır.

2.3.2.2. Tip 2 Diyabet Taraması

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- Tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Prediyabet ve diyabet açısından taranması gereken bireyler güncellenen ADA kılavuzunda belirlenmiştir (27).

A- Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi erkekte $\geq 94 \text{ cm}$, kadında $\geq 80 \text{ cm}$) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen AKŞ ile diyabet taraması yapılmalıdır.

B- Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

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

Ayrıca Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır

2.3.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taraması

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

- Ciddi obezite
- GDM öyküsü veya iri bebek doğurmuş olmak
- Glukozüri varlığı
- PCOS varlığı
- Güçlü aile öyküsü (Tip 2 DM) gibi yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması yapılmalı, negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. ADA ve diğer bazı otoriteler, düşük riskli gebelerde diyabet taraması yapılmasını gerekli görmemektedir. Buna göre

1. Yaşı <25 olan
2. Gebelik öncesi kilosu normal olan
3. Diyabet riski düşük bir etnik gruba mensup olan
4. Glukoz intoleransı öyküsü bulunmayan
5. Daha önceki gebeliklerinde obstetrik sorun geçirmemiş olan gebeler diyabet açısından düşük riskli kabul edilmektedir.

GDM açısından düşük riskli gebeler hariç tüm gebeler, gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan yüksek riskli gebeler dahil, gestasyonun 24-28.haftasında taranmalıdır. Tarama/tanı için standart kriterler kullanılmalıdır (Tablo 4). Tarama testinde 50 gr glukoz içirildikten 1 saat sonraki plazma glukozu >140 mg/dl ise doğrulayıcı tanı testi yapılmalıdır.

2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet absölu insölin eksikliğiyle sonlanan β -hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görölebilsede, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görölen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (28). 10-15 yaş grubunda görölme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını kapsar (29).

Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle β hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olaylar (insülitis) sorumludur. Bu kişiler ve akrabalarında

addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer birçok otoimmün hastalık riski de artmıştır (29-31). Otoimmün sürecin tetiklenmesinde enfeksiyöz ya da çevresel uyaranlar başlıca rolü oynarlar. Klinik semptomlar, sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar (32).

Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı mevcuttur. Otoimmün tipte, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virusler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar ve başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikorları (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar (anti GAD), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikorlarına (ICSA) karşı meydana gelmiş antikorlardır (33,34). Non-otoimmün tipte ise, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir ve kanda adacık otoantikorları bulunmaz (24).

Tip 1 diyabette klinik, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyredir. Stres ve enfeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar Tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar. Ayrıca bu hastalarda GAD ve ICA da pozitifdir (35).

2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (34). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (24). İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, HT ve HL olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların %85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir (34). Obezite, diyabetin açığa çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (36).

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)
- Karaciğerde glukoz üretiminde artış (36)

Genellikle insülin direnci Tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (24).

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve Mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (37). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, miyopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (36,38).

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik

kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (39).

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

İnsüline bağımlı olmayan diyabetin erken yaşta başlayan ve otozomal dominant kalıtımla geçen alt grubudur. En az iki aile bireyinde 25 yaştan önce diyabet başlamalıdır. Ailelerin en az yarısında en az üç nesil boyunca vertikal bir geçişin olduğu otozomal kalıtım özelliği mevcuttur. Prevalansı Avrupa’da %0,5-1 arasında değişmektedir (37). Tip 2 diyabette ise hem insülin eksikliği hem de insülin direnci mevcuttur. Buna bağlı olarak Tip 2 diyabetten farkı genetik olarak programlanmış beta hücre disfonksiyonuna bağlı insülinin yetersiz salınmasıdır (40, 41). GLUT 2 glukoz transporteri ile beta hücrelerine taşınan glukoz, glukokinaz tarafından fosforlanarak ATP oluşur. ATP beta hücre membranındaki potasyum kanallarını kapatarak depolarizasyona yol açar ve kalsiyumun hücre içine girişi ile insülin salgılanmaya başlar. MODY’de 7. kromozomun kısa kolunda bulunan glukokinaz geninde mutasyon mevcuttur. Sonuç olarak insülinin salgılanması için gereken glukoz eşiği anormal olarak yükselmekte ve diyabet gelişmektedir. Hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve açlık hiperglisemisi mevcuttur, ketoasidoz görülmez, obez değildirler. Açlık insülin düzeyi, normal guruba göre aynı olmasına rağmen hiperglisemiye göre nispeten düşüktür (37).

2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz intoleransıdır (42). Bu tanım insülin veya medikal nutrisyonel tedavi kullanılmasından ya da glukoz intoleransının doğum sonrası devam edip etmemesinden bağımsızdır. Gebelik öncesi veya gebelikte birlikte başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransı tanımı değiştirmez. Tüm gebeliklerin %4’ünde gestasyonel diyabet görülür ve ABD’de yılda 135.000 vaka bildirilmektedir (43). Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. GDM, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini

arttırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde Tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir (44). Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir (45).

Gestasyonel diyabette tanı oral glukoz tolerans testine dayalıdır. Test öncesi ilk prenatal vizitte tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalıdır. İleri yaş, ailede DM öyküsü, obezite, etnik köken, makrozomik bebek doğurma öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransı gibi klinik özellikleri bakımından yüksek risk altındaki gebeler mümkün olan en kısa zamanda glukoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan gebeler gebeliklerinin 24-28. haftalarında yeniden değerlendirilmelidir. Ortalama risk taşıyan kadınlar gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir. Düşük risk grubuna giren gebelere glukoz yüklemesi yapılmasına gerek yoktur (46).

50 gr. glukozlu tarama testinde gebeliğin 24-28. haftalarında rasgele bir zamanda (açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın) 50 gr. glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra kan glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl ise normal değildir.

75 gr. glukozlu OGTT; WHO ve bazı otörler, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 gr. glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO gebelerde OGTT değerlendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi yapılmasını önermektedir (34).

HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study) çalışmasının verilerine dayanılarak 2011 ADA önerilerinde gestasyonel diyabet tanı kriteri değişmiştir. Yeni tanı kriterine göre 24-28 hafta arasında her gebeye 75 gr. OGTT yapılması önerilmektedir. Testte her hangi bir değerin yüksek çıkması halinde gebelik diyabeti tanısı konur, ilave olarak 100 gr. OGTT yapmaya gerek yoktur (47) Ancak henüz tüm ülke ve merkezlerde rutin uygulama yeri bulmamıştır.

Tablo 4. ADA ve WHO'ya Göre GDM Tanı Kriterleri (24)

	Açlık	1. st	2. st
ADA kriterleri			
75 gr. glukoz ile OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153
WHO kriterleri			
75 g glukoz ile OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥126	-	≥200

75 gr. OGTT uygulama şartları: En az 8 saatlik açlığı takiben önce AKŞ için kan alınır. Sonra 75 gr. glukoz içeren sıvı içirilir. Sıvı iimini takiben 1 ve 2 saat sonra kan glukoz değerlerine bakılır. Buradaki kan olarak ifade edilen plazmadır. Kapiller kan rneği kullanılmaz, venöz kandan ölçüm tercih edilir.

2.8. Sekonder Diyabet

Değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara rnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir (48).

2.9. Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi

Diyabetik hastalarda tam bir değerlendirme; diyabet tipinin belirlenmesi, diyabet ile ilişkili komplikasyonların belirlenmesi ve takibi, tanı almış hastalarda erken tedavinin ve glisemik kontrolün sağlanması ve takibin bir plan dahilinde olması ile gerçekleştirilebilir. Laboratuvar takibi her hastada durumuna göre uygulanmalıdır. Diyabetik hastanın değerlendirilmesi ADA tarafından Tablo 5'te ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (27)

Tablo 5. Diyabetin Ayrıntılı Olarak Değerlendirilmesi

Hikaye • Diyabet başlangıç yaşı ve başlangıç şekli (diyabetik ketoasidoz (DKA), asemptomatik laboratuvar ile) • Beslenme düzeni, kilo öyküsü, çocuk ve erişkin dönemde büyüme ve gelişme öyküsü • Diyabet eğitimi öyküsü • Daha önceki tedavi rejimleri ve tedaviye yanıt göstergeleri (HbA1c kayıtları) • İlaç tedavisi, öğün planı, fiziksel aktivite paterni, glukoz monitorizasyonu ve hastanın bilgiyi kullanımını içeren yeni tedavi modaliteleri, • DKA sıklığı, ciddiyeti ve nedenleri • Hipoglisemi epizotları - o Hipoglisemi farkındasızlığı - o Ciddi hipoglisemi: sıklık ve nedenleri • Diyabetle ilişkili komplikasyon öyküsü - o Mikrovasküler: retinopati, nefropati, nöropati (duysal, ayak lezyonu öyküsü dahil; otonomik, seksüel disfonksiyon ve gastroparezi dahil) - o Makrovasküler: Koroner kalp hastalığı , serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı - o Diğer psikososyal problemler • Ateroskleroz risk faktörleri (sigara, HT, obezite, HL, aile öyküsü) • Ailede diyabet ve diğer endokrin hastalıklar • Diyabet takip ve tedavisini etkileyebilecek (yaşam tarzı, kültürel, psikososyal, eğitim ve ekonomik) faktörler • Sigara ve alkol alışkanlığı, madde bağımlılığı • Kontrasepsiyon, reproduktif yaşam, seksüel anamnez sorgulanmalıdır.
Fizik muayene • Boy, kilo, VKİ, bel çevresi • Kan basıncı (gereğinde ortostatik hipotansiyon açısından da değerlendirilmelidir.) • Fundoskopik muayene • Tiroid palpasyonu • Deri muayenesi (akantosis nigrikans ve insülin enjeksiyon yerleri) • Ayrıntılı ayak muayenesi: - o İnspeksiyon - o Dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızlarının palpasyonu - o Patellar ve aşıl reflekslerinin varlığı/yokluğu - o Propriosepsiyon, vibrasyon ve monofilaman duysal muayene • Puberte evresi, seksüel gelişim düzeyi • Kardiyak muayene • El/parmak muayenesi (sklerodaktili ve dupuytren kontraktürü yönünden) • Nörolojik muayene • Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular (hemokromatoz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, genetik sendromlar)
Laboratuvar değerlendirme • HbA1c (3 ayda bir)

Son 1 yılda bakılmamışsa: • Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid): Her yıl • Karaciğer fonksiyon testleri • İdrarda albumin atılımını değerlendirmek için spot idrarda protein/kreatin oranı; Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, Tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatin oranı tercih edilmelidir. • Serum kreatinini ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (hesaplanan) • Tip 1 diyabetikler, dislipidemisi olanlar ve 50 yaş üstü kadınlarda TSH ölçümü yapılmalı. TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda tekrarlanmalıdır. • Erişkinde EKG: Her yıl çekilmelidir. • Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikorlar (serum IgA düzeyi normal olması koşulu ile doku trans-glutaminazına karşı antikorlar ile antiendomisyum-IgA) araştırılmalı, antikor pozitif veya semptomatik olgular kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenteroloğa sevk edilmelidir.
Önerilenler • Yıllık ayrıntılı göz muayenesi • Reprodüktif çağıdaki kadınlarda aile planlaması • Hasta eğitimi • Diş muayenesi • Profesyonel mental muayene (gerekirse)

Diyabetik hastanın takibinin bir ekip tarafından yürütülmesi hastanın istenilen hedeflere ulaşmasında ve hayat kalitesinin artırılmasında kuşkusuz sayısız yararlarla sahiptir.

2.10. Glisemik Hedefler

Yapılan tedavinin etkinliğinin takibinde ve belgelenmesinde iki metod bulunmaktadır: Kan glukozunun hasta tarafından takibi ve HbA1c ölçümüdür. HbA1c ölçümü diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde ‘altın standart’ olarak kabul edilmektedir (49). AKŞ ölçümü ise; diyet alımı, insülin uygulanması, egzersiz ve stres gibi akut durumlardan etkilendiği için, metabolik durumun değerlendirilmesinde güvenilir bir kriter değildir. HbA1c, son 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır. Birkaç aylık ortalama kan glukoz düzeyini yansıtmaması (50) ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar için kuvvetli prediktivitesinin olması (51,52) nedeniyle tüm diyabetiklerde rutin olarak tanı aşamasında ve takipte kullanılmalıdır. Ortalama 3 aylık periyotlarla

bakılması önerilmektedir. Ancak hedef glisemik düzeylerde stabil seyreden hastalar için yılda iki kez yeterli iken, stabil seyretmeyen ve hedefe ulaşamayan hastalar veya diyabetik gebeler gibi daha sık takip edilmesi gerekenlerde 3 aydan daha sık olarak da ölçülebilir. HbA1c'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır. HbA1c arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1c normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır. Bununla birlikte HbA1c kullanımını sınırlayan bazı özellikler mevcut olabilir. Klinik ile uyumlu olmayan HbA1c düzeylerinde eritrosit turnoverini etkileyen kan kaybı/hemoliz gibi ek patolojiler veya hemoglobin varyantlarının varlığı araştırılmalıdır (50). Ayrıca HbA1c 'nin glisemik değişkenliği veya hipoglisemileri yansıtamayacağı bilinmelidir. Bu yüzden hasta değerlendirilirken kan şekeri takip kayıtları ve HbA1c düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir. Tablo 6'da DCCT çalışması ile sonuçları 2008 yılında açıklanan 'HbA1c'den türetilen ortalama glukoz (ADAG) çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde HbA1c'ye karşılık gelen tahmini ortalama glukoz düzeyleri görülmektedir.

Tablo 6. HbA1c Düzeyi ile Ortalama Plazma Glukozu Korelasyonu (53)

HbA1c (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG(*) ortalama glukoz (mg/dl)
5	100	97
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

(*)ADAG: A1C- derived average glucose.

“ADAG ortalama glukoz = $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$ ”

Diyabet takibinde temel nokta glisemik kontroldür. Son yıllarda yapılan DCCT ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gibi prospektif çalışmalar, glisemik kontrolün sağlanmasıyla tüm diyabet tiplerinde diyabetin sekonder komplikasyonlarının azalacağını göstermişlerdir. HbA1c'deki %1 oranında azalmanın DM ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, DM ilişkili tüm ölümlerde %27,

miyokard enfarktüsünde %14 ve DM'ye bağlı oluşan mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (51,54). HbA1c normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür.

Tablo 7. Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Kontrol Hedefleri (55-58)

	İdeal	Hedef	Gebelikte
HbA1c	<%6	≤%6.5*	≤%6.5 (tercihen <%6)
APG ve öğün öncesi PG	70-100 mg/dl	70-120 mg/dl*	60-90 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PG	<130 mg/dl	—	<140 mg/dl** (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PG	<120 mg/dl	<140 mg/dl*	<120mg/dl

* ADA'ya göre HbA1c <%7, öğün öncesi ve APG 70-130 mg/dl ve öğün sonrası pik (öğün sonrası 90-120 dk) PG <180 mg/dl olmalı ve öğün öncesi PG hedefleri sağlandığı halde HbA1c hedefine ulaşamazsa öğün sonrası (tokluk) PG ölçülmelidir.

** Gebelerde öğün sonrası 1. st PG hedef alınmalıdır.

Glisemik hedeflerde anahtar noktalar:

- HbA1c glisemik kontrolde ana hedeftir.
- Hedefler aşağıdaki durumlara göre bireyselleştirilmelidir:
 - o Diyabet süresi
 - o Gebelik varlığı
 - o Yaş
 - o Komorbid durumlar
 - o Hipoglisemiden haberdar olmama durumu
 - o Bireysel durumlar
- Daha sıkı glisemik kontrol (HbA1c <6%) komplikasyonları azaltır ancak hipoglisemi riski artar.
- Preprandiyal glukoz kontrol altında olmasına rağmen hedef HbA1c düzeylerine ulaşamadıysa postprandiyal glukoz hedeflenmelidir.

2.11. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM tüm sistemleri etkileyen kronik bir hastalıktır (9). Diyabetin kronik komplikasyonları oldukça yaygındır (8). DM'nin akut metabolik komplikasyonları

ve kronik komplikasyonları vardır. Akut metabolik komplikasyonları arasında; DKA ve ketoasidoz koması, hiperozmolar nonketotik diyabetik koma, laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi ve hipoglisemi koması sayılabilir. DM'un organ ve sistemlerde oluşturduğu değişiklikler DM'un mikrovasküler komplikasyonları (nöropati, nefropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonları (ateroskleroz ve sekelleri, felç, miyokard infarktüsü, gangren) ana başlıkları altında toplanmaktadır. Patogenezinde hem mikro hem de makrovasküler hastalığın bulunduğu diyabetik ayak, bu komplikasyonların en önemli morbidite nedenidir (59). Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını genetik yatkınlık, hastalığın süresi ve kontrol düzeyinin etkilediği bildirilmektedir (8). Son yıllarda yapılan DCCT ve UKPDS gibi prospektif çalışmalar, glisemik kontrolün sağlanmasıyla tüm diyabet tiplerinde diyabetin sekonder komplikasyonlarının azalacağını göstermişlerdir.

2.11.1. Akut Komplikasyonları

Diyabetik Ketoasidoz

Hiperglisemi, ketonemi, artan anyop gap ile giden metabolik asidoz ile karakterize akut ve yaşamı tehdit eden bir diyabet komplikasyonudur. Daha çok Tip 1 diyabetiklerde görülmekle birlikte her iki tipte de görülebilmektedir. Oluşumunda en önemli olay mutlak veya rölatif insülin yetersizliği ve bununla birlikte artan kontr-insüliner hormon düzeyleridir. Mortalitesi ortalama %2,5-9 arasında değişmektedir (60).

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK)

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur (39). ABD verilerine göre, HHNK görülme sıklığı her 100.000 vakada 17,5 oranındadır. Ortalama görülme yaşı 57-69 olup vakaların %70'i kadın, %39'unda akut infeksiyon varlığı söz konusu olup, %28'inin evde bakım hastası olduğu ve %18'inde demans varlığı bildirilmektedir. Hastaların çoğunda Tip 2 diyabet öyküsü mevcut iken %40'ında önceye ait hikaye alınmayabilir. Mortalite oranı %12-46 olarak bildirilmekte, yaşla beraber mortalite oranı artmaktadır (61). Hiperozmolar komada progressif ve hızlı ilerleyen bir hiperglisemi, dehidratasyon, hiperozmolarite ve buna bağlı koma ve

ölüm meydana gelir (62). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Konvülsiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir (63). Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır. Tromboemboliyi önlemeye yönelik profilaksi amacıyla heparin verilmesi önerilmektedir (39).

Laktik Asidoz Koması

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (37).

Hipoglisemi

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (64). Hipoglisemi nedenleri arasında çok az yeme veya öğünleri ihmal etme, aşırı egzersiz yapma, çok fazla insülin veya oral ilaç alımı vardır (61,65). Kan glukoz yoğunluğunun 50 mg/dl altında olmasına hipoglisemi denir. Hipoglisemi prevalansını en iyi gösteren kanıt hastaların hipoglisemik prekoma veya koma ile acil servise başvurma oranıdır. Yapılan çalışmalarda, hastane şartlarında tedavi gören Tip1 diyabetli hastaların %30-55'inin özellikle geceleri hipoglisemi geçirdiği saptanmıştır. Bu hastaların %50'sinde gece kan şekeri değerleri 50 mg/dl altına düşmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda oluşan diyabetik hipoglisemik atak ve koma, Tip 2 diyabetli hastalarda daha sık fakat daha tehlikeli seyreder. Tip 1 diyabetli hasta ölümlerinin %3-5'i hipoglisemik komaya bağlıdır. Tip 2 diyabetli ve oral

antidiyabetik ilaç kullanan hastalardaki hipoglisemilerde mortalite oranı ise oldukça yüksek olup %10-20 arasındadır (66).

Hipogliseminin en önemli ve etkin tedavisi oluşmadan önlemektir. Hipoglisemiler en çok ve ciddi olarak geceleri uykuda görülür. Gece hipoglisemilerden korunmanın bir yolu yatma saatinde 15-25 gr karbonhidratın ara öğün olarak alınmasıdır. Hipoglisemideki bir hastanın normoglisemiye gelmesi için 20-30 gr karbonhidrat alması yeterlidir. Sülfonilüreeye bağlı hipoglisemilerde hastaya intravenöz glukoz infüzyonu başlanır. Glukoz konsantrasyonu %10'un altında olmamalı ve infüzyona hastanın şekeri normal düzeye gelse bile 36 saat devam edilmelidir. İnsüline bağlı hipoglisemilerde hastaya oral 20 gr glukoz verilir. Bu glukoz, kesme şeker ve meyve suyu şeklinde olabilir. Şuuru kapalı hastalarda glukagon 1mg subkutan veya intramüsküler verilir. Hasta hipoglisemiden çıkmazsa glukagon tekrarlanır. Hastalar hipoglisemi durumunda panik yapmamaları ve kan şekerini ölçmeleri konusunda eğitilmelidir (67).

2.11.2. Kronik Komplikasyonları

DM'un değişik organ ve sistemlerde oluşturduğu değişiklikler DM'un kronik komplikasyonlarını oluşturur (59). Bu komplikasyonlar arasında mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler hastalık yer alır (68). Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarından mortaliteye en fazla neden olan büyük damar hastalığıdır ve makroanjiopati olarak isimlendirilir. Diyabetin küçük damar hastalığına neden olması da mikroanjiopati olarak adlandırılır (69).

Bir çok çalışma, komplikasyonların tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıktığını veya tanı konduğunda hastaların komplikasyonlardan ve bunların sonuçlarından etkilenmiş olduklarını göstermektedir. DCCT çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Diyabetlilerin mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Tip 2 diyabetlilerin çoğuna eşlik eden obezite, insülin direnci, HT, HL, koagülasyon bozuklukları riskin artmasında rol oynamaktadır (65).

Diyabetik Retinopati

Günümüzde diyabetik retinopati bütün dünyada 20-65 yaş arasında körlük nedenlerinin başında gelip diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir. Modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzaması diyabetik

retinopati görülme sıklığını arttırmaktadır (70,71). Retinopatinin görülme sıklığı hastalığın süresine bağlıdır (70,72). Diyabetlilerin tümünde retinopati gelişmez. Diyabetik popülasyonun yaklaşık %25'inin diyabetik retinopatinin çeşitli formlarına sahip olduğu, bunların ancak %5'inin ise proliferatif retinopati denilen en şiddetli devrede olduğu bildirilmektedir (71). Otuz yaşından önce diyabet tanısı almış bir kişide tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme oranı %50 iken 30 yıl sonra bu oran %90'dır (70). Retinopati ve progresyonunu etkileyen faktörler arasında HL, anemi, gebelik, HT, sigara kullanımı, zayıf metabolik kontrol, albüminürinin varlığı ve geçirilen katarakt cerrahisi yer almaktadır (3,65,70,71,73). Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan vizkozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir. Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır (11,74):

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji
- Sert eksüda oluşumu
- Maküler ödem olabilir.

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler
- Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar
- Retina içi kanamalar
- Retina içi mikrovasküler oluşum (IRMA)

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu
- Vitreus içi kanamalar
- Fibro-vasküler proliferasyon
- Retina dekolmanı
- İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

Nonproliferatif Retinopati; tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklindedir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve "Background Retinopati" olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla

periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar (75).

Proliferatif Retinopati; oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır (75).

Diyabetik retinopatide tedavi; diyabetin ve varsa hipertansiyonun, hiperlipidemisinin regülasyonu ile başlar. Günümüzde diyabetik retinopatinin tedavisinde en etkili ve emin yöntem laser fotokoagülasyon tedavisidir. 1985 The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) raporlarına göre nonproliferatif diyabetik retinopati devresinde maküler ödemi tedavi etmek için uygulanan etkili ve yeterli laser tedavisi ile görme kaybı riski en az %50 oranında azaltılabilmektedir.

1976 The Diabetic Retinopathy Study (DRS) raporlarına göre proliferatif diyabetik retinopati devresinde yapılan etkili ve yeterli laser tedavisi ile görme kaybı riski en az %56 oranında azaltılabilmektedir. 1985 The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) raporlarına göre erken vitrektomi ameliyatları ile görme kaybı riski 4 yılda %44 oranında azaltılabilmektedir.

Diyabetik retinopati tedavisinde iyi metabolik kontrol, hasta takibi, erken tanı ile zamanında etkili ve yeterli bir laser uygulaması oldukça önemlidir (71). Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır.

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek

yetmezliği hastalarının 1/3'ini diyabetikler oluşturur. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların %30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin %5-15'inde diyabetik nefropati gelişir (76). DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya 300 mg'dan fazla albumin ekstrezyonudur (77). Esas olarak kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırır. Hiperglisemi, kan basıncı artışı ve genetik predispozisyon diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörleridir. Serum lipidlerinde artış, sigara içme alışkanlığı ve diyetle protein miktarı ve kaynağı da risk faktörleri olarak rol oynamaktadır. Nefropati sıklığı diyabet süresi uzadıkça artış gösterir. Tip 1 diyabette mikroalbuminüri muayenesi tanıyı takiben 5. yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır veya puberte veya metabolik kontrolün zayıf olduğu durumlarda daha erken başlanmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır (78).

Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hiyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hiyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci 5 evredir:

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Diyabet tanısı konduğu anda mevcuttur (34). Hiperfiltrasyon ($GFR > 135 \text{ ml/dk } 1.73 \text{ m}^2$) ile GFR %20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler (11,79).

Evre 2: Sessiz dönem: Klinik bulgu yoktur ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. GFR yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin UAE devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile

gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir (80).

Evre 3: Başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbuminürik evre): Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbuminürik düzeyde, yani 30-300 mg/24saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir (80,81). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur (82,83). Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanı sıra, Tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir (37,84,85). Hastanın mikroalbuminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. İdrarla albumin atılımı ile ilgili kavramlar Tablo 8’de verilmiştir. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbuminüri pozitifliğini artırır (80,81). UAE ölçümü diyabetik nefropati tanısı için çok önemli olmakla birlikte, bazı Tip 1 veya Tip 2 diyabetli hastalarda UAE normal ancak GFR azalma görülebilmektedir (86,87). Tip 1 diyabetli hastalarda bu durum uzun süreli diyabeti, hipertansiyonu ve/veya retinopatisi olan kadın hastalarda daha sıktır (86). NHANES III’de mikroalbuminürisi ve makroalbuminürisi ve retinopatisi olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda GFR düşüklüğü (<60 ml/dak/1,73 m²) gözlenmiştir (88). Renal biyopsi yapılmamış olmakla birlikte bu gözlem olasılıkla klasik diyabetik glomerülosklerozdan ziyade renal parenkimal hastalığa bağlıdır. Bu çalışma, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda normoalbuminürinin GFR’deki azalmayı engellemediğini göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik nefropati muayenesinde GFR ve UAE rutin olarak tayin edilmelidir (89).

Bu dönemde birçok hastada HT sınırına varmayan progresif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0.8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB)) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir (80,81).

Tablo 8. İdrarla albümin atılımındaki değişiklikler (90).

	24 saatlik örnek	Kısa süreli örnek	Spot örnek
Normal	<30mg	<20 ug/dk	<30 ug/mg kreatinin
Mikroalbüminüri	30-300 mg	20-200 ug/dk	30-300 ug/mg kreatinin
Klinik albüminüri	>300 mg	>200 ug/dk	>300 ug/mg kreatinin

Evre 4: Klinik (aşıkâr) diyabetik nefropati dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri (> 0.5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde HT da vardır ve HT tedavi edilmezse renal fonksiyon kaybı hızlanır. Morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır (91). GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk'dır. Antihipertansif tedavi ile GFR' deki azalma hızı % 60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir.

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar komplikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman tedavisi programına alınmalıdır (92).

Diyabetik nefropatinin tedavisi özellikle glisemi kontrolü, mikroalbünüri ve HT tedavisi, fizyopatolojide yer alan faktörlerin tedavisi ve son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisi aşamalarından oluşur (93, 94).

Kan şekerinin düzelmesinde, yoğun insülin tedavisi ile mikroalbüminüri için risk %39, aşıkâr proteinüri için risk %54 oranında azalmaktadır. UKPDS Tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbüminüride %33 oranında, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmada sıkı kan glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir.

Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı diyabetik nefropatiyi hızlandırır. Kan basıncı kontrolünde amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil renal korumayı da sağlamaktır. Yoğun antihipertansif tedavi GFR'deki düşmeyi büyük ölçüde azaltır. Uygun antihipertansif tedavi, Tip 1 DM'de mortaliteyi %94'ten %45'e, aşıkâr nefropati geliştikten 16 yıl sonra diyaliz ve transplantasyon ihtiyacını %73'ten %16'ya düşürerek yaşam beklentisini anlamlı olarak arttırır. DN'li hastalarda tedavide seçilebilecek ilk ilaç grupları ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri şeklindedir. Kan basıncının proteinüri <1 gr/gün ise 130/80 mmHg'nin altına düşürülmesi, >1 gr/gün ise <125/75 mmHg altına indirilmesi gereklidir. Hipertansif diyabetiklerde ilaç tedavisinde ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri dışında dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diabetli hastalarda proteinüriyi azalttıkları gösterilmiştir.

Diyetteki protein alımının azaltılmasının böbrek hastalığının gidişini yavaşlattığı gösterilmiştir. Günlük 0.85 gr/kg proteinli diyet alan diyabetik hastalarda bu protein kısıtlamasının GFR, kreatinin klirensi ve albüminüri üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (37).

c) Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişen oranlarda, insidansı ise yılda yaklaşık %2 olarak bildirilmektedir (95,96). Nöropatinin prevelansında ve gelişiminde bir çok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, HbA1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (97,98). En önemli sorun nöropatinin belirlenmesi ve tedavi süresidir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (24).

Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirleri, duysal, motor ve otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Diyabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi poliol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur.

Membran Na-K-ATP'az aktivitesi azalıp, sinir iletimi yavaşlar. Bunun yanında akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de transportu yavaşlar. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluk da devreye girer. Aksonal proteinler ve vaso nervosum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogenezinde rol oynar (99). Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (24).

A. Diyabetik Polinöropati

1. Distal polinöropati

En yaygın görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (allodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale eldiven-çorap tarzı tutulum tipiktir. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı özellikle geceleri olur. Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöro-osteo artropati gelişebilir.

2. Fokal nöropatiler

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içerisinde spontan gerileyebilen özelliktedir.

- a) 3. Kranial sinir felci: Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir.
- b) Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- c) Pleksopati: Brakial ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

B. Otonom Nöropati

a) Ortostatik hipotansiyon

b) Kardiyak denervasyon sendromu: Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, egzersiz intoleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü, ani ölüm görülebilir.

c) Gastrointestinal nöropati:

-Mide boşalması gecikir (gastroparezi)

-Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı-kusma görülebilir)

-Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur.)

-Konstipasyon, gece diyareleri

d) Genitoüriner nöropati

-Eretil disfonksiyon

-Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon)

e) Hipogliseminin farkına varamama: Hipoglisemiye kontr-regülatuvar hormon yanıtı azalır.

f) Otonom sudomotor disfonksiyon

g) Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı

h) Santral hiperhidroz: Özellikle yemekten sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve flushing.

Otonom nöropati’de, parasempatik ya da sempatik sinirler daha ön planda etkilenmiştir. Otonom nöropati semptomlarının başlamasını takiben 10 yıl içinde diyabetlilerin %30-50’sinde mortalite görülür. Postural hipotansiyonda mortalite riski en yüksektir. Eretil disfonksiyon (empotans) diyabetik erkeklerin %30’unu etkiler ve multifokaldır (69).

Tablo 9. Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım(24).

Tutulan sistem	Tedavi Yaklaşımı	Öneriler
Gastroparezi - PG kontrolünün hipo ve hiperglisemiler ile bozulması - Açıklanamayan şekilde mide şişkinliği ve kusma	-Metoklopramid - Domperidon - Eritromisin	- Ayırıcı tanıda kuşku - Sürekli ve ciddi kusma durumunda hasta gastroenteroloğa sevk edilmelidir.
Eretil disfonksiyon - Diyabetli erkeklerde yılda bir kez sorgulanmalıdır.	- Gerekli değerlendirmeler yapılmalı - Katkıda bulunan faktörler ve tedavi seçenekleri konusunda hastaya bilgi verilmeli - Kontrendikasyon yoksa fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilmelidir.	Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri yetersiz olursa, bir sonraki adımda; - Medikal tedavi - Cerrahi tedavi - Psikolojik destek tedavisi uygulamak üzere hasta bir uzmana sevk edilmelidir.
Hipoglisemiden habersizlik Hipoglisemiyi fark edememe	Sempatik sinir sistemi hasarı düşünülmeli	Daha ileri incelemeler yapılmalı ve spesifik tedaviler uygulanmalıdır.
Diyabetik diyare Özellikle geceleri açıklanamayan diyare	Barsakları tutan otonom nöropati	
Nörojen mesane Mesane boşalması ile ilişkili açıklanamayan sorunlar	Mesaneyi tutan otonom nöropati	

Tanı testleri: Kantitatif sensoryal testler (vibrasyon testi, termal algılama testi, dokunma ve pozisyon testi, ağrı eşiği testi), motor nöropati için kas gruplarının motor muayeneleri, derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi, elektrofizyolojik testler: Elektromiyografi Sural sinir biyopsisi (99).

Diyabetik periferik ve otonom nöropatinin tedavisinde iyi bir glisemik kontrol birinci sırada yer alır (99). Tedavi semptomatiktir ve semptomlar zamanla iniş-çıkışlar gösterir (68). Ağrılı nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi (Tablo 10) uygulanmalıdır (24).

Tablo 10. Diyabetik Nöropatide Ağrı Tedavisi:

Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar*
Trisiklik antidepresan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-75 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
Antikonvulsif ilaçlar	Gabapentin Karbamazepin Pregabalin	3 x 300-1200 mg 3 x 200-400 mg 3 x 100 mg
5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin	1 x 60-120 mg
Alfa-lipoik asit	Thioctacid ampul	600-1200 mg i.v. infuzyon
Substans-P inhibitörü	Kapsaisin krem	%0.025-0.075 Haricen günde 1-3 kez
İsosorbid dinitrat	İsosorbid topikal krem	Haricen günde 1-2 kez

*Doz yanıtı değişkendir. En düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.

Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak, DM'un en çok korkulan ve mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli komplikasyonlarından birisidir (100,101). Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya hem iskemik hem nöropatik özellikte olabilir (102). Enfeksiyon ve amputasyonlardan dolayı hastanın sağlığını kaybetmesine ve yüksek sağlık

harcamalarına neden olmaktadır (103). Diyabetik ayak, hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltırken aynı zamanda yaşamı tehdit eden, sosyo ekonomik maliyet arttıran önemli bir halk sağlığı sorunudur (104).

Alt ekstremitte amputasyonlarının %85'i diyabete bağlıdır (105). Diyabetik hastalarda alt ekstremitte amputasyon sıklığı diyabetik olmayanlara göre 15 kat daha yüksektir. Bir ekstremitte amputasyonu geçiren hastanın diğer ekstremitede diyabetik ayak gelişimi ve amputasyon riski normal popülasyona göre oldukça fazladır (106,107). ABD'de ortalama yıllık bacak amputasyon sayısı 55 bin civarındadır (105,108). Amputasyon oranı ilerleyen yaşla artış gösterir ve erkeklerde daha fazladır (109).

Diyabetik ayak lezyonları, hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerindendir. İngiltere'de hastaneye yatan tüm diyabetli hastaların %50'sini diyabetik ayak lezyonlu hastalar oluşturmaktadır (108).

Diyabetik ayak lezyonlarının oluşmasında çok sayıda etkenin rolü vardır. Bu faktörler; nöropati, vasküler hastalık, infeksiyonlara karşı direncin azalmış olması, ayaktaki mekanik bozukluklar ve deformiteler, diyabetin diğer kronik komplikasyonları, yetersiz hasta eğitimi ve düzensiz ayak bakımı gibi faktörlerdir (110). Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmaları ülserlerin başlıca nedenleridir.

Diyabetik ayak sendromu, diyabetik nöropati ve vasküler yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Özellikle diyabetik nöropati diyabetik ayak gelişmesinde çok önemlidir (105,111,112). Nöropati, somatik, sensorial ve otonom hasara neden olur. Sensorial kayıp sonrası ayaktaki deformiteye yol açan zorlamalar hasta fark edemeden devam eder (102).

Tipik nöropatik diyabetik ülser ayağın plantar yüzünde, maksimum basınç alanlarında meydana gelir. Bu ülserlerin yerinde eritem, kabarcıklar veya kalluslar gelişir. Bu kallus da kapillerde baskıya ve doku azalmasına neden olarak nekroz ve ülserasyonlar ortaya çıkar (111). Diyabetik ayak ülserlerinin ve infeksiyonlarının en sık görülen komplikasyonu osteomiyelittir. Osteomiyelit varlığının erken teşhisi hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ve amputasyon oranlarının düşmesinde önemli role sahiptir (109).

Birçok ayak ülseri sınıflaması olmasına rağmen hiçbir uluslararası kabul görmemiştir. Wagner-Megitt sınıflaması yarayı ülserin derinliğine ve gangrenin genişliğine göre sınıflara ayırmıştır (108).

Grade 0: Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)

Grade 1: Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser

Grade 2: Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser

Grade 3: Apse ve/veya osteomiyeliti içeren derin ülser

Grade 4: Parmakları ve/veya metatarsı tutan gangren

Grade 5: Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününe gangreni

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) tarafından oluşturulan konseyin 2004 yılı kılavuzunda diyabetik ayak enfeksiyonları hafif (sadece subkutan dokular ile sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları tutan) ve ağır (sistemik enfeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğu olan) ülseler olarak sınıflandırılmıştır.

Bu konuda daha geniş kabul gören Teksas Üniversitesi sınıflamasına göre diyabetik ayak ülselerinin değerlendirilmesi Tablo 11'de görülmektedir (113).

Tablo 11. Teksas Üniversitesi ülser sınıflaması

Evre	Derece			
	0	1	2	3
	Pre- veya postülseratif lezyon (tamamen epiteliyalize)	Yüzeysel ülser (tendon, kapsül veya kemiği tutmamış)	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre olmuş, ancak kemik/eklem tutulumu yok)	Kemik ve eklemleri tutmuş ülser
A	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok
B	İnfeksiyon var, iskemi yok	İnfeksiyon var, iskemi yok	İnfeksiyon var, iskemi yok	İnfeksiyon var, iskemi yok
C	İskemi var, İnfeksiyon yok	İskemi var, İnfeksiyon yok	İskemi var, İnfeksiyon yok	İskemi var, İnfeksiyon yok
D	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var

Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler: Gram pozitif koklar (özellikle Staf. aureus), β -hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve koagülaz negatif stafilokoklardır. Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal enfeksiyona neden olmakla birlikte kronik ülserlerde veya daha önce tedavi verilmiş yaralarda mikst enfeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir. Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst enfeksiyon olarak gözlenebilir. Pseudomonas ve enterokok suşları çoğu zaman kolonizan ajanlardır.

Yara bakımı, antibiyotik tedavisi, ayağı basınçtan koruma ve sıkı glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder. Alt ekstremitte ülseri olan tüm hastalar aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda görürler. Bu kapsamda sigaranın bırakılması, diyet ve gerektiğinde LDL hedefine ulaşmak için anti-hiperlipidemik tedavi, anti-trombosit ilaç tedavisi ve optimum glisemi ve HT kontrolü yer alır. Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, fizik tedavi, diyetisyen ve diyabetik ayak hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.

Korunma, diyabetik ayak nekrozu ve amputasyon riskini en çok düşüren yöntemdir. Ayakta oluşan kallusun uzaklaştırılması ve küçük lokal enfeksiyonlarının zaman kaybedilmeden antibiyotik kullanılarak iyileştirilmesi önemlidir (69). Diyabetik hastanın eğitimi, diyabetik ayak yarasının önlenabilirliği ve tedavisi açısından en önemli unsurdur. Hastanın her tıbbi kontrolünde ayak muayenesinin yapılması önemlidir (104). Debridman ve uygun doku transferleri ile yapılan diyabetik yara onarımları, majör ekstremitte amputasyonlarına sebep olan ciddi enfeksiyon oranlarında da belirgin azalmalar sağlayabilmektedir (109).

Makrovasküler Hastalık

Makrovasküler hastalık başlığı altında koroner arter hastalığı (KAH), inme ve periferik arter hastalıkları yer almaktadır ve genel olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak belirtilir. Diyabette makrovasküler hastalık HT, aile öyküsü, sigara içiciliği, hiperlipoproteineminin varlığı sonucu kolaylaşan bir durumdur. Diyabetik hastalarda büyük damar hastalığının yol açtığı kardiyovasküler, serebral ve periferik damar lezyonları en önde gelen ölüm sebebidir. Büyük damar hastalığı diyabetik

hastalarda daha erken başlar ve daha sık görülür (65,68). Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (114).

Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında arteroskleroz vardır. Arteroskleroz tüm toplumda bazı risk faktörlerin etkisiyle, yaşla birlikte artan bir sorundur. Diyabetlilerde; hiperglisemi, lipid artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler (93,115). Hiperglisemi (özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak), glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, poliol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler mortaliteyi artırır (116,117).

Büyük damarlardaki arterosklerotik değişiklikler ve trombüs oluşumu tıkanmayla birlikte olabilir. Böyle bir durumda alt ekstremitenin büyük bir segmentinin gangreni ortaya çıkar ve vasküler tıkanmanın derecesine ve seviyesine bağlı olarak gangrenin ilerlemesi ile amputasyon sıklığı artar (66). Kapiller basal membran kalınlaşması diyabetik makrovasküler hastalığın en önemli bulgusudur (66). Miyokard infarktüsü (MI) insidansı, felç riski ve periferik hastalık gelişme riski diyabete bağlı olarak iki kat artmıştır (68).

MI gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Bu nedenle 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III' (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (118). Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (119). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde MI genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Diyabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir. Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

- Yaşı ≥ 45 olan erkek ve ≥ 50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan

en az birinin bulunması:

- Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı bulguları, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)

- Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
- KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg/dl veya sistolik KB >180 mmHg)
- Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokart iskemisi ve MI sıklığı yüksektir (120). Bu nedenle etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte diyabetik hastalarda tarama önerilerinde bulunulmuştur. Bu koruma amaçlı programlar ile antiiskemik tedaviye erken başlanması ve revaskülarizasyon gereksinimi olabilecek hastaların erkenden fark edilmesi yolu ile KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir.

ADA ve American College of Cardiology (ACC) bu doğrultuda bir kılavuz yayınlamışlardır (Tablo12) (121). Ancak 1998 tarama kılavuzunda kardiyovasküler risk faktörlerinden en az ikisine sahip asemptomatik Tip 2 diyabetik bireylerde tarama yapılması önerilirken geçen zaman içerisinde yapılan pek çok çalışma bu öneriyi yetersiz kılmıştır (122). Bu doğrultuda asemptomatik Tip 2 diyabetik hastalarda MI veya kardiyak ölüm riski artışını belirlemeye yardımcı olan, aterosklerotik hastalık (alt ekstremita, serebral, renal veya mezenterik arterlerde), mikroalbuminüri, kronik böbrek hastalığı, kardiyak otonom nöropati, retinopati, uzun süreli kontrolsüz kan şekeri yüksekliği, açıklanamayan nefes darlığı gibi klinik özelliklerin varlığı tarama gerektirebilir (122).

Tablo 12. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar (121).

1. Tipik veya atipik kardiyak bulgular
2. İstirahat EKG'sinde iskemi veya infarktüs şüphesi
3. Periferik arterler veya karotid arterde stenoz
4. Sedanter yaşam süren bir diyabetik hasta >35 yaş yoğun egzersize başlayacaksa
5. Diyabete ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden en az 2 tane bulunması; a. Total kolesterol >240 mg/dl, LDL-K >160 mg/dl, HDL-K <35 mg/d b. Kan basıncının >140/90 mmHg c. Sigara içimi d. Ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü e. Mikroalbuminüri/makroalbuminüri varlığı

Günümüzde istirahat EKG'sinde Q dalgası veya derin T negatifliği, sol dal bloğu gibi anormal bulguların varlığının daha önceki konsensus önerilerinde belirtien 'tarama' yerine KAH yönünden 'gözden geçirme'yi gerekli kıldığı kabul edilmiştir (122). Nonspesifik ST-T değişikliklerinin de diyabetik hastalarda kronik iskeminin göstergesi olabileceği ortaya konmuştur (123). Diyabetik bireylerde KAH yönünden tarama testi konusunda uygun aracı bulmaya yönelik çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte geçen zaman içinde kardiyovasküler görüntüleme alanında geliştirilen koroner arter kalsiyum skoru ve kardiyak CT gibi pek çok noninvazif yöntem, 1998 konsensus bildirisinde tarama amaçlı önerilen egzersiz EKG'si yerine yaygın olarak kullanılmaktadır (122).

Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre inme açısından 3 kat artmış risk mevcuttur (124). En sık serebrovasküler olaylar küçük paramedial arterlerde görülür. Aynı zamanda şiddetli karotis aterosklerozuna yol açar. Karotid emboliye bağlı irreversibl beyin hasarı ve transient iskemik ataklar görülebilir. 65 yaş üstü diyabetik hastalarda yaklaşık %13 oranında inme görülmektedir (125).

Tip 2 diyabetik hastalarda KVH'ların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım sözkonusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını, agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin

kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (126). Diyabetli hastalarda lipid bozuklukları non-diyabetiklere göre daha agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. LDL-kolesterol <100 mg/dl (primer KVH öyküsü olan diyabetlilerde <70 mg/dl), HDL-kolesterol erkekte >40 mg/dl veya kadında >50 mg/dl ve trigliserid <150 mg/dl hedeflenmelidir. Lipid düşürücü tedavide öncelikli olarak statin kullanılmalıdır (127). Diyabetlide hedef kan basıncı Tip 2 diyabet varlığında <130/80 mmHg, proteinürisi günde >1gr olan tüm hipertansiyonlularda <125/75 mmHg olmalıdır (117).

2.12. Diabetes Mellitus'un Tedavisi

DM tedavisinde amaç; semptomların, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ya da geciktirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir (128). Bu tedavi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar; diyet, egzersiz, insülin ve oral antidiyabetiklerdir (129). Ancak ilaç kullanmadan önce, DM tedavisinde eğitim, diyet ve egzersizin önemi unutulmamalıdır. Eğitim diyabet tedavisinin ilk basamağı ve en önemli bölümüdür. Hastaların tanı konduğu andan itibaren eğitim programına alınması gerekir. Hastalara DM ve komplikasyonları, diyet ve egzersizin önemi ve özellikleri, uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilmelidir.

DM tedavisinde diyet uygulaması çok önemli yer tutar. Diyet, hastanın ideal kilosuna ulaşmasını ve bunu korumasını sağlamaya yönelik olarak planlanmalıdır. Bu nedenle hastanın kilo durumuna göre, kilo başına 20-30 kkal/gün olarak hesaplanır. Hesaplanan kaloringin %50-60'ı karbonhidrat, %15-20'si protein ve %20-30'u yağlardan oluşmalıdır (128). Bu enerji içeriği Tip 1 ve Tip 2 diyabetlide farklılık göstermektedir. Tip 1 diyabet çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıktığından enerji ihtiyacı normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak şekilde olmalıdır. Tip 2 diyabetli hastaların %80'i obezdir. Buradaki temel ilke, enerji alımının kısıtlanması, fiziksel aktivitenin artırılması, dolayısıyla kilo verdirilerek, insülin direncinin azaltılmasıdır. Diyabetli hastaların protein ihtiyacı sağlıklı yetişkinlerde olduğu gibi 0.8 gr/kg olmalıdır. Ancak kötü kontrollü bir diyabetlide 0.4-0.6 gr/kg/gün kadar düşürülmeli, çocuklarda ve adölesan dönemde 1.5-2 gr/kg/gün verilmelidir. Günlük besin tüketimi 6 öğün şeklinde ayarlanmalıdır. Tip 1 diyabetli hastaların günlük enerji ihtiyacının %65'i ana %35'i ara öğünden gelecek şekilde

hesaplanmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde ise bir miktar insülin rezervi olduğu için 3 ana ve 3 ara öğün verilmelidir (71).

Doğru egzersiz planlaması, diyabet tedavisinde başarıya ulaşmak için önemlidir. Egzersiz, diyabetli bireyde insüline duyarlılığını arttırarak kan şekerini düşürmek, kilo fazlası olanlarda kilo kaybını kolaylaştırmak, lipid metabolizması üzerine olumlu etkiler gibi yararlar sağlar (6). Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabet hastalarının fiziksel aktiviteleri arttırılarak, hastalık bakım maliyetlerinde azalmalar ve hastalıkta göze çarpıcı gelişmeler kaydedilmiştir (130). Egzersize ilişkin geniş popülasyonlu çalışmalar hasta grubunun daha geniş olması ve olumlu beklentilerin daha fazla olması nedeni ile daha çok Tip 2 diyabetlileri kapsamaktadır. Egzersizin kan şekeri üzerine akut düşürücü etkisi vardır. Egzersiz istemli kas faaliyeti ile vücut metabolizmasının yükseltilmesi ve fazladan enerji oluşturularak bu enerjinin aktivitede kullanılması işidir. Tip 2 diyabetli hastalar programlanmış egzersiz tedavisinden uzun vadede oldukça büyük yarar görürler. Bu hastaların önemli bir kısmının obezite, dislipidemi gibi sorunlara sahip olmaları nedeni ile egzersizle sadece kan şekerini düşürmek değil aynı zamanda uzun vadede insülin resistansının azaltılması, kardiyovasküler risk oranında azalma (kilo kaybı, kan trigliserid düzeyinde düşme, HDL kolesterolde yükselme v.b) gibi yararlar sağlanmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde uygun egzersiz programı ile kardiyovasküler risk faktörlerinde düzelme, ideal vücut ağırlığına ulaşma, glisemik kontrolde düzelme sağlanmaktadır (6). Egzersiz yaparken komplikasyonlardan korunmak için egzersiz tipi ve yoğunluğunun dikkatli seçilmesi, uygun ayakkabı seçimi, aşırı sıcak ve soğuk ortamlarda egzersiz yapmaktan kaçınmak, egzersizden sonra günlük ayak bakımının sağlanması, metabolik kontrol iyi değilse egzersiz yapmaktan kaçınmak, yeterli hidrasyonun sağlanması, kan şekerinin monitorizasyonu gerekmektedir (3). Eğer glisemi değeri 250 mg/dl'nin üzerinde ise egzersiz yapılmaması, 100 mg/dl altında ise ek karbonhidrat alınması gerekir (131).

İnsülin; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının normal olarak sürdürülmesi için gereklidir. Mutlak insülin yetersizliği nedeniyle Tip 1 diyabetli kişilerin sağlıklı bir yaşam sürebilmesi ancak ekzojen insülin enjeksiyonları ile mümkündür. Buna karşın Tip 2 diyabetlerde ekzojen insülin yaşam için mutlak gerekli olmamakla birlikte, bu kişilerin çoğunda zamanla insülin yapımının

azalmasına bağlı olarak özellikle stres ve infeksiyon dönemlerinde kan glukozunun kontrolü için insülin kullanımı gerekebilir. Kullanılacak insülin tipi ve dozu vakaya özgü olarak belirlenmeli, ayrıca insülin tedavisi beslenme ve egzersiz planına entegre edilmelidir (6). DM'ta insülin tedavisindeki amaç; fizyolojik metabolizmayı taklit etmek, hiperglisemik semptomları ortadan kaldırmak, uzun dönemde diyabetin mikro ve

makrovasküler komplikasyonlarını geciktirmek veya önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Tip 1 diyabetlilerde glisemi kontrolü ile mikroanjiopati komplikasyonlarının gelişmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen DCCT alışması, sıkı glisemik kontrol sağlanması ile komplikasyon riski ve ilerleme hızının azaltılabileceğini göstermiştir. Bu çalışmaya göre intensif insülin tedavisi ile retinopati için %34-78, mikroalbüminüri için %39, makroalbüminüri için %54 ve nöropati için de %60 civarında risk azaltılması sağlanmıştır (6). Yapılan alışmalarda Tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisinin trigliserid düzeyini azalttığı, lipolizisi önlediği ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (132).

İnsülin tedavisi konvansiyonel (klasik) ve intensif (yoğun) insülin tedavisi şeklinededir. Konvansiyonel tedavide verilecek olan toplam insülin miktarı bir defada veya iki doza bölünerek uygulanır. İntensif insülin tedavisinde ise 3 veya daha fazla sayıda enjeksiyon yapılmaktadır. Günde 4 kez verilen insülin her ana öğünden önce hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 kez (tercihen gece) orta/uzun etkili (bazal) insülin ya da günde 2 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin şeklinde uygulanır. Bazal-bolus insülin tedavisini 2 farklı insülin preparatı ile uygulamakta zorluk çeken bazı Tip 2 diyabetli kişilerde günde 3 doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir.

Tablo 13. İnsülin tipleri ve etki profiller (24).

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki (saat)	Etki süresi (saat)
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin			
	Aspart insülin			
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun etkili* (Bazal analog)	Glargin insülin	1 st	Piksiz**	20-26 st
	Detemir insülin			
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st

* Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %10-15 daha azdır.

Buna mukabil detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır.

**Düşük dozlarda detemir insülinin etki süresi kısalmır, bu nedenle özellikle Tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir bazal doz gerekebilir.

Diyabette insülin tedavisinin ana hedefi HbA1c düzeyini normal kişilerdeki düzeye indirmek, açlık ve postprandiyal glisemi değerlerini kontrol altına almaktır. Geniş hasta popülasyonlarını kapsayan DCCT, UKPDS, The Kumamoto Trial gibi çalışmalar, intensif tedavi uygulanan hasta gruplarında çok daha iyi HbA1c düzeylerine ulaşılabilirdiğini ve bunun paralelinde komplikasyon sıklığının azaldığını göstermiştir (3).

Diyet ve egzersiz tedavisi ile metabolik durumları, kontrol altına alınamayan Tip 2 DM’li hastalarda karbonhidrat metabolizmasını düzeltebilmek amacı ile OAD ilaçlar başlanır (72). Başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak üç grup OAD vardır. Ayrıca yeni geliştirilen ve bir kısmı oral olarak kullanılabilen ‘insülinomimetik’ ilaçlar da Tip 2 diyabet tedavisinde geniş kullanım alanı bulabilecektir.

2.12.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Sülfonilüreler

1920’den bu yana diyabet tedavisinde vazgeçilmez ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. İkinci jenerasyon (glibürid, glipizid ve glimepid) birinci jenerasyondan (klorpropamid, tolbutamid, asetohexamid ve tolazamid) hem daha güvenli hem de daha etkilidir. Pankreas beta-hücreleri üzerindeki SUR-1 reseptörlere bağlanırlar. Voltaj bağımlı potasyum adenozintrifosfat (K-ATP) kanallarını kapatır, kalsiyumun hücre içine girişini kolaylaştırır ve hücre depolarizasyonuna yol açarak insülin sekresyonunu arttırırlar (133). Hem erken faz hem de geç faz insülin salgısını arttırırlar. Oral alındıktan sonra pik plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşırlar (134). Yemekten 15-20 dakika önce alınması önerilir. Glibenklamid orta etkili (12-24) olup %50’si karaciğer tarafından elimine edilmektedir (135). Glizlazid yarı ömrü 12-24 saat olup %65 oranında böbrekten elimine edilmektedir (136). Glimepid yarı ömrü 24 saat olup karaciğerden atılır (137). Sülfonilüreler yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve diğer proteinlere bağlanan ilaçlarla etkileşirler. Bu etkileşim nedeni ile ciddi hipoglisemiler olabilir. Farmakolojik tedavi olarak ve obez olmayanlarda birinci tercihtir (138). İnsülin sekretegogları olan glinidler dışındaki oral antidiyabetiklerle kombine edilebilir. Düşük dozla başlanıp 2-4 haftada doz tedrici olarak arttırılır. Tip1 diyabet, gebelik, renal ve karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. GFR 40 ml/dk altında ise kullanılmazlar (139). Koroner arter

hastalığı olanlarda iskemiye arttırabilirler (140). SUR-2A ve B aynı zamanda kalp kasında bulunur ve kardiyak kontraktiletiyi arttırır. Sülfonilüreler aynı zamanda bu reseptöre de bağlanırlar. Kalbi iskemiye karşı koruyan potasyum kanallarını bloke ettiğinden MI riskini arttırırlar (141). Plazma glukozunu 2- 4 mmol/l ve HbA1c düzeyini %1-2 azaltırlar (142). Yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, cilt reaksiyonları, akut porfiria, nadiren hiponatremi, renal ve hepatik bozukluklara yol açarlar (143). Glimepride bağlı akut kolestatik hepatit bildirilmiştir (144).

Glinidler

Erken faz insülin salınımı sağlanması ve yemek sonrası hepatik glukoneogenezi baskılamak için gereklidir. Glinidler erken faz insülin salgısını arttırırlar. Yarı ömürleri kısa olduğundan ikinci faz insülin salınımına etkileri yoktur (145). Yemekten kısa bir süre önce alındıklarında kısa süreli insülin salınımı sağlarlar. Sülfonilüreler gibi SUR-1 reseptörlerine bağlanırlar. Repaglinid oral alındıktan sonra hızlı absorbe olur ve pik plazma düzeyine 1 saatte ulaşır. Plazmada 4-5 saat kalır, karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri gaita ve idrarla atılır (146). Nateglinid pik plazma düzeyine 1.5 saatte ulaşır ve plazmada 5-6 saat kadar kalır. Repaglinidin tersine metaboliti aktiftir, safra ve idrarla atılır (147). Sülfonilürelere göre hipoglisemi riski düşüktür ve oluşan hipoglisemi yaşlılarda daha sıktır. Çok az bir kilo artışına yol açabilirler. Monoterapi olarak HbA1c düzeyini %1-2 oranında azaltırlar. Sülfonilüreler hariç diğer oral antidiyabetiklerle kombine edilebilirler.

2.12.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar

Biguanidler

Metformin 1950 yılından bu yana bilinmektedir. Etkileri arasında kilo kaybı, lipid düzeyleri üzerine ve vasküler yapı üzerine olumlu etkileri mevcuttur (148). Post reseptör insülin sinyalizasyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırır (149). Hepatik insülin duyarlılığını arttırarak, glukoneogenesis ve glukojenolizi azaltır. İskelet kasında ve adipoz dokuda insülin sensitif GLUT-4 ve GLUT-1 upregülasyonunu sağlayarak glukoz alımını arttırır (150). Splanknik alandaki glukoz metabolizmasını arttırırlar. Serbest yağ asit oksidasyonunu ve trigliseritleri azaltırlar (150). Metformin hızlı absorbe olur ve tama yakını emilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve diğer ilaçlarla etkileşmez. Renal fonksiyonları normal olanlarda pik plazma düzeyine 2-5 saatte ulaşır ve 12 saatte %90 emilir. İnsülin ve diğer oral

antidiyabetiklerle beraber kullanılabilir. Son yapılan yayınlar gestasyonel diyabette kullanılabileceğini göstermiştir. Renal fonksiyon bozukluğu, hipoksi veya perfüzyon bozukluğu varsa, kardiyovasküler hastalık ve aşırı alkol alanlarda kontrendikedir. Kan glukoz düzeyini 2-4 mmol/l, HbA1c düzeyini %1-2 oranında azaltırlar. Kilolu hastalarda MI riskini azaltmıştır ama mekanizması açık değildir. Metformin splanknik ve portal alanda laktat üretimini artırır, pirüvat dehidrojenaz enzim aktivitesini azaltır dolayısıyla anaerobik glikolizisi artırır. Bununla beraber laktik asidoz insidansı düşüktür. 1000 hastanın %0.03'ünde görülür. En sık yan etkiler abdominal rahatsızlık ve diyaredir. Spesifik bir kontrendikasyon olmadıkça normal kilolu veya obezlerde ilk tercih olmalıdır. Daha sonra diğer oral antidiyabetikler ve insülin tedaviye eklenebilir. Kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik vasküler hastalık ve kreatinin 1.3'ün üzerinde olanlarda kullanılmamalıdır. Günlük doz 1500-2550 mg arasında değişmektedir. Gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için 1-2 ay içinde doz aşamalı olarak artırılmalıdır. Monoterapide hipoglisemi yapmaz.

Tiazolidinedionlar (TZD)

1997 yılında peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR- γ) agonistleri diyabette kullanılabileceği ön görülmüştür. Bu ilaçlar nükleer PPAR- γ stimüle ederek gen transkripsiyonunu artırır ve insülin duyarlılığını artırır. Troglitazon 2000 yılında hepatotoksik etkisi ortaya çıkmış ve piyasadan çekilmiştir. Günümüzde MI ve kardiyovasküler olayları arttırdığı ortaya çıkmıştır (151). PPAR- γ üzerindeki etkilerini yağ dokusunda gösterirler. Daha az oranda kas dokusu ve karaciğer dokusunda etkilerini gösterirler. Etkileri için insüline ihtiyaç vardır. Aynı zamanda yağ dokusundan tümör nekroz faktörü alfa (*TNF* - α) salınımını azaltırlar. Rosiglitazon ve pioglitazon oral alındıktan sonra hızlı absorbe olurlar ve pik plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşırlar. Her ikisi de başlıca karaciğerde metabolize olur. Rosiglitazon idrarla, pioglitazon safra ile atılır. Her iki ilaç sırasıyla CYP 2C8 ve CYP 3A4 tarafından metabolize edilir, majör ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Hem obez hem de obez olmayanlarda diğer ilaçlarla yeterince metabolik kontrol sağlanamadığı durumlarda kullanılabilir. Metformin ve sülfonilüreler ile birlikte kullanılabilir. İnsülin ile birlikte kullanıldıklarında adipogenezis ve sıvı retansiyonu artar. Karaciğer hastalıklarında kullanılmazlar, hepatotoksisiteyi artırır. Hepatik

glukoz çıkışını azaltarak hipoglisemiye eğere edebilirler. Pioglitazon major kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu etkileri glukoz regölasyonunun ötesinde pleotropik etkisine bağlanmaktadır. Artmış koroner rezerv, azalmış intima media kalınlığı ve endotel fonksiyonlarını düzeltmiştir (152). Amerika Kalp Cemiyeti (NYHA) klass III ve IV kalp yetmezliğinde kilo artışı ve sıvı retansiyonu nedeni ile önermemektedir. Sıvı retansiyonu vasküler permeabilite artışı, azalmış üriner sodyum ekskresyonu, sempatik tonus artışı ve intersitisyel transportu değıştirmesine bağlıdır. Kardiyak risk faktörleri varsa düşük dozla başlanmalıdır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Düşük formasyonlu osteoporoza yol açabilirler. 2006 yılında üst ve alt ekstremitelerin distal kısımlarında bu riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir (153). Osteoblastlarda farklılaşmayı bozduğu, kortikal kemik üzerinde rezorbsiyona yol açmadan negatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Rosiglitazon kemik iliğinde artmış yağlanma ve kemik kaybına yol açar. PPAR- γ kök hücrelerin osteoblastlardan ziyade yağ hücrelerine dönüşümüne yol açar (154). TZD'ların neden olduğu kemik kaybının tedavisi ile ilgili bir çalışma yoktur. Kemik formasyon yetenekleri kısıtlı olan parathormon analogu, stronsiyum ralenat kullanılmaktadır. HbA1c'yi %0.5-1.5 oranında azaltırlar. Yan etkileri kilo artışı (6-12 ayda 1- 4 kilo), ödem, kalp yetmezliği, karaciğer toksisitesi ve anemidir (hemodilüsyon). Hipoglisemi yapmazlar.

2.12.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz ilk tanımlanan glikozidaz inhibitörü olup 1990 yılından beri diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal yan etkileri dışında güvenilir ilaçlardır. İntestinal villüslarda enterositlerin fırçamsı kenarında glikozidaz enzimini inhibe ederler. Disakkarit ve oligosakkaritlerin parçalanmasını engelleyerek intestinal karbonhidrat absorpsiyonunu engeller. Postprandiyal glukozu azaltır, aynı zamanda insülini de azaltır. %2'den daha az oranda absorbe olur. İntestinal amilazlar ve bakteriler tarafından parçalanır. Yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması gerekir. Diyabetin oluşmasını ve BAG progresyonunu engeller (155). OAD ajanlarla kombine edilebilir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmazlar. Postprandiyal glukozu 1-4 mmol/l ve HbA1c'yi %0.5-1.0 azaltır. Yan etkileri flatulans, abdominal rahatsızlık ve diyaredir. Hipoglisemi sadece sülfonilüre veya insülin ile beraber kullanıldığında oluşabilir.

2.12.4. İnsülinomimetik ilaçlar

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

1-İnkretin mimetikler

İnkretin etki, oral olarak verilen glukozun aynı miktarda intravenöz olarak verilmesine göre insülin cevabını daha fazla artırmasıdır. İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. Gastrik inhibitör polipeptit veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon like polipeptid-1 (GLP-1) iki temel inkretin hormondur.

Son yıllarda diyabet tedavisinde yer edinen inkretinmimetikler:

A-Endojen inkretin GLP-1 etkisini taklit eden bileşikler:

GLP-1 önemli bir inkretin olup 1985 yılında izole edilmiştir. İnkretin terimi ilk kez 1932 yılında La Barre tarafından besin alımını ile barsaktan salınıp insülin sekresyonuna yol açan hormonlar olarak tanımlanmış (156). Diğer bir inkretin ise GIP'tir (157). Her iki inkretin de glukoz bağımlı insülin salınımını artırır, hücre proliferasyonu, neogenesis ve apoptozis ile hücre kitlesini artırır. Ayrıca GLP-1 gastrik boşalımı geciktirir, glukagon sekresyonunu ve iştahı azaltır. Tip 2 DM hastalarda nispeten GIP direnci varken glukagon-like peptide 1 reseptör agonistine (GLP-1R) karşı direnç yoktur (158).

GLP-1 sistemik glukoz homeostazında önemli rol oynayan insülin sekresyonunu arttırırlar (159). Aynı zamanda insülin gen ekspresyonunu indükleyerek insülin sentezini arttırır (160). GLP-1R pankreas alfa, beta ve delta hücrelerinden salınır (158). Glukagonun GLP-1 tarafından inhibe edilmesi direk ve indirek olarak somatostatin salınımına bağlıdır (161). Yapılan glukoz bağımlı inhibisyon fonksiyon çalışmalarında, GLP-1 hipoglisemi ile indüklenen glukagon sekresyonunu inhibe etmez (162). Ayrıca GLP-1 hepatik glukoz alımı, üretimi, glukojen sentezi, glukoz oksidasyonu ve utilizasyonu üzerinde pozitif etkilidir (163). GLP-1 pankreas beta hücre proliferasyonunu, neogenezisini arttırarak ve apoptozis inhibisyonu ile beta hücre kitlesini arttırır bunu da caspase-3 down-regülasyonu, Bcl-2 (antiapoptotic protein) up-regülasyonu ile yapar (158). Aynı zamanda iştahı azaltır

ve gastrik boşalmayı geciktirir. Bu fonksiyonları vagal sinir sistemi ile ilişkili olabilir. Tüm bu etkileri nedeni ile diyabet tedavisinde kullanılmaktadır.

İnsanlarda 1992 yılında diyabetli hastalarda intravenöz verildikten sonra postprandiyal glukozu azaltmış ve insülin ihtiyacını azaltmıştır (163). Daha sonraki dönemlerde diyabetik hastalarda intravenöz veya subkütan verilerek kan glukozu düşürülmeye çalışılmıştır. 6 haftalık bir süre subkütan pompa ile devamlı infüzyon şeklinde verilmiş. Açlık plazma glukozunu 4.3 mmol/L düzeyine düşürmüş, HbA1c'yi %1.3 azaltmış, insülin salgılama kapasitesini belirgin oranda arttırmıştır (161). GLP-1 kısa yarı ömrü ve renal klirensinin hızlı olması nedeni ile tedavide kullanılmak üzere uzun etkili analogları geliştirilmiştir.

Liraglutide: GLP-1 analogudur. Yarı ömrü 11-15 saattir ve günde tek doz subkutan kullanılır. Beta-hücrelerinin hiperglisemiye yanıtını artırır, insülin sekresyonunu artırır ve glukagon salınımını azaltır. Aynı zamanda açlık ve tokluk glukozunu azaltır. HbA1c'yi %1-1.7 oranında düşürür (163). En sık yan etkisi bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. Hayvanlarda tiroid C hücre hiperplazisi yaptığı yönünde veri vardır fakat bu bulgu insanda gösterilmemiştir. Beta-hücre apoptozisini engeller dolayısıyla hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetiklerde beta-hücre rezervini korur (163).

Exendin-4 (Ex-4): Yarı ömrü 2-4 saattir. Günde iki ya da üç kez kullanılabilir. Beta hücre kitlesini korur. Sülfonilüre ve/veya metformin ile birlikte ve aynı zamanda monoterapide HbA1c'yi azaltmıştır. Prediyabetik dönemde diyabetin oluşmasını engellemek amacıyla da kullanılabilir. Hayvan deneylerinde diyabet oluşumunu geciktirmiştir (163).

Exenatide (AC2993): GLP-1 reseptör agonistidir. Tip 2 diyabetiklerde açlık ve tokluk glukozunu azaltmıştır. Günde iki kez subkütan olarak kullanılır. Metformin, sülfonilüre ile kombine edilebilir. HbA1c ve açlık glukozunu belirgin oranda düşürür. Hastalarda önemli oranda kilo kaybına yol açar (164). Yan etkileri arasında en sık bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler bulunmaktadır. Bu yan etkiler hastaların %3'ünde gelişir. Özellikle tedavinin ilk haftasında görülür ve daha sonraki dönemde azalır. Kardiyovasküler, renal, hepatik ve şiddetli hipoglisemi yan etkisi yoktur. Hastaların %19-22'sinde ilaca karşı antikor gelişir ama glisemik kontrolü ekilemez (163). Uzun salınımlı ve haftada bir kez yapılan formu açlık glukozunu ve

HbA1c'yi günde iki doza göre daha iyi düşürmüştür. Geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda önerilmemektedir.

CJC1131: Yarı ömrü 10-15 gündür. İnsülin sekresyonunu ve sentezini artırır, gıda alımını azaltır, adacık hücre neogenezisini artırır. Açlık ve tokluk glukozunu ve kilo alımını azaltmıştır. Haftada bir kez uygulanır.

B- Endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkımını önleyen dipeptidil peptidaz IV (DPP-4) inhibitörleri:

GLP-1 dışardan verildiğinde DPP-4 proteaz nedeni ile yarı ömrü 2 dk'dan kısadır (165). DPP-4 inhibitörleri inkretin hormonların hızla azalmasını engelleyerek glisemik kontrolü sağlar. Böylece postprandiyal intakt GLP-1'i artırır, karaciğerden glukoz üretimini azaltır, glukagon salınımını azaltır, insülin üretimini artırır.

DPP-4 inhibisyonu yaşla, cinsiyetle ve VKİ ile değişmez (166). Doz arttıkça DPP-4 %90'dan fazla inhibe edilir. GLP-1'nin inaktive edilmesinde önemlidir. Çalışmalarda vildagliptin ve sitagliptinin bazal ve yemek sonrası GLP-1'i arttırdıkları gösterilmiştir (167). DPP-4 inhibisyonu Tip 2 DM hastalarında glukagon seviyesini azaltmıştır (167). Hem insülin sekresyonunu ve hem de duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. İnsülin salgılama özellikleri beta hücre fonksiyonlarını geliştirdiklerini göstermiştir. Monoterapi çalışmalarında vildagliptin ve sitagliptin hipoglisemi açısından plasebo ile aynı bulunmuştur. DPP-4 kilo üzerinde genelde nötral etkilidir (168).

Yan etki olarak GLP-1 ile ilişkili olarak gastrik boşalmada gecikme, bulantı ve kusma yaparlar. Vildagliptin soğuk algınlığı benzeri semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi yapar. Sitagliptin grip benzeri semptomlar, boğaz ağrısı, diyare, üst solunum yolu enfeksiyonu, eklem ağrısı, idrar yolu enfeksiyonuna yol açar. DPP-4 inhibitörleri büyüme hormonu salgılatıcı hormon, nöropeptid Y, substans P, çok sayıda kemokinlerin etkilerini arttırırlar. Bu nedenle nörojenik inflamasyona (substans P, nöropeptid Y), kan basıncı artışına (nöropeptid Y), jeneralize inflamasyona ve allerjik reaksiyonlar (kemokinler)'a yol açtıkları söylenmektedir. Ama yapılan preklinik hayvan ve insan deneylerinde bu etki daha gösterilememiştir.

Vildagliptin: Hidroliz ile metabolize edilir, cinsiyet veya VKİ vildagliptin farmakokinetiğini veya DPP-4 inhibisyonunu etkilememiştir. Yaşlı hastalarda her hangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (169). Vildagliptin ve sitagliptin hızla

absorbe olurlar ve yaklaşık olarak %80-85'lik biyoyararlanımları vardır, günde bir kez kullanılırlar. Vildagliptin beta-hücre duyarlılığını artırarak açlık ve postprandiyal glukozu düşürür (170).

Vildagliptin glukagon salınımını azaltır (171). Vildagliptin ile postprandiyal trigliseritten zengin lipoproteinlerde anlamlı bir azalma olmuş, HbA1c'de aynı şekilde azalma gösterilmiştir

Sitagliptin: Yaş, cinsiyet veya obezite için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Bununla birlikte sitagliptin esas olarak böbrek tarafından elimine edilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Saxagliptin: Saxagliptin 10 mg dozla günde tek doz kullanıldığında HbA1c'de anlamlı düşme sağlamıştır. Saxagliptin ile kombine tedavisi konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Alogliptin ve Linagliptin: Çalışmaları halen devam etmektedir.

2- Amilin analogları

İnsan amilini 37 amino asit glukoregülatör peptitten oluşmuş olup pankreatik beta-hücrelerinden insülinle birlikte salınır. Pramlintid amilinin sentetik bir analogu olup gastrik boşalmayı geciktirir ve iştahı azaltır. Postprandiyal glukoz düzeyini azaltır. Yemekten çok kısa bir süre önce subkutan yapılır. Ortalama yarı ömrü 50 dakikadır. Renal yolla metabolize edilir. Hipoglisemi yapmaz (172).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve rutin takipleri 3 aylık aralıklarla yapılan, en az 6 aylık diyabet tanısı olan 500 diyabetik hastanın muayene, laboratuvar, tedavi bilgilerinin yazıldığı dosyalar Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, boy, kilo, VKİ (vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m^2)), diyabet tipleri, diyabet süreleri, antidiyabetik tedavi şekilleri (üç grup şeklinde sorgulandı;

1- Sadece oral antidiyabetik ilaç tedavisi alanlar

2- Sadece insülin tedavisi alanlar

3- OAD ile beraber insülin tedavisi alanlar), hangi grup oral antidiyabetik ilaç aldıkları, kullanılan insülin şekilleri (beş grup şeklinde sorgulandı;

1- Bazal insülin ve OAD tedavisi alanlar

2- İkili insülin ve OAD tedavisi alanlar

3- Yoğun insülin ve OAD tedavisi alanlar

4- İkili insülin tedavisi alanlar

5- Yoğun insülin tedavisi alanlar,

ilaç yan etkileri (hipoglisemik koma ile acil servise başvuru, gece hipoglisemisi, günlük hafif hipoglisemi, bulantı-kusma-gaz, ishal, baş dönmesi-vertigo-çarpıntı, kilo alma, bacak ödemi) sorgulandı, anamnez-fizik muayene-laboratuvarla saptanan ve/veya tanısı konulan diyabetin mikrovasküler;

1- Nefropati (normoalbuminüri; idrar albümin/kreatin oranı $<30\text{mg/gün}$, mikroalbuminüri; idrar albümin/kreatin oranı $30\text{--}300\text{ mg/gün}$, makroalbuminüri; idrar albümin/kreatin oranı $>300\text{ mg/gün}$, kronik böbrek yetmezliği; kreatin $>1,5\text{ mg/dl}$),

2- Retinopati (nonproliferatif; background-preproliferatif ve proliferatif retinal değişiklikleri olan hastalar retinopatisi var şeklinde değerlendirildi),

3- Nöropati (nöropati hastanın klinik bulguları ve şikayetlerine göre duyuşal ve ağrılı olarak değerlendirildi)

ve makrovasküler (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik ayak, serebrovasküler hastalık (SVH) varlığı) komplikasyonları, diyabet dışındaki ek hastalıkları (aterosklerotik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği,

konjestif kalp yetmezliği (KKY), HT, HL, hipo-hipertroidi) kaydedildi. Ayrıca hastaların bu muayenelerinin yapıldığı gündeki AKŞ, TKŞ, HbA1c, kreatin, TSH, albümin/kreatin oranı ya da 24 saatlik idrarda proteinüri, elektrolitler (Na, K), ürik asit ve lipid parametreleri kaydedildi.

Serum glukoz düzeyleri; hegzokinaz enzimatik referans yöntemi, HbA1c; immünotürbidimetrik inhibisyon yöntemi ile fotometrik olarak, total kolesterol (Total-K)-trigliserid (TG)-HDL; enzimatik kolorimetrik yöntemle, albümin; immünotürbidimetrik yöntemle, kreatinin; deproteinizasyon olmadan tamponlu kinetik Jaffe reaksiyonu ile, sodyum-potasyum düzeyleri; İyon-Seçici Elektrod (İSE) yöntemi ile, üre; üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik enzimatik test yöntemi ile Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazında ölçüldü. BUN (kan üre azotu) ölçülen üre miktarının 2,14 e bölünmesi ile, LDL friedewald formülü ile hesaplandı. Albümin/kreatinin oranı; (albümin/kreatinin)x100 formülüne göre hesaplanarak mg/gün olarak verildi. TSH düzeyleri IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics inc. Flanders NJ. 07836 USA) cihazında Chemiluminescent immünokimyasal yöntem ile ölçüldü.

3. 1. İstatistiksel Analiz

Tüm değerlerde ortalama ve standart sapma değeri verilmiştir. Demografik ve klinik değerlerin karşılaştırılmasında SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences software, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. İki grup karşılaştırılmasında bağımsız student t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında one-way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanıldı. Farklı gruplar post hoc Tukey testi ile incelenmiştir. Kategorisel veriler Likelihood ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler multiple lineer regresyon analizi ile bakıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışma Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran toplam 500 diyabetik olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 302'si kadın (%60,4); 198'i erkek (%39,6), yaş ortalamaları $56,61 \pm 11,88$ yıl, VKİ ortalamaları $31,72 \pm 6,98$ kg/m² idi. Olguların 14'ü Tip 1 DM (%2,8), 484'ü Tip 2 DM (%97,2) idi. Ortalama diyabet süreleri $97,91 \pm 87,7$ ay olarak saptandı. Ayrıca 265'i (%53,5) sadece OAD tedavisi, 99'u (%20) sadece insülin tedavisi ve 131'i (%26,5) insülin ile beraber OAD tedavisi almaktaydı. Ortalama HbA1c düzeyleri $8,15 \pm 2,04$ olarak tespit edildi. Hedef HbA1c %7'nin altı olarak kabul edildi ve buna göre hastaların 157'si (%32) hedef değerdeydi (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve diyabet özellikleri

		Bulgular
Cinsiyet (n, %)	Kadın	302 (60,4)
	Erkek	198 (39,6)
Yaş (yıl)		$56,61 \pm 11,88$
VKİ (kg/m ²)		$31,72 \pm 6,98$
Diyabet tipi	Tip1 (n, %)	14 (2,8)
	Tip2 (n, %)	484 (97,2)
Diyabet Süresi (ay)		$97,91 \pm 87,7$
HbA1c (%)		$8,15 \pm 2,04$
Antidiyabetik tedavi şekli	OAD (n, %)	265 (53,5)
	İnsülin (n, %)	99 (20)
	İnsülin+OAD (n, %)	131 (26,5)
Diyabet kontrol durumu (n,%)	HbA1c<7	157 (32)
	HbA1c≥7	334 (68)

Çalışmaya alınan olgularda makrovasküler komplikasyon olarak aterosklerotik kalp hastalığı kaydedildi ve olguların 117'sinde (%23,4) mevcuttu. Eşlik eden hastalıklardan HT ve HL daha fazlaydı, sırasıyla HT 354 (%70,8) olguda, HL 349 (%69,8) olguda tespit edildi. Eşlik eden diğer hastalıklar Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Çalışmaya alınan hastalarda görülen makrovasküler komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar

	Bulgular
SDBY (n, %)	26 (5,2)
HT (n, %)	354 (70,8)
Hiperlipidemi (n, %)	349 (69,8)
KAH (n, %)	117 (23,4)
KKY (n, %)	48 (9,6)
Hipotiroidi (n, %)	51 (10,2)
Hipertiroidi (n, %)	47 (9,4)

Çalışmaya alınan toplam 500 hastanın %31,8’inde retinopati, %50,4’ünde nöropati, %56,4’ünde nefropati saptandı. Mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati daha fazlaydı ve 133 hastada mikroalbüminüri, 34 hastada makroalbüminüri, 15 hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) saptandı. Mikrovasküler komplikasyonlar Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Çalışmaya alınan hastalarda görülen mikrovasküler komplikasyonlar

		Bulgular
Nefropati (n, %)	Mikroalbüminüri	133 (26,9)
	Makroalbüminüri	34 (6,9)
	SDBY	15 (3)
Retinopati (n, %)	Nonproliferatif	139 (27,9)
	Proliferatif	20 (4)
Nöropati (n, %)	Duyusal	244 (48,9)
	Ağrılı	8 (1,6)

Çalışmaya alınan hastalarda Tablo17’de gösterilen ilaç yan etkileri sorgulandı. En fazla görülen ilaç yan etkileri sırasıyla; bulantı–kusma (%10), günlük hafif hipoglisemi (%9,2) ve kilo alma (%9) olarak saptandı. Sorgulanan diğer ilaç yan etkileri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Çalışmaya alınan hastalarda görülen ilaç yan etkileri

	Bulgular
Hipoglisemik koma (n, %)	2 (0,4)
Gece hipoglisemik atak (n, %)	8 (1,6)
Günlük hafif hipoglisemi (n, %)	46 (9,2)
Bulantı-kusma (n, %)	50 (10)
İshal (n, %)	4 (0,8)
Kilo alma (n, %)	45 (9)
Bacak ödemi (n, %)	18 (3,6)
Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı (n, %)	36 (7,2)

Çalışmaya alınan hastaların biyokimya tetkiklerinde, AKŞ $173,46 \pm 72,93$ mg/dl, TKŞ $254,49 \pm 107,38$ mg/dl, HbA1c $8,15 \pm 2,0$ olarak saptandı ve sonuçlar hedef değerlerin üzerindeydi. İdrar albümin atılımı (albümin/kreatin) $113,97 \pm 282,05$, total kolesterol $189,71 \pm 71,46$ mg/dl, HDL-K $41,97 \pm 11,52$ mg/dl, LDL-K $113,10 \pm 38,21$ mg/dl, trigliserid $166,75 \pm 90,59$ mg/dl olarak bulundu. Hastaların biyokimya tetkikleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

	Bulgular
AKŞ (mg/dl)	$173,46 \pm 72,93$
TKŞ (mg/dl)	$254,49 \pm 107,38$
HbA1c (%)	$8,15 \pm 2,04$
Kreatin (mg/dl)	$0,87 \pm 0,50$
BUN (mg/dl)	$16,90 \pm 8,66$
Total Kolesterol (mg/dl)	$189,71 \pm 71,46$
HDL-K (mg/dl)	$41,97 \pm 11,52$
LDL-K (mg/dl)	$113,10 \pm 38,21$
Trigliserid (mg/dl)	$166,75 \pm 90,59$
İdrar Albümin Atılımı (albümin/kreatin) (mg/gün)	$113,97 \pm 282,05$
TSH (uIU/ml)	$2,32 \pm 9,41$
Sodyum (mEq/lt)	$137,17 \pm 6,54$
Potasyum (mEq/lt)	$4,34 \pm 0,46$

Çalışmaya alınan hastalar glisemik kontrollerine göre $HbA1c < 7$ ve $HbA1c \geq 7$ olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Grupların özellikleri Tablo 19-24’te gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yarıdan fazlasının glisemik kontrolü iyi değildi; $n=334$ (%68,1). Glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerine göre sosyodemografik özellikleri

		HbA1c≥7	HbA1c<7	P
Cinsiyet (n, %)	Kadın	202 (60,5)	99 (63,1)	0,587
	Erkek	132 (39,5)	58 (36,9)	
Yaş (yıl)		56,50±11,96	56,64±11,85	0,903
VKİ (kg/m ²)		31,25±6,94	32,60±6,90	0,100

Glisemik kontrolü kötü olan hastaların %96,1'i (n=319) Tip 2 diyabet, %3,9'u (n=13) Tip 1 diyabet idi. İki grup arasında diyabet süresi açısından ve antidiyabetik tedavi şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001). Glisemik kontrolün iyi olduğu grupta diyabet süresi ortalama 76,77±80,34 ay olarak saptandı. Glisemik kontrolü iyi olan gruptaki hastaların %73,9'unun (n=116) OAD tedavisi, glisemik kontrolü kötü olan gruptaki hastaların %55,7'sinin (n=186) insülin-OAD tedavisi aldığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerine göre diyabet özellikleri

		HbA1c≥7		HbA1c<7		P
		n	%	n	%	
Diyabet Süresi (ay)		107,38±88,65		76,77±80,34		<0,001
Diyabet tipi	Tip1	13	3,9	1	0,6	0,022
	Tip2	319	96,1	156	99,4	
Antidiyabetik tedavi şekli	OAD	148	44,3	116	73,9	<0,001
	İnsülin+OAD	186	55,7	41	26,1	

Glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında makrovasküler komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Ancak glisemik kontrolün kötü olduğu grupta HT, HL, aterosklerotik kalp hastalığı, KKY daha fazlaydı, sırasıyla HT 235 (%70,4) olguda, HL 232 (%69,5), KAH 82 (%24,6), KKY 32 (%9,6) olguda tespit edildi (Tablo 21).

Tablo 21. Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre makrovasküler komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar

	HbA1c $\geq$ 7		HbA1c<7		P
	n	%	n	%	
SDBY	20	6	5	3,2	0,168
HT	235	70,4	111	70,7	0,938
Hiperlipidemi	232	69,5	110	70,1	0,892
KAH	82	24,6	33	21,0	0,386
KKY	32	9,6	16	10,2	0,832
Hipotiroidi	32	9,6	19	12,1	0,399
Hipertiroidi	33	9,9	12	7,7	0,428

Glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati ve retinopati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$), glisemik kontrolü kötü olan grupta nefropati ve retinopati daha fazla tespit edildi, nöropati açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 22)

Tablo 22. Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre mikrovasküler komplikasyonlar

		HbA1c $\geq$ 7		HbA1c<7		P
		n	%	n	%	
Nefropati	Mikroalbüminüri	93	28,2	38	24,4	0,004
	Makroalbüminüri	30	9,1	4	2,6	
	SDBY	12	3,6	2	1,3	
Retinopati	Nonproliferatif	108	32,3	29	18,6	0,001
	Proliferatif	16	4,8	4	2,6	
Nöropati	Duyusal	174	52,1	68	43,6	0,212
	Ağrılı	5	1,5	3	1,9	

Glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında ilaç yan etkileri açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 23)

Tablo 23. Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre ilaç yan etkileri

	HbA1c≥7		HbA1c<7		P
	n	%	n	%	
Hipoglisemik koma	1	0,3	1	0,6	0,595
Gece hipoglisemik atak	4	1,2	4	2,5	0,287
Günlük hafif hipoglisemi	28	8,4	17	10,8	0,387
Bulantı-kusma	32	9,6	18	11,5	0,523
İshal	4	1,2	0	0	0,078
Kilo alma	32	9,6	17	7,6	0,478
Bacak ödemi	12	3,6	6	3,8	0,905
Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı	24	7,2	12	7,6	0,856

Glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında biyokimya tetkiklerinden; AKŞ, TKŞ, total kolesterol, trigliserid ve diyabetik nefropatinin karakteristik özelliği olan ve kardiyovasküler mortalitede artışa neden olan idrarda albümin atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Sırasıyla laboratuvar ortalamaları; AKŞ $125,64\pm40,76$ & $196,33\pm77,24$ mg/dl, TKŞ $181,45\pm64,59$ & $288,82\pm106,38$ mg/dl, idrar albümin atılımı (albümin/kreatin) $46,19\pm109,56$ & $145,47\pm329,72$, trigliserid $143,73\pm62,62$ & $178,42\pm99,70$ mg/dl olarak bulundu. Grupların biyokimya tetkikleri Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Çalışmaya alınan hastalarda HbA1c değerine göre laboratuvar bulguları

	HbA1c≥7	HbA1c<7	P
AKŞ (mg/dl)	$196,33\pm77,24$	$125,64\pm40,76$	$<0,001$
TKŞ (mg/dl)	$288,82\pm106,38$	$181,45\pm64,59$	$<0,001$
Kreatinin (mg/dl)	$0,86\pm0,42$	$0,87\pm0,6$	0,798
BUN (mg/dl)	$16,51\pm7,79$	$17,22\pm9,11$	0,372
Total Kolesterol (mg/dl)	$194,04\pm79,90$	$181,57\pm48,43$	0,033
HDL-K (mg/dl)	$41,50\pm11,63$	$43,06\pm11,33$	0,165
LDL-K (mg/dl)	$114,88\pm37,98$	$110,01\pm38,15$	0,188
Trigliserid (mg/dl)	$178,42\pm99,70$	$143,73\pm62,62$	$<0,001$
İdrar Albümin Atılımı (albümin/kreatin) (mg/gün)	$145,47\pm329,72$	$46,19\pm109,56$	$<0,001$
TSH (uIU/ml)	$2,78\pm11,69$	$1,54\pm1,53$	0,135
Sodyum (mEq/l)	$136,69\pm7,76$	$138,17\pm2,49$	0,021
Potasyum (mEq/l)	$4,33\pm0,46$	$4,36\pm0,45$	0,575

Çalışmaya alınan hastaların yarıdan fazlasının glisemik kontrolü hedef değerin üzerindeydi. Antidiyabetik tedavi şekillerine göre hastaların glisemik

kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). OAD ile tedavi edilen hastaların glisemik kontrolleri; insülin, insülin-OAD ile tedavi edilenlere göre daha iyiydi. OAD ile tedavi edilen hastaların ortalama HbA1c değeri $7,54\pm1,79$ iken, insülin ile tedavi edilen hastaların ortalama HbA1c değeri $8,6\pm2,07$, insülin-OAD ile tedavi edilen hastaların ortalama HbA1c değeri $8,9\pm2,09$ idi. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu ve ortalama HbA1c değerleri Tablo 25-26’da gösterilmiştir.

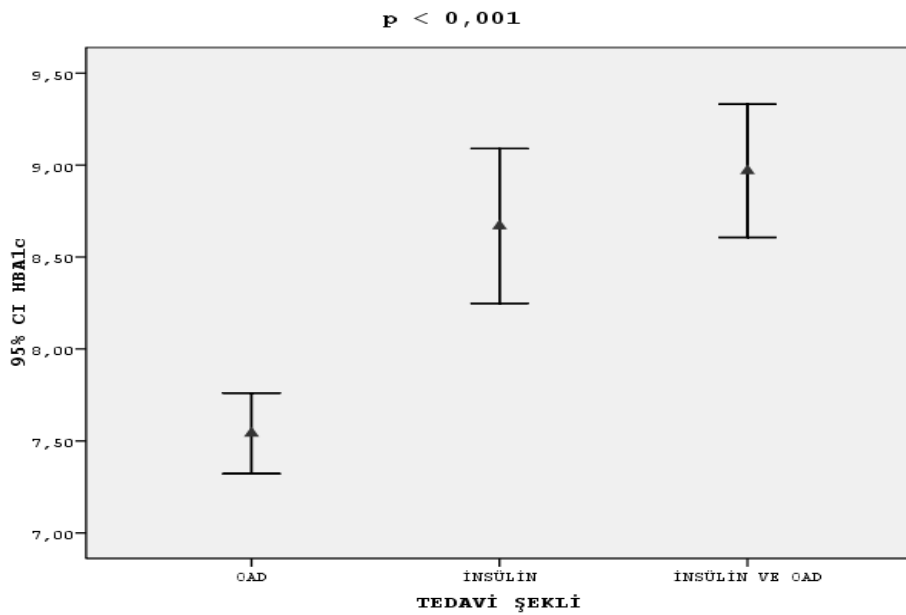
Tablo 25. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu

	OAD	İNSULIN	İNSULIN+ OAD	P
	n	n	n	
HbA1c<7	113	22	20	<0,001
HbA1c $\geq$ 7	146	74	111	

Tablo 26. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre HbA1c ortalamaları

	OAD	İNSULIN	İNSULIN+ OAD	P
HbA1c	$7,54\pm1,79$	$8,6\pm2,07$	$8,9\pm2,09$	<0,001

Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre HbA1c ortalamaları



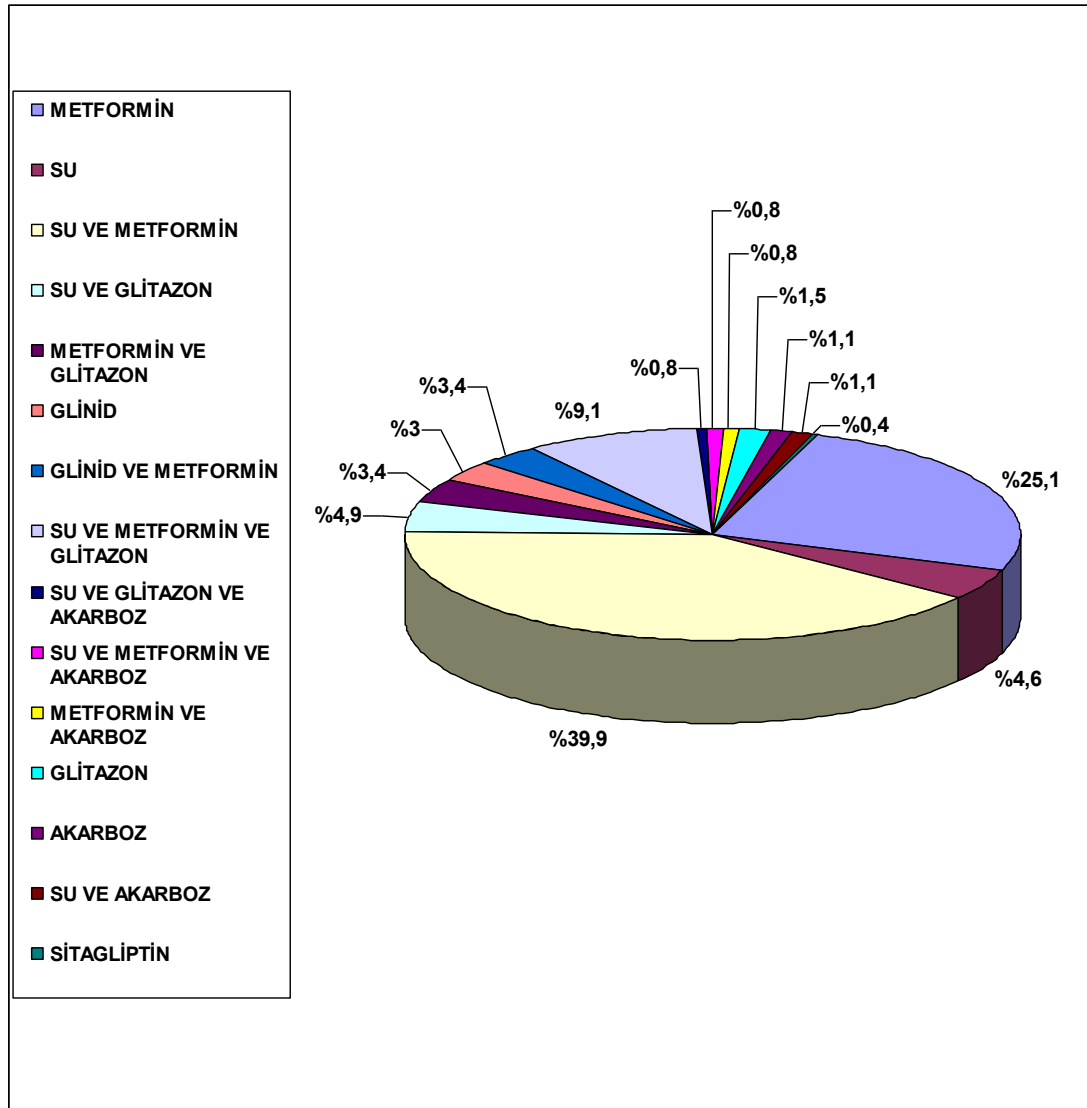
Çalışmaya alınan ve OAD ile tedavi edilen hastaların glisemik kontrolleri daha iyi iken, insülin, insülin ile birlikte OAD tedavisi alan hastaların yarıdan fazlasının glisemik kontrolleri hedef değerin üzerindeydi. Uygulanan insülin tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu Tablo 27’de gösterilmiştir. Bu gruptaki hastalardan; ikili insülin ile tedavi edilen hastalarda glisemik kontrol daha iyi iken, bazal insülin ve yoğun insülin tedavisi alan gruptaki hastaların tama yakınında glisemik kontrol hedef değerin üzerindeydi (p=0,018).

Tablo 27. Çalışmaya alınan hastaların insülin tedavi tiplerine göre diyabet kontrol durumu

	İkili İnsülin		Bazal İnsülin		Yoğun İnsülin		P
	n	%	n	%	n	%	
HbA1c<7	27	65,8	7	17,1	7	17,1	0,018
HbA1c≥7	98	53,2	18	9,7	68	36,9	

Çalışmaya alınan hastaların 265’i sadece OAD tedavisi almaktaydı ve bu hastaların büyük kısmı sulfonilüre-metformin (%39,9) ve metformin (%25,1) ile tedavi edilmişti. Şekil 2’de kullanılan oral antidiyabetik ilaçların oranları gösterilmiştir.

Şekil 2. Kullanılan oral antidiyabetik ilaçların oranları



SU: Sulfonilüre

Çalışmaya alınan ve OAD ile tedavi edilen hastalarda glisemik kontrol ile OAD tedavi şekilleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Çalışmaya alınan ve sadece OAD ile tedavi edilen 257 hasta mevcuttu. Bu hastaların 113'ünde (%44) HbA1c<7 tespit edildi. Hastaların 63'ü sadece metformin tedavisi almaktaydı ve %58,7'sinin ($n=37$) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 104'ü sulfonilüre-metformin tedavisi almaktaydı ve %32,7'sinin ($n=34$) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 11'i sadece sulfonilüre tedavisi almaktaydı ve %63,6'sının ($n=7$) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 13'ü sulfonilüre-glitzon tedavisi almaktaydı ve %53,8'inin ($n=7$) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 9'u metformin-glitzon

tedavisi almaktaydı ve %55,6'sının (n=5) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 8'i glinid tedavisi almaktaydı ve %6,5'inin (n=5) glisemik kontrolü hedef değerdeydi, 23'ü sulfonilüre-metformin-glitazon tedavisi almaktaydı ve %21,7'sinin (n=5) glisemik kontrolü hedef değerdeydi. Hasta sayıları az olan diğer OAD grupları değerlendirmeye alınmadığında en iyi glisemik kontrol sadece sulfonilüre tedavisi alanlarda saptanmıştır, sonra sırasıyla glinid, metformin, metformin-glitazon, sulfonilüre-glitazon tedavisi alanlarda saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol en fazla sulfonilüre-metformin-glitazon tedavisi alanlarda saptanmıştır. Çalışmaya alınan ve sadece OAD kullanan hastaların %35'i tekli, %54,4'ü ikili ve %10,5'i üçlü OAD tedavisi almaktaydı. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça glisemik kontrolün azaldığı saptanmıştır, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p=0,93). Çalışmaya alınan hastaların OAD tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu ve ortalama HbA1c değerleri Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Çalışmaya alınan hastaların OAD tedavi şekillerine göre glisemik kontrol durumu ve ortalama HbA1c değerleri

	HbA1c $\geq$ 7		HbA1c<7		Ortalama HbA1c
	n	%	n	%	
Met.	26	18,1	37	32,7	6,85 $\pm$ 1,05
SU	4	2,8	7	6,2	6,83 $\pm$ 1,48
SU+Met.	70	48,6	34	30,1	8,05 $\pm$ 2,10
SU+Gltz.	6	4,2	7	6,2	7,43 $\pm$ 1,34
Met.+Gltz.	4	2,8	5	4,4	7,64 $\pm$ 2,81
Gltz.	2	1,4	2	1,8	7,15 $\pm$ 1,27
Met.+Gln.	5	3,5	4	3,5	7,04 $\pm$ 0,86
Gln.	3	2,1	5	4,4	6,90 $\pm$ 2,04
SU+Met.+Gltz.	18	12,5	5	4,4	8,17 $\pm$ 1,59
SU+Gltz.+Akrbz.	0	0	2	1,8	5,70 $\pm$ 0,42
SU+Met.+Akrbz.	2	1,4	0	0	8,60 $\pm$ 0,70
Met.+Akrbz.	0	0	2	1,8	6,65 $\pm$ 0,35
SU+Akrbz.	3	2,1	0	0	8,26 $\pm$ 1,25
Akrbz.	0	0	3	2,7	6,13 $\pm$ 0,47
Stagliptin	1	0,7	0	0	8,4

Met: Metformin, SU: Sulfonilüre, Gltz: Glitazon, Gln: Glinid, Akrbz: Akarboz

Çalışmaya alınana hastaların %73,2'sinde (n=366) kronik komplikasyon mevcuttu. Kronik komplikasyon olarak; %23,4'ünde (n=116) aterosklerotik kalp hastalığı, %9,7'sinde (n=48) KKY, %37,1'inde (n=182) nefropati, %50,6'sında

(n=250) nöropati ve %31,9’unda (n=158) retinopati vardı. En fazla görülen kronik komplikasyon nöropatidir. Çalışmaya alınan hastalar komplikasyon durumlarına göre komplikasyon saptanan ve saptanmayan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Grupların özellikleri Tablo 29-30’da gösterilmiştir.

İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Komplikasyon saptanan grubun yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştı ($58,03\pm11,57$). İki grup arasında cinsiyet dağılımı, VKİ açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmadaki 14 Tip 1 DM hastanın %57,1’inde (n=8), 484 Tip 2 DM hastanın %73,8’inde (n=357) diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu. Komplikasyon saptanan hastaların %70,9’unda (n=257), komplikasyon saptanmayan hastaların %59,6’sında (n=77) $HbA1c\geq7$ saptandı. Glisemik kontrol komplikasyon saptanmayan grupta daha iyi tespit edildi, komplikasyon saptanmayan hastaların ortalama $HbA1c$ değeri $7,72\pm1,96$, komplikasyon saptanan hastaların ortalama $HbA1c$ değeri $8,3\pm2,05$ idi ($p<0,05$). İki grup arasında diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Komplikasyon saptanmayan grupta diyabet süresi daha kısaydı ve ortalama $59,36\pm55,90$ ay olarak saptandı. İki grup arasında HT ve HL açısından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Komplikasyon saptanan grupta HT ve HL daha fazlaydı; komplikasyon saptanan 366 hastanın %77,0’sinde (n=282) HT, %72,6’sında (n=266) HL mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında antidiyabetik tedavi şekilleri açısından anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). OAD tedavisi alan hastalarda komplikasyon daha az saptanmıştır (%63,4), oysa insülin, insülin-OAD tedavisi alan hastaların yaklaşık %85’inde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu (Tablo 29).

Tablo 29. Çalışmaya alınan hastaların komplikasyon durumuna göre sosyodemografik ve diyabet özellikleri

		KOMPLİKASYON OLAN		KOMPLİKASYON OLMAYAN		P
		n	%	n	%	
HbA1c (%)		8,3±2,05		7,72±1,96		0,005
Diyabet Süresi (ay)		111,92±92,90		59,36±55,90		<0,001
Yaş (yıl)		58,03±11,57		52,74±11,89		<0,001
VKİ (kg/m ²)		31,84±7,05		31,39±6,80		0,611
HT		282	79,7	72	20,3	<0,001
HL		266	76,2	83	23,8	0,022
Diyabet kontrol durumu	HbA1c<7	105	66,9	52	33,1	0,020
	HbA1c≥7	257	76,9	77	23,1	
Cinsiyet (n, %)	Kadın	226	74,8	76	25,2	0,310
	Erkek	140	70,7	58	29,3	
Diyabet tipi	Tip1	8	57,1	6	42,9	0,186
	Tip2	357	73,8	127	26,2	
Antidiyabetik tedavi şekli	OAD	168	63,4	97	36,6	<0,001
	İnsülin	84	84,8	15	15,2	
	İnsülin+OAD	112	85,5	19	14,5	

Komplikasyon saptanan ve saptanmaya iki grup arasında biyokimya tetkiklerinden; AKŞ, TKŞ, HbA1c ve idrarda albümin atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Sırasıyla laboratuvar ortalamaları; AKŞ 180,10±74,85 & 154,89±63,95 mg/dl, TKŞ 181,45±64,59 & 226,93±101,16 mg/dl, HbA1c %8,3±2,05 & 7,72±1,96, idrar albümin atılımı (albümin/kreatin) 140,71±313,28 & 18,47±41,94 olarak bulundu. Grupların biyokimya tetkikleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Çalışmaya alınan hastaların komplikasyon durumuna göre laboratuvar bulguları

	KOMPLİKASYON OLAN	KOMPLİKASYON OLMAYAN	P
AKŞ (mg/dl)	180,10±74,85	154,89±63,95	<0,001
TKŞ (mg/dl)	264,31±107,96	226,93±101,16	<0,001
HbA1c (%)	8,3±2,05	7,72±1,96	0,005
Kreatin (mg/dl)	0,90±0,57	0,78±0,18	0,001
BUN (mg/dl)	17,53±9,64	15,14±4,59	<0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	185,18±49,57	202,25±110,96	0,018
HDL-K (mg/dl)	41,84±11,92	42,32±10,36	0,682
LDL-K (mg/dl)	111,57±38,56	117,34±37,02	0,137
Trigliserid (mg/dl)	166,65±92,54	167,03±85,30	0,967
İdrar Albümin Atılımı (albümin/kreatin) (mg/gün)	140,71±313,28	18,47±41,94	<0,001
TSH (uIU/ml)	2,31±9,94	2,36±7,89	0,967
Sodyum (mEq/l)	136,96±7,44	137,76±2,79	0,231
Potasyum (mEq/l)	4,39±0,48	4,20±0,35	<0,001

Çalışmamızda diyabetin kronik komplikasyonları ile antidiyabetik tedavi şekilleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). OAD ile tedavi edilen 263 hastanın %24,7'sinde ($n=65$) nefropati; %22,4'ünde ($n=59$) mikroalbüminüri, %1,9'unda ($n=5$) makroalbüminüri, %0,4'ünde ($n=1$) SDBY, %20,1'inde ($n=53$) retinopati, %42,1'inde ($n=111$) nöropati, %14,3'ünde ($n=38$) aterosklerotik kalp hastalığı, %2,6'sında ($n=7$) KKY saptanmıştır. İnsülin ile tedavi edilen 99 hastanın %52,5'inde ($n=51$) nefropati; %24,7'sinde ($n=24$) mikroalbüminüri, %14,4'ünde ($n=14$) makroalbüminüri, %13,4'ünde ($n=13$) SDBY, %49,5'inde ($n=49$) retinopati, %58,5'inde ($n=56$) nöropati, %32,3'ünde ($n=32$) aterosklerotik kalp hastalığı, %18,2'sinde ($n=18$) KKY saptanmıştır. İnsülin-OAD ile tedavi edilen 131 hastanın %50,8'inde ($n=66$) nefropati; %38,5'inde ($n=50$) mikroalbüminüri, %11,5'inde ($n=15$) makroalbüminüri, %0,8'inde ($n=1$) SDBY, %42,7'sinde ($n=56$) retinopati, %63,4'ünde ($n=83$) nöropati, %35,1'inde ($n=46$) aterosklerotik kalp hastalığı, %17,6'sında ($n=23$) KKY saptanmıştır.

Her üç tedavi şeklinde en fazla görülen kronik komplikasyon birinci sırada nöropati, ikinci sırada nefropati idi. Nöropati insülin-OAD tedavisi alan hastalarda daha fazlayken, nefropati insülin tedavisi alan hastalarda daha fazlaydı. Çalışmaya

alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre diyabetin kronik komplikasyonların dağılımı Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi tiplerine göre diyabetin kronik komplikasyonların dağılımı

		OAD		İNSÜLİN		İNSÜLİN+OAD		P
		n	%	n	%	n	%	
KAH		38	14,3	32	32,3	46	35,1	<0,001
KKY		7	2,6	18	18,2	23	17,6	<0,001
Nefropati	Mikroalbüminüri	59	22,4	24	24,7	50	38,5	<0,001
	Makroalbüminüri	5	1,9	14	14,4	15	11,5	
	SDBY	1	0,4	13	13,4	1	0,8	
Retinopati	Nonproliferatif	51	19,3	44	44,4	43	32,8	<0,001
	Proliferatif	2	0,8	5	5,1	13	9,9	
Nöropati	Duyusal	109	41,3	53	53,5	80	61,1	0,001
	Ağrılı	2	0,8	3	3	3	2,3	

Çalışmamızda insülin ile tedavi edilen hastalarda diyabetin kronik komplikasyonları ile insülin tedavi şekilleri arasında sadece nefropati açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). İnsülin ve insülin ile beraber OAD tedavisi alan 230 hastadan 57’si ikili insülin, 70’i ikili insülin-OAD, 2’si bazal insülin, 24’ü bazal insülin-OAD, 47’si yoğun insülin ve 30’u yoğun insülin-OAD tedavisi almaktaydı. Hastaların %51,1’inde ($n=116$) nefropati; %32,6’sinde ($n=74$) mikroalbüminüri, %12,3’ünde ($n=28$) makroalbüminüri, %6,2’sinde ($n=14$) SDBY saptanmıştır. Bazal insülin tedavisi alan 2 hasta değerlendirmeye alınmadığında mikroalbüminüri ikili insülin-OAD tedavisi alan grupta, makroalbuminüri yoğun insülin tedavisi alan grupta, SDBY ikili insülin alan grupta daha fazla saptanmıştır. İnsülin tedavi şekillerine göre diyabetin diğer kronik komplikasyonların dağılımı Tablo 32’de gösterilmiştir.

Tablo 32. Çalışmaya alınan hastaların insülin tedavi şekillerine göre diyabetin kronik komplikasyonlarının durumu

		İkili İnsülin		Bazal İnsülin		Yoğun İnsülin		P
		n	%	n	%	n	%	
KAH		46	59,7	10	12,9	21	27,2	0,177
KKY		24	57,1	6	14,2	12	28,5	0,073
Nefropati	Mikroalbüminüri	46	62,1	9	12,1	19	25,6	<0,001
	Makroalbüminüri	10	35,7	1	3,5	17	60,7	
	SDBY	7	50	1	7,1	6	42,8	
Retinopati	Nonproliferatif	45	51,7	9	10,3	33	37,9	0,300
	Proliferatif	11	61,1	2	11,1	5	27,7	
Nöropati	Duyusal	75	56,3	13	9,7	45	33,8	0,180
	Ağrılı	2	33,3	1	16,6	3	50	

Hastalarda sorgulanan ilaç yan etkilerinden; hipoglisemik koma insülin tedavisi alan grupta; gece hipoglisemik atak-günlük hafif hipoglisemi-kilo alma insülin-OAD tedavisi alan grupta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Sorgulanan diğer ilaç yan etkilerinde, antidiyabetik tedavi şekline göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

OAD tedavisi alan grupta ilaç yan etkilerinden bulantı-kusma daha fazlayken, insülin tedavisi ve insülin-OAD tedavisi alan grupta günlük hafif hipoglisemi ve kilo alma daha fazlaydı. Antidiyabetik tedavi şekillerine göre ilaç yan etkileri Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. Çalışmaya alınan hastaların antidiyabetik tedavi şekillerine göre ilaç yan etkileri

	OAD		İNSULIN		İNSULIN+ OAD		P
	n (264)	%	n (99)	%	n (131)	%	
Hipoglisemik koma	0	0	2	2	0	0	0,040
Gece hipoglisemik atak	1	0,4	3	3	4	3	0,049
Günlük hafif hipoglisemi	9	3,4	15	15,2	22	16,8	<0,001
Bulantı-kusma	30	11,4	7	7,1	12	9,2	0,434
İshal	1	0,4	2	2	1	0,8	0,361
Kilo alma	15	5,7	12	12,1	17	13	0,025
Bacak ödemi	6	2,3	3	3	9	6,9	0,089
Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı	22	8,3	6	6,1	7	5,3	0,493

OAD ile tedavi edilen hastalarda ilaç yan etkilerinden bulantı–kusma en fazla görülen yan etkiydi, toplam 30 hastada görülmüştür, bunların %43,3’ü sulfonilüre-metformin, %20’si metformin kullanmaktaydı;

Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı OAD tedavisi alan grupta ikinci sıklıkta görülen yan etkiydi, toplam 22 hastada görülmüştür, bunların %54,5’i sulfonilüre-metformin, %22,7’si metformin kullanmaktaydı;

Hipoglisemik koma hastaların hiçbirinde görülmemiştir;

Gece hipoglisemik atak 1 hastada görülmüştür ve sulfonilüre-metformin tedavisi almaktaydı; Günlük hafif hipoglisemi 9 hastada görülmüştür, bunların %33,3’ü sulfonilüre-metformin, %22,2’si sulfonilüre kullanmaktaydı;

İshal 1 hastada görülmüştür ve sulfonilüre-metformin tedavisi almaktaydı;

Kilo alma 15 hastada görülmüştür, bunların %40’ı metformin, %33,3’ü sulfonilüre-metformin kullanmaktaydı;

Bacak ödemi 6 hastada görülmüştür, bunların %33,3’ü metformin-glitazon kullanmaktaydı.

Tablo 34’te çalışmaya alınan hastaların OAD tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 34. Çalışmaya alınan hastaların OAD tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı

	Met. n (66)	SU n (12)	SU + Met n (106)	SU + Gltz n (13)	Met. + Gltz n (9)	Gltz n (4)	Met.+ Gln n (9)	Gln. n (8)	SU+Met. + Gltz. n (24)	SU+Gltz +Akrbz. n (2)	SU+Met. +Akrbz. n (2)	Met.+ Akrbz. n (1)	SU + Akrbz. n (3)	Akrbz. n (3)	Sitagliptin n (1)
Hipoglisemik koma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gece hipoglisemik atak	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Günlük hafif hipoglisemi	1	2	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Bulantı- kusma	6	2	13	2	0	1	1	0	2	0	0	0	1	1	0
İshal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kilo alma	6	1	5	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Bacak ödemi	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Baş dönmesi- vertigo- çarpıntı	5	0	12	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0

Met: Metformin, SU: Sulfonilüre, Gltz: Glitazon, Gln: Glinid, Akrbz: Akarboz

Çalışmaya alınan hastaların 230'u insülin tedavisi almaktaydı. Bu hastaların %30,4'ü ikili insülin-OAD, %24,7'si ikili insülin, %20,4'ü yoğun insülin, %13,0'ü yoğun insülin-OAD, %10,4'ü bazal insülin-OAD, %0,8'i bazal insülin kullanmaktaydı.

İnsülin ile tedavi edilen hastalarda ilaç yan etkilerinden günlük hafif hipoglisemi en fazla görülen yan etkiydi, toplam 37 hastada görülmüştür, bunların %40,5'i ikili insülin-OAD, %27'si yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı;

Kilo alma insülin tedavisi alan grupta ikinci sıklıkta görülen yan etkiydi, toplam 28 hastada görülmüştür, bunların %35,7'si yoğun insülin , %28,6'sı yoğun insülin-OAD tedavisi kullanmaktaydı;

Bulantı-kusma 18 hastada görülmüştür, bunların %27,8'i ikili insülin-OAD ve yoğun insülin-OAD tedavisi kullanmaktaydı;

Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı 12 hastada görülmüştür, bunların %25,0'i yoğun insülin-OAD tedavisi kullanmaktaydı;

Bacak ödemi 11 hastada görülmüştür, bunların %36,4'ü ikili insülin tedavisi kullanmaktaydı;

Hipoglisemik koma 2 hastada görülmüştür ve bunlar ikili insülin tedavisi almaktaydı;

Gece hipoglisemik atak 7 hastada görülmüştür, bunların %57,1'i ikili insülin-OAD tedavisi kullanmaktaydı;

İshal 3 hastada görülmüştür, bunların %33,3'ü ikili insülin, ikili insülin-OAD, yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı.

Tablo 35'te çalışmaya alınan hastaların insülin tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 35. Çalışmaya alınan hastaların insülin tiplerine göre ilaç yan etkilerinin dağılımı

	İkili İnsülin		Bazal İnsülin		Yoğun İnsülin	
	n (127)	%	n (26)	%	n (77)	%
Hipoglisemik koma	2	100	0	-	0	-
Gece hipoglisemik atak	6	85,7	0	-	1	14,2
Günlük hafif hipoglisemi	22	59,4	0	-	15	40,5
Bulantı-kusma	8	44,4	0	-	10	55,5
İshal	2	66,6	0	-	1	33,3
Kilo alma	9	32,1	1	3,5	18	64,2
Bacak ödemi	7	63,6	0	-	4	36,3
Baş dönmesi-vertigo-çarpıntı	5	41,6	1	8,3	6	50

Çalışmaya alınan hastaların 99'u (%20) insülin tedavisi, 131'i (%26,5) insülin-OAD tedavisi, 264'ü (%53,4) OAD tedavisi almaktaydı. OAD ile tedavi edilen hastaların %57,5'inin (n=152) diyabet süresi beş yılın altında, insülin ile tedavi edilen hastaların %50,5'inin (n=50) diyabet süresi on yılın üzerinde, insülin-OAD ile tedavi edilen hastaların %61,8'inin (n=81) diyabet süresi on yılın üzerinde saptandı. İstatistiksel değerlendirmede hastalara uygulanan tedavi şekli ile diyabet süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). OAD ile tedavi edilen hastalarda ortalama diyabet süresi daha düşüktü. Çalışmaya alınan hastaların tedavi şekillerine göre ortalama diyabet süreleri Tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 36. Çalışmaya alınan hastaların tedavi şekillerine göre ortalama diyabet süreleri

	TEDAVİ ŞEKİLLERİ			P
	OAD	İnsülin	İnsülin+OAD	
Ortalama Diyabet Süresi	62,57±61,72	129,95±102,24	147,41±88,97	<0,001

Çalışmaya alınan hastalar diyabet sürelerine göre üç gruba ayrıldı:

Grup 1= Diyabet süresi< 60 ay (n=200)

Grup 2= Diyabet süresi=60-120 ay (n=112)

Grup 3= Diyabet süresi>120 ay (n=182)

Çalışmamızda üç grup arasında tedavi şekilleri açısından anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). Grup 1 ve grup 2'deki hastaların büyük kısmı OAD tedavisi almaktaydı, sırasıyla grup 1'in %76'sı (n=152) ve grup 2'nin %54,5'i (n=61) OAD tedavisi almaktaydı. Grup 3'teki hastaların %44,5'i (n=81) insülin-OAD tedavisi almaktaydı. Hastaların diyabet sürelerine göre tedavi şekilleri Tablo 37'de gösterilmiştir.

Tablo 37. Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre tedavi şekilleri

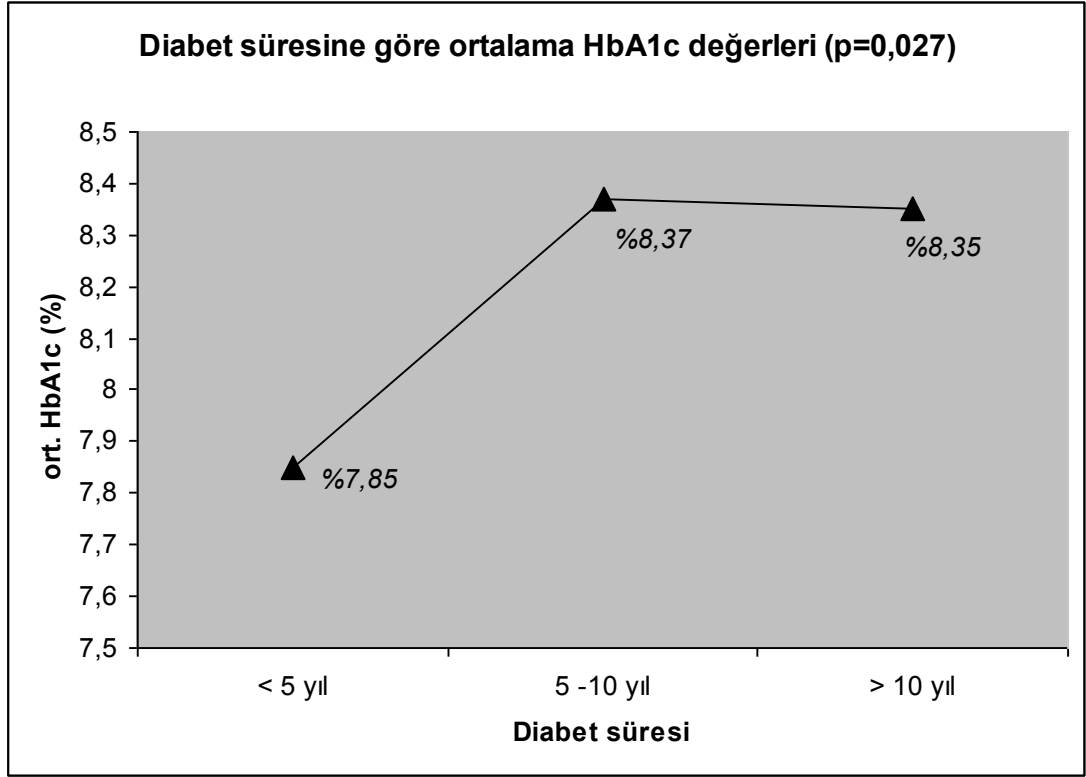
DİYABET SÜRESİ	TEDAVİ ŞEKİLLERİ			P
	OAD (%)	İnsülin (%)	İnsülin+OAD (%)	
Grup 1	76	14	10	<0,001
Grup 2	54,5	18,8	26,8	
Grup 3	28	27,5	44,5	

Üç grup arasında ortalama HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Diyabet süresi kısa olan hastalarda glisemik kontrol daha iyi saptandı (Tablo 38).

Tablo 38. Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre glisemik kontrol durumları

DİYABET SÜRESİ	Ortalama HbA1c	P
Grup 1	7,85±1,99	0,027
Grup 2	8,37±2,20	
Grup 3	8,35±1,96	

Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların diyabet sürelerine göre glisemik kontrol durumları



5. TARTIŞMA

Diyabete, kronik hastalıklar içerisinde sık rastlanmakta ve oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle erken dönemde teşhis ve tedavisi çok önemlidir. Teşhis ve tedavide gecikme olması durumunda hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü ve ekonomik kayıba sebep olmakta ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın ömrünü kısaltmaktadır. Diyabette temel hedef hastanın yaşam kalitesini yükselterek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir. Günümüzdeki kanıta dayalı tıp verilerinin ışığında diyabet tedavisi konusunda biraz daha başarılı bir çizgide olduğumuzu söyleyebiliriz. Diyabet tedavisinde başarılı olmak için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef popülasyonun tanınması klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi de önemlidir. Çalışmamızda, diyabetli bireylerde yaş, cinsiyet, diyabet tipi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, diyabetin komplikasyonları, glisemik kontrol oranları ve tedavi modalitelerinin etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar önümüzdeki yıllarda yapılacak hasta takiplerinin daha düzenli ve daha sistematik olması için bize yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda, Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran toplam 500 diyabetik hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %39,6'sı erkek, %60,4'ü kadın olup yaş ortalamaları 56 yıl ve VKİ ortalamaları 31 idi. Hastaların %2,8'i Tip 1, %97,2'si Tip 2 diyabetlidir. Tip 1 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri 9 yıl, Tip 2 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri ise 8 yıldır. Hastaların %20'si insülin, %26,5'i insülin ile beraber OAD, %53,5'i OAD ile tedavi edilmekteydiler. Hastalara uygulanan tedavi şekli ile diyabet süreleri arasında anlamlı bir ilişki vardı. OAD ile tedavi edilen hastalarda ortalama diyabet süresi daha düşüktü. Hastalık süresi arttıkça insülin kullanım oranları da artmaktadır. Diyabetin geç komplikasyonları araştırıldığında retinopati %31,9, nöropati %50,6, nefropati %37,1, aterosklerotik değişiklikler açısından HT %70,8, HL %69,8 oranlarında saptanmıştır. OAD tedavisi alan hastalarda komplikasyon daha az saptanmıştır (%63,4), oysa insülin ve insülin ile beraber OAD tedavisi alan hastaların yaklaşık %85'inde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu. Yaş ilerledikçe ve diyabet süresi uzadıkça komplikasyon oranı artmaktadır. Hastaların %68'inin metabolik kontrolü kötü, %32'sinin ise iyi

olarak değerlendirildi. HbA1c değerleri ortalaması 8 idi. Diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolü iyi olanların oranı azalmaktadır. İnsülin kullananların metabolik kontrolü diğer tedavi yöntemlerini kullananlara göre daha kötüdür.

Çapoğlu ve ark. 1990-1999 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören diyabetik hastaların demografik, klinik ve ekonomik özelliklerini belirlemek için yaptıkları çalışmada seçtikleri 724 hastanın 583'ü (%81,5) Tip 2 DM, 134'ü (%18,5) Tip 1 DM ve 7'si (%1,2) MODY idi. Tip 2 DM'li hastaların 337'si (%57,8) kadın, 246'sı (%42,2) erkek ve Tip 1 DM'li hastaların 76'sı (%57) erkek, 58'i (%43) kadındı. Tip 2 DM, Tip 1 DM ve MODY'li hastaların ortalama yaşları sırasıyla 56 ± 10 yıl, 17 ± 8 yıl, 24 ± 6 yıl olarak bulundu.

Mistik ve arkadaşları (2005) Afyon ilinde 2002 yılında 204 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada Tip 2 DM prevalansını %98,4 olarak bulmuştur. Hastaların 72'sini erkek (%35,3), 132'sini (%64,7) kadınlar oluşturmuştur. Bu hastaların ortalama diyabet süresi $6,92 \pm 5,60$ yıl olarak saptanmıştır (173).

Süle Konya ve çevresinde yaptığı çalışmada Tip 2 diyabet hastalarının yaş ortalamalarının kadınlarda $54,12 \pm 11,13$ yıl erkeklerde ise $56,05 \pm 11,16$ yıl olduğunu bildirmiştir (174).

Çalışmamızdaki 500 hastanın %2,8'i Tip 1 DM, %97,2'si Tip2 DM idi. Tip 1 DM'li hastalarının 10'u (%71,4) kadın, 4'ü (%28,6) erkek, yaş ortalamaları 25 yıl idi. VKİ ortalamaları 23 kg/m^2 ve ortalama diyabet süreleri 9,3 yıl idi. Tip 1 diyabet hastalarının diyabet süresi daha da uzun olabilirdi. Ama hastalığın çocuk yaşta görülmesi ve bundan dolayı takiplerinin değişik yerlerde yapılması buna yol açmış olabilir. Tip 1 DM'li vakalarımızın tanı konulma yaşı literatür (129) bilgileri ile uyumlu iken, cinsiyet dağılımı literatür (11,175) bilgisine göre uygun bulunmamıştır. Kliniğimizdeki Tip 1 DM'li hastaların oranının düşük olarak bulunması Tip 1 DM sıklığının düşük olmasından ve pediyatrik yaş grubunun kliniğimizde takip edilmemesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda Tip 2 DM tanısı konmuş hastaların 291'i (%60,1) kadın, 193'ü (39,9) erkek, yaş ortalamaları 57 yıl idi. Ortalama diyabet süreleri 8,1 yıl ve VKİ ortalamaları 31 kg/m^2 idi. Bu durum Çapoğlu ve arkadaşlarının, Süle'nin ve Mistik'in saptamış olduğu bulgularla paralellik göstermektedir. Çalışmamız, Tip 2

diyabette kadınların çoğunluğu oluşturduğunu belirten literatürle de uyumlu bulunmuştur (176). Özellikle Tip 2 DM'nin kadınlarda daha fazla ortaya çıkmasının nedeni obezitenin kadınlarda daha fazla görülmesi şeklinde yorumlanabilir. Tip 2 DM'li hastalar genellikle fazla kiloludurlar ve diyabetin başlangıcı genellikle sinsidir (177). Diyabetin majör unsuru olan Tip 2 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır (129,178). Dünyada Tip 2 diyabetin tahmini artışı fiziksel aktivitede anlamlı bir azalma, Tip 2 diyabete genetik yatkınlık, obezitenin artan prevelansı ve yaşlanan popülasyona bağlanabilir (179). Tip 1 ve Tip 2 diyabet seyri farklılık gösterdiği için, diyabet tipi metabolik kontrolde önemlidir. Bu nedenle diyabetli hastalar diyabet tiplerini bilmeli ve iyi bir metabolik kontrol sağlamak için diyabet tipine uygun olarak yapılması gerekenlere uymalıdır.

Çalışmamızda ortalama diyabet süresi 8 yıl olarak bulunmuştur. Diyabet süresi 10 yıldan fazla olanların oranı %36,4'tür. Bu oran Özer (180) tarafından yapılan çalışmada %35 olarak saptanmıştır. Gözaydın tarafından Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmada, ortalama diyabet süresi $7,0 \pm 6,1$ yıl, Papadopoulos tarafından Yunanistan'da yapılan araştırmada $10,0 \pm 8,3$ yıl, Chan ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı araştırmada ise $15,1 \pm 8,0$ yıl olarak bulunmuştur (181,182,183). Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda hastaların diyabet süresi farklılık göstermektedir.

Tip 2 DM tüm diyabetiklerin yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır (3,61,93,129,175,184,185). Tip 2 DM oluşumu ve belirtileri obezite ile paralel olarak artmaya devam etmektedir (184). Tip 2 DM hastaların yaklaşık %85'i obezdir (3,6). Purnell ve arkadaşları (2003) obezitenin %40-70 oranında kalıtsal olduğunu ortaya koymuşlardır (186). Diyabetli bireylerde obezitenin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Gökcel ve arkadaşlarının (2003) Adana bölgesinde rastgele seçtikleri 1637 diyabetik hastada obezitenin görülme sıklığı %43,4 olarak belirlenmiştir (187). Gang Hu ve arkadaşları (2004) Tip 2 diyabet hastalarında VKİ ile BGT arasında ilişki olduğunu ve bu durumun Tip 2 diyabet riskini arttırdığını ortaya koymuştur (188). Torgenson ve arkadaşları, Tip 2 diyabetli hastaların %90'a yakını obez veya fazla kiloluların oluşturduğunu bildirmektedirler (189). 151 Tip 2 DM hastası ile yapılan bir araştırmada ise hastaların %78,15'inin obez veya fazla

kilolu oldukları tespit edildi (190). Ortalama VKİ Gözaydın'ın çalışmasında $31,1 \pm 3,8$, Papadopoulos'un çalışmasında ise $30,4 \pm 5,2$ bulunmuştur (181,182).

Araştırmamızda, diyabetli bireylerin ortalama VKİ 31 bulunmuştur. Çalışmamızdaki Tip 2 DM hastaların 291'i (%60,1) kadın, ortalama VKİ 31 idi. Tip 2 diyabetlilerin büyük kısmı obezdi, bu oran literatür (174) verileri ile benzer bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 184'ünün (%36,8) ise VKİ'sine hiç bakılmamıştır. VKİ ile diyabet tipi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,001$). Tip 1 diyabetik hastaların tüm hasta gruplarında Tip 2 diyabetiklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük VKİ' ne sahip oldukları (23 kg/m^2) görüldü. Obezite kadınlarda daha fazla görülmekteydi. Bu durum Tip 2 diyabetin gelişme riskini artırmaktadır. Elde ettiğimiz bu sonuç Tip 2 diyabet ile ilgili literatür (69) bilgisini doğrulamaktadır. Çalışmamızdaki Tip 2 diyabet hastalarının VKİ ile ilgili verilerine endokrinoloji polikliniği öncesindeki kayıtlarda rastlanmamıştır. Elde ettiğimiz bu veriler endokrinoloji polikliniği kurulduktan sonraki kayıtlardır. Buna rağmen hastaların çoğunun boy, kilo ve VKİ takibi yetersiz kalmıştır.

Kan glukoz değerinin istenen düzeye getirilmesi ve bunun sürdürülmesi, diyet, egzersiz ve ilaç tedavisiyle sağlanabilir. Araştırmamızda hastaların %53,5'inin OAD kullandığı, %20'sinin insülin kullandığı, %26,5'inin OAD ile beraber insülin kullandığı saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde, tedavide en fazla tek başına OAD'lerin kullanıldığı, bunu tek başına insülin kullanımının takip ettiği belirtilmektedir (182,191,192). Uluslararası Diyabet Çalışma Enstitüsünün (1999-2001) verileri diyabet hastalarının %53'ü yalnız OAD, %19'u insülin, %12'si insülin ile birlikte OAD, %15'inin de diğer tedavi yöntemlerini kullandığını göstermiştir (175). İnsülin kullanmayanlarda en sık karşılaşılan durum bir sulfonilüre ile metforminin kombine kullanımıydı (%40,3). Bunu izleyen durum ise metformin ile tekli tedaviydi (%25,1). İnsülin kullanan 230 hastanın %55,2'si (127) günde 2 doz insülin, %33,4'ü yoğun insülin (77), %11,3'ü bazal insülin (22) kullanmaktaydı. Tip 2 DM'de insüline geçişte öncelikli seçenek olarak ilk planda tercih edilen bazal insülin tedavisi (193) düşük düzeyde kullanılmaktaydı. İnsülin kullananların %43,4'ü sadece insülin kullanmaktaydı, %53,6'sı insülin ile birlikte OAD kullanmaktaydı; en sık insülin ile metformin

kombinasyonu kullandıkları saptanmıştır. Türkiye’de dört bölgenin 11 şehrinde yapılan 54 yaşından büyük 2226 diyabetik hastanın tarandığı çalışmada (194), ilaç kullanmayanların, oral veya kombine OAD kullananların ve insülin kullananların oranı sırayla %14.9, %46.7, %19.8 olarak bildirilmiştir. İtalya’da Casale Monferrato isimli 93000 nüfuslu bir şehirde yapılan ve kayıtlara geçmiş tüm diyabetikleri kapsayan bir araştırmada bu oranlar aynı sırayla ve 2000 yılı için %18.5, %70.9, ve %10.6’dır (195). İspanya’da 430 birinci basamak birimine başvuran 1907 diyabetik hasta üzerinde yapılan ülke ölçekli çalışmada ise yine aynı sırayla %18.4, %76.5, %9.6 olarak bildirilmiştir (196). Çalışmalarda da görüldüğü gibi tüm diyabetik hastaların %60-70’i oral antidiyabetik ilaç kullanmaktadır (197). Tip 2 diyabetik hastalarda diyet ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan tedavi biçimlerinin istenen etkiyi göstermediği durumlarda oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte insülin tedavisi Tip 2 diyabet hastaların yönetiminde giderek artan öneme sahip olmaktadır. Özellikle insülin tedavisi bir veya daha fazla OAD alarak yeterli kontrolün sağlanamadığı durumlarda kullanılmaktadır (198). DCCT ve Stockholm Diabetes Intervention Study raporlarına göre Tip 1 diyabetli hastalardaki mikrovasküler komplikasyonların oluşumu ve sürecinin, yoğun terapiyle anlamlı bir şekilde azaldığını göstermiştir (199,200,201). UKPDS raporlarına göre de, Tip 2 DM’li hastalarda yoğun diyabet tedavisi uzun dönemde görülen diyabet komplikasyonlarının görülme riskini azaltmaktadır (201). Çalışmamızda insülin kullanımının, hastalık süresiyle önemli düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. OAD ile tedavi edilen hastalarda ortalama diyabet süresi daha düşüktü. OAD ile tedavi edilen hastaların %57,5’inin (n=152) diyabet süresi beş yılın altında iken, insülin ile tedavi edilen hastaların %50,5’inin (n=50) diyabet süresi on yılın üzerinde, insülin ve insülinle birlikte OAD ile tedavi edilen hastaların %61,8’inin (n=81) diyabet süresi on yılın üzerinde saptandı. Hastalık süresi arttıkça insülin kullanım oranları da artmaktadır. Bu durum hastalığın progresif özelliğini yansıtmaktadır. İnsülin kullananlarda HbA1c ortalamasının 8,7 ve HbA1c<7 olanların oranının %18 olması bu grubun hastalığının ilerlemiş döneminde olduğunu ve insülinle kontrol altına alınmalarında da bir yetersizlik olduğunu düşündürmektedir. Hiperglisemi kontrolünün nispeten başarılı olduğu Montferrato (İtalya)’da, ortalama hastalık süresinin ve ortalama yaşın yüksekliğine karşın insülin kullanma oranının %10,6 gibi

düşük oranda olması, bizim çalışma grubumuzda hastalığın hızlı ilerlemiş olabileceğini de akla getirmektedir. Diyabet; çalışma grubumuzda yetersiz tedaviyle hızlı ilerleyen bir hastalık özelliğinde görünmektedir. Çalışma grubumuzda en çok kullanılan oral antidiyabetik ilaç tedavisi, insülin kullanmayanlar için bir sulfonilüre ile metforminin kombine tedavisi (%40,5) ve tekli metformin tedavisi (%25,1) iken insülin kullananlarda insülin kullanımıyla metforminin (%81,7) birlikte kullanımıdır. On bir şehirde yapılan Türkiye çalışmasında da en çok kullanılan OAD sulfonilüre olarak ortaya çıkmıştır (194).

Çalışmamızda OAD ile tedavi edilen hastalarda ilaç yan etkilerinden bulantı-kusma en fazla görülen yan etkiydi, toplam 30 hastada görülmüştür, bunların %43,3'ü sulfonilüre-metformin, %20'si metformin kullanmaktaydı; bulantı, kusma, gaz, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal yan etkilere (202,203) sahip olan metformin grubu, kullanılan OAD'ler içinde büyük grubu oluşturunuyordu.

İnsüline bağlı gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni ve en önemlisi hipoglisemidir. Bu açıdan hastalar aldıkları öğünün miktarına, saatine, egzersizin zamanı ve yoğunluğuna göre insülin tedavilerini ayarlayabilme konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaların hipoglisemiyi tanıyabilmeleri ve gerekli önlemleri alabilmeleri gereklidir. İnsülin tedavisine yeni başlanan hastalarda insülinin anabolik etkisine bağlı kilo alımı gelişebilir (202). Çalışmamızda insülin ile tedavi edilen hastalarda ilaç yan etkilerinden günlük hafif hipoglisemi en fazla görülen yan etkiydi, toplam 37 hastada görülmüştür, bunların %40,5'i ikili insülin-OAD, %27'si yoğun insülin tedavisi almaktaydı. Kilo alma insülin tedavisi alan grupta ikinci sıklıkta görülen yan etkiydi, toplam 28 hastada görülmüştür, bunların %35,7'si yoğun insülin , %28,6'sı yoğun insülin-OAD tedavisi kullanmaktaydı.

Çalışmamızda diyabetli bireylerin %90'ında diyabete eşlik eden bir kronik hastalık mevcut olup, bu hastalıklardan ilk üçü sırasıyla HT, HL ve KAH'dır. Çalışmamızdaki hastaların %70,8'inde HT, %69,8'inde HL, %23,4'ünde KAH saptanmıştır. Papadopoulos'un çalışmasında, diyabetli hastalarda komorbidite oranı bizim çalışmamızla benzer (%95,2) olup, hastaların %76,9'unda HT, %42,5'inde ise HL'nin diyabete eşlik ettiği saptanmıştır (182). Pala'nın çalışmasında ise diyabetli bireylerde komorbidite oranı %60,2 olup bizim çalışmamıza göre düşüktür (192).

Son yıllarda yapılan DCCT ve UKPDS gibi prospektif çalışmalar, glisemik kontrolün sağlanmasıyla tüm diyabet tiplerinde diyabetin sekonder komplikasyonlarının azalacağını göstermişlerdir. HbA1c'deki %1 oranında azalmanın DM ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, DM ilişkili tüm ölümlerde %27, miyokard enfarktüsünde %14 ve DM'ye bağlı oluşan mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (51,54). Bu nedenle diyabet tedavisinde hastaların glisemik durumlarının takibi çok önemlidir. Diyabetik hastaların glisemik durumlarının takibinde en yaygın kullanılan testler kan glukozu ve HbA1c ölçümüdür. HbA1c ölçümü diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde 'altın standart' olarak kabul edilmektedir (49). AKŞ ölçümü ise; diyet alımı, insülin uygulanması, egzersiz ve stres gibi akut durumlardan etkilendiği için, metabolik durumun değerlendirilmesinde güvenilir bir kriter değildir. HbA1c diyabetli hastaların klinik takibinde kullanılmaktadır ve diyabetin kronik komplikasyonlarını göstermede iyi bir gösterge olduğu ortaya konmuştur (204). DM tedavisinde amaç iyi metabolik kontrol sağlamaktır. İyi metabolik kontrol hastanın yaşına, eşlik eden hastalıkların varlığına, komplikasyon durumuna ve gebelik durumuna göre değişiklik gösterir. DM hastalarında glisemik kontrol hedefleri HbA1c <6,5, AKŞ 70-120 mg/dl, postprandial (2.saat) kan şekeri <140 mg/dl olarak kabul edilmektedir (205). Çalışmamızdaki hastaların metabolik kontrol durumu değerlendirilirken ADA kriterlerine göre HbA1c değerleri <7 "iyi", ≥7 "kötü" olarak gruplandırıldı (55). Araştırmamızda, hastaların HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol durumu incelendiğinde; %68'inde kötü, %32'sinde iyi olduğu saptanmıştır. Büyük çoğunluğunun metabolik kontrol durumu istenilen düzeyde değildi. HbA1c değerleri ortalaması 8 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan ve 4 bölgenin 11 şehrinden 305 doktorun birbirini izleyen diyabetik hastalarından oluşan 54 yaşından büyük 2226 kişinin ortalama HbA1c değeri bizim çalışmamızla benzer bulunmuş ve 8,15 olduğu bildirilmiştir (194). Gözaydın'ın çalışmasında ise bu değer 7,62±1,56 olup, bizim çalışmamızda glisemik kontrol daha kötü bulunmuştur (181).

Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve tedavi şekli gibi çok sayıda faktörün diyabetli bireylerin metabolik kontrol durumunu etkilediğini gösteren araştırmalar vardır (206,207,208). Araştırma grubunda, diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolü iyi olanların oranı anlamlı şekilde azalmakta olup; diyabet süresi beş yıldan

az olanların ortalama HbA1c değeri 7 iken, bu oran 10 yıldan fazla süredir diyabeti olanlarda 8 idi. Metabolik kontrolün diyabet süresi beş yıldan az olanlarda, diyabet süresi 10 yıldan fazla olanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır ($p=0,27$). Yapılan bir çalışmada diyabet süresi uzadıkça diyabete bağlı komplikasyon riskinin de arttığı saptanmış olup, 20 yıl ve daha fazla süredir diyabeti olanlarda bu riskin 9 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (209). Hastalığın progresif özellikte olması ve süresi uzadıkça diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesi, diyabet süresi uzamış hastalarda metabolik kontrolü zorlaştırmaktadır. HbA1c değerleri ile çeşitli değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde ise; sadece diyabet süresinin HbA1c değerlerini önemli şekilde etkilediği, diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolün bozulduğu saptanmıştır. HbA1c değerleri ile diyabet süresi haricinde yaş, VKİ, cinsiyet, diyabet tipi arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda tedavi şeklinin metabolik kontrol düzeyine etkisi önemli bulunmuş olup, insülin ve OAD ile birlikte insülin kullananların metabolik kontrolünün diğer tedavi yöntemlerini kullananlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır, sırasıyla OAD ile tedavi edilen hastaların ortalama HbA1c değeri 7 iken, insülin ile tedavi edilen hastaların ortalama HbA1c değeri 8 saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, beş diyabetliden birinde glisemik kontrolün kötü olduğu gösterilmiş olup, insülin kullananların glisemik kontrolünün insülin kullanmayanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (54). Çalışmamızda metabolik kontrolün diyabet tedavisinde OAD kullananlarda iyi, insülin ve OAD ile birlikte insülin kullananlarda ise kötü olduğu bulunmuştur. Bu durum özellikle insülin kullanan Tip 2 diyabetli hastaların diyabet süresinin daha uzun olması ve diyabete bağlı komplikasyon gelişme ihtimalinin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Diyabetli bireylerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin metabolik kontrol durumu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. HbA1c normale ne kadar yakınsa komplikasyon gelişme riski o derece düşüktür (205). İnsülin kullananlarda HbA1c ortalamasının 8 ve HbA1c <7 olanların oranının %18 olması bu grubun hastalığının ilerlemiş döneminde olduğunu ve insülinle kontrol altına alınmalarında da bir yetersizlik olduğunu düşündürmektedir. Metabolik kontrolü daha kötü olan hastalarda diyabet daha da ilerlemiş olup, diyet ve OAD kullanan hastalara kıyasla daha çok komplikasyon gelişmektedir. Çalışmamızda OAD tedavisi

alan hastalarda diyabetin kronik komplikasyonu daha az görülmüştür (%63,4), oysa insülin tedavisi alan hastaların yaklaşık %85'inde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu ($p<0,001$).

HbA1c uzun dönem glukoz kontrolünün önemli bir göstergesidir. DCCT çalışmasında HbA1c'nin 7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığını kanıtlamıştır (210). Genel olarak HbA1c düzeyinin 7'nin altında tutulması amaçlanmakla birlikte, HbA1c'nin 6,5'den düşük olması diyabetik hastaların çoğu için istenen bir hedeftir (205). Çünkü HbA1c'deki %1 oranında azalmanın DM ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, DM'ye bağlı oluşan mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda HbA1c değerleri <7 olan hastaların ölçülen AKŞ değerleri ortalaması 125 mg/dl iken, TKŞ değerleri ortalaması 181 mg/dl tespit edildi, HbA1c açısından hedef değerde olan hastaların kan şekeri değerleri özellikle postprandial kan şekerleri hedef değerlerin üzerindeydi. İyi glisemik kontrol sağlandığı düşünülen hastalarda, postprandial hiperglisemi sıklığı dikkat çekecek kadar fazladır (211). Hafif veya ılımlı hiperglisemisi olan hastalardaki metabolik dengesizlikte postprandial glisemik sapmaların önemli rol oynadığı saptanmıştır. Hastalar ılımlı hiperglisemiden şiddetli hiperglisemiye ilerledikçe açlık ve postprandial hipergliseminin HbA1c'ye katkılarında bir değişim olduğunu ve postprandial hipergliseminin katkısının ılımlı diyabeti olan hastalarda hakim olduğunu, açlık hiperglisemisinin katkısının ise kötü glisemik kontrolün olduğu hastalarda arttığı gösterilmiştir (212). DCCT araştırmacıları, HbA1c'nin hipergliseminin tam ifadesi olmadığını, HbA1c'ye yansımayan diğer diyabetik glukoz kontrol özelliklerinin de komplikasyon riskini arttırabileceğini veya değiştirebileceğini, komplikasyon riskinin postprandial glisemik farklılıkların miktarına daha fazla bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Diyabetik hastalarda postprandial dönemde görülen ani glukoz yükselmesi, diyabetik hastaların hayatlarında tipik ve sık görülen bir durumdur. Bu ani artış, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların oluşmasına ve varolan komplikasyonların ilerlemesine neden olur (213). Tip 2 DM'li bireylerde ölümlerin başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Epidemiyolojik birçok çalışmada postprandial hipergliseminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak açlık hiperglisemisinden daha güçlü değere sahip olduğu gösterilmiştir. Avrupa'da 13

merkezde 25364 kişinin katılımı ile yapılan (katılımcıların sadece 1275'inde DM tanısı mevcuttu geri kalanların başlangıçta glukoz toleransı ile ilgili bilgileri yoktu) ve yaklaşık 10 yıl süren (ortalama 7,3 yıl) DECODE çalışması sonucunda OGTT'den 2 saat sonraki kan şekeri düzeyleri açlık kan şekeri düzeylerinden bağımsız olarak artan ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Yalnızca açlık plazma glukozu ölçümü tek başına hiperglisemiye bağlı mortalitenin öngörülmesinde yeterli değildir. OGTT'nin 2. saatinde hiperglisemik olan diyabetik hastaların %31'inin açlık kan şekerinin normal olduğu belirlenmiştir. OGTT ile ölçülen glukoz seviyeleri kardiyovasküler hastalık dışındaki ölümlerle de ilişkilidir. OGTT ile ölçülen glukoz seviyelerinin mortalite üzerindeki etkileri diyabet teşhisinin çok daha öncesinde başlamaktadır. OGTT ile ölçülen glukoz seviyelerinin mortalite üzerindeki etkisi lineer olarak değerlendirilmiştir (212,214). Postprandial kan glukozu sapmalarının hiperglisemi değerlendirmesindeki önemine dayanan kanıtlar göz önüne alınarak, postprandial kan glukozu sapmalarının takibi ve postprandial hiperglisemiye hedef alan tedavi modalitelerinin seçilmesi optimal diyabet tedavisinde önem taşımaktadır (215,216). HbA1c düzeylerinin normal aralığa çekilebilmesi için hem açlık plazma glukozunun kontrolü hem de postprandial dönemde saptanan glisemi artışlarının kontrolü gereklidir. Bu nedenle birçok hastada kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (211). Çalışma grubumuzdaki hastaların tokluk kan şekeri değerinin yüksek olması, kliniğimizde postprandial glisemi takiplerinin ve bunu hedefleyen diyabet tedavisinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Diyabet, oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak yaşam süresini ve kalitesini etkileyen, kronik ve yaygın bir metabolizma hastalığıdır (37). SDBY'nin, travmaya bağlı olmayan alt ekstremité amputasyonlarının, erişkinlikte görülen körlüklerin en önemli nedenidir. Ayrıca diyabet, felç ve koroner arter hastalıklarının en önemli hazırlayıcısıdır (8,10). Bu nedenle diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında makro ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi çok önemlidir. Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını genetik yatkınlık, hastalığın süresi, ileri yaş ve kontrol düzeyinin etkilediği bildirilmektedir (8). Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar; genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik

hiperglisemi dönemi olabileceğinden, Tip 2 diyabetik hastaların birçoğunda tanı sırasında komplikasyonlar olabilir. Tip 1 ve Tip 2 DM’de büyük hasta gruplarında yapılan randomize prospektif klinik çalışmalarda kronik hiperglisemide düzelmenin retinopati, nöropati ve nefropatiyi önlediği veya görülme sıklığını azalttığı kesin olarak gösterilmiştir. DCCT sonuçları glisemik kontrolde iyileşmenin nonproliferatif ve proliferatif retinopatiyi %47, mikroalbuminüriyi %39, klinik nefropatiyi %54 ve nöropatiyi %60 oranında azalttığını göstermiştir (217). Yapılan bir çalışmada diyabet süresi uzadıkça diyabete bağlı komplikasyon riskinin de arttığı saptanmış olup, 20 yıl ve daha fazla süredir diyabeti olanlarda bu riskin 9 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (218). Çalışmamızda hastaların %73,2’sinde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu (n=366). Kronik komplikasyon olarak; %23,4’ünde (n=116) aterosklerotik kalp hastalığı, %9,7’sinde (n=48) KKY, %37,1’inde (n=182) nefropati, %50,6’sında (n=250) nöropati ve %31,9’unda (n=158) retinopati vardı. En fazla görülen kronik komplikasyon nöropatiydi. Komplikasyon saptanan grubun yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştı (58) ($p<0,001$). Komplikasyon saptanan hastaların %70,9’unda (n=257), komplikasyon saptanmayan hastaların ise %59,6’sında (n=77) HbA1c ≥ 7 saptandı. Glisemik kontrol komplikasyon saptanmayan grupta daha iyi tespit edildi, komplikasyon saptanmayan hastaların ortalama HbA1c değeri 7 iken komplikasyon saptanan hastaların ortalama HbA1c değeri 8 idi ($p<0,05$). İki grup arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Komplikasyon saptanmayan grupta diyabet süresi daha kısaydı ve ortalama 5 yıl olarak saptandı. Komplikasyon saptanan vakalarımızın yaş ortalaması, diyabet süresi ve glisemik kontrol durumu literatür ve bir çok çalışma bilgileri ile uyumluydu.

Diyabetik nöropati değişik semptom ve bulgularla ortaya çıkan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabetik nöropati insidansı kullanılan nöropati kriterlerinin farklılığı nedeni ile %5’den %80’e kadar değişen oranlarda verilmektedir (219). Ağrı ve parestezi gibi subjektif yakınmalar esas alındığında %62, kesin klinik ve elektrofizyolojik kriterler kullanıldığında %10 olarak belirtilmektedir (220,221). Hastalarda otonom nöropati başladığı zaman 5-10 yıllık sürede mortalite oranı %25-50’dir (222,223). Farklı bir çalışmada 10 yıl süre ile izlenen otonomik nöropatililerden semptomatik olanlarda %27, asemptomatiklerde

%10 olarak belirlenen mortalite hızı, bulguların semptomlardan daima önce çıktığı belirlenen otonom nöropatinin her diyabetikte mutlaka araştırılmasını ve vaktinde saptanması gerektiğini işaret eder (224,225). Sistemik otonom nöropatinin en erken yansıtıcısının, kardiyak otonom fonksiyon testleri olduğu bilinmektedir. Postural hipotansiyonda mortalite riski en yüksektir (69). İleri yaş ve daha uzun diyabet süresi, nörolojik komplikasyonların gelişiminde önemli etkiye sahiptir (226). Amerika'da 4400 hasta üzerinde yapılan prevelans çalışmasında diyabetik nöropati görülme sıklığı 25 yıldan sonra %45 olarak bulunmuştur. Amerika'da 7 milyon civarında nöropati hastası olduğu tahmin edilmekte ve diyabet komplikasyonları içerisinde travmaya bağlı olmayan amputasyonların %50-75'inden nöropatinin sorumlu olduğu bilinmektedir (227). Börü ve arkadaşlarının (2004) Tip 2 diyabetli 866 vakada nöropati prevelansını inceledikleri çalışmada hastaların yaş ortalaması $57,2 \pm 10,3$ yıl, diyabet süresi $8,52 \pm 7,13$ yıl olarak saptanmıştır. Bu hastaların 520'sinde (%60) nöropati olduğu görülmüştür, nöropati ile yaş ve diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$, $p < 0.05$) (97). Çalışmamızda en fazla görülen kronik komplikasyon nöropatidir ($n=250$, %50.6). Nöropatili hastaların %97'sinde duyusal, %3'ünde ağrılı nöropati mevcuttu. Hastalardan glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati ve retinopati açısından anlamlı fark vardı ($p < 0,05$), ancak nöropati açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Bu durum nöropati gelişiminde diğer risk faktörlerinin de glisemik kontrol kadar etkin olduğunu düşündürmektedir. Diyabette nöropati mekanizmaları ile ilgili çok çeşitli görüşler ileri sürülmesine karşın, mekanizma kesin olarak açıklanamamaktadır. Diyabetik nöropati oluşmasında; biyokimyasal, hemodinamik değişiklikler ve genetik yatkınlığın rolü olduğundan bahsedilmektedir (228,229). Yeni çalışmalarda ise, diyabetik nöropatinin gelişiminde sinir büyüme faktöründe azalma veya immünolojik mekanizmalar vurgulanmaktadır (230). Ayrıca alkol ve sigara kullanımının nöropati riskini arttırdığını gösteren çok merkezli çalışmalar mevcuttur (229,231). İnsülinin tedaviye girmesinden sonra, insüline bağlı duyusal nöropatinin arttığı da gösterilmiştir (insülin nöriti) (232). İnsülin arteriovenöz şant akımını artırarak besleyici akımı azaltır, hipoksiyi artırır. İnsülinin aterojen, hipoglisemi üzerinden nöropatiyi hızlandırıcı ve sinire direkt toksik etkisi vardır (233). Tesfaye ve ark.

(234) 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada, diyabetik hastalarda klinik değerlendirme, kantitatif duysal testler, otonom fonksiyon testlerinin yanı sıra; serum lipid ve lipoproteinleri, glikolize hemoglobin, üriner albümin atım hızı ve serum kreatinin değerlerini de ölçerek, otonom nöropatinin sadece glisemik kontrol ile değil; yüksek serum trigliserid değerleri, VKİ, sigara ve HT gibi potansiyel olarak değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Börü ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu çalışma ile çalışmamız paralellik göstermektedir. Çalışmamızda tedavi şekline göre nöropati en sık insülin kullanan grupta görüldü. Bu durumun nedeni; insülin tedavisine hastalığın ilerleyen dönemlerinde başlanması ve bu hastaların daha komplike olması ve/veya insülinin sinire direkt toksik etkisi şeklinde yorumlanabilir. 1991’de diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine yapılan çalışmalarda da insülin kullanan hastaların OAD kullananlara göre daha belirgin nöropati gösterdikleri saptandı (235). Çalışmamızda diyabet hastalarında mortalite göstergelerinden biri olan otonom nöropati ile ilgili verilere kayıtlarda rastlanmamıştır. Otonom nöropati açısından hastaların çoğunun takibi yetersiz kalmıştır.

Diyabetik nefropati diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastalarda nefropati incelenirken, proteinüri ve kreatinin klirensi esas alınmaktadır. Diyabetik nefropati SDBY nedenleri içinde birinci sıraya yerleşmektedir. 1998 yılında yapılan bir çalışmada ABD’de SDBY olan hastaların %44’ünü diyabetik hastaların oluşturduğu görülmüştür (236). Son 10 yılda ABD’de SDBY olan hastaların hem prevalansı hem de insidansı 2 katına çıkmıştır ve Tip 2 diyabete bağlı nefropati bu artışın büyük kısmından sorumludur. Hastalarda ölüm, kalıcı proteinüri gelişiminden 5-7 yıl sonra sık görülür (237). Diyabet ile ilgili ölümlerin yaklaşık %10’u böbrek kaynaklıdır. Tip 1 diyabette böbrek kaynaklı ölüm %50 oranında iken, Tip 2 diyabette %5 (Avrupa’da %10-30) olarak bildirilmiştir. Nefropati gelişimi diyabetin süresi ile orantılıdır. Diyabet süresi 20-40 yıl olan Tip 1 hastalarda %30-40, 20 yıllık Tip 2 diyabetlilerde %50 oranında diyabetik nefropati gelişir. SDBY proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir. Tip 1 diyabetik hastalarda nefropati gelişimi daha sık gözlenirken, görülme sıklığının fazla olması nedeni ile renal replasman tedavisi alanların büyük çoğunluğunu Tip 2 DM’li hastalar

oluşturmaktadır. Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, HbA1c'de ortalama %1,4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin %34 oranında azaldığı gösterilmiştir (238). Mikroalbüminüri riski, HbA1c %10,1 üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır (239). DCCT çalışmasında HbA1c %8,8 üzerine çıkınca, mikroalbüminüri gelişme riskinin arttığı, HbA1c %7'den küçük olursa mikroalbüminürinin geri dönebildiği gösterilmiştir (238). DCCT Tip 1 diyabetik hastalarda intensiv tedavi ile 9 yıllık takip sonunda HbA1c'si 7 olanlarda HbA1c'si 9 olan hastalara göre mikroalbüminüri %35–45 oranında azalmıştır (239). Benzer şekilde UKPDS'nin Tip 2 diyabetiklerde yaptığı 9 yıllık bir çalışmada HbA1c'si 7 olanlarda HbA1c'si 7,9 olan hastalara göre mikroalbüminüri gelişimi %25–30 daha az bulunmuştur (204). Hem Tip 1 diyabette hem de Tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (238). Zhang ve arkadaşlarının (2003) Tip 1 diyabet hastalarında (DCCT n=1441) zayıf ve iyi metabolik kontrolün nefropati üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, iyi metabolik kontrole sahip hastaların %15'inde nefropati görülürken, zayıf metabolik kontrole sahip olan hastaların %52'sinde komplikasyon geliştiği belirlenmiştir ve metabolik kontrolün sağlanmasında yaş, albümin düzeyi, diyabet süresi, VKİ, tedavi ve cinsiyetin etkili olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$) (240).

Ülkemizde diyabetik nefropati ile ilgili olarak farklı grupların farklı parametrelere göre sonuçları bildirilmiştir. Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine yapılan çalışmalarda proteinüri; Tip 1 diyabette %46,6, Tip 2 diyabette %30 oranlarında (Efe ve ark.), nefropati; %12,5 (Pınar ve ark.), %7 (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), %25 (Sayinalp ve ark.) oranlarında, mikroalbüminüri ve böbrek yetersizliği sırasıyla; %24 ve %7 (Özer ve ark.) oranlarında tespit edilmiştir (94).

Çalışmamızdaki hastaların 182'sinde (%37,1) çeşitli evrelerde nefropati vardı. Toplam nefropatili hastaların 133'ünde (%73) mikroalbüminüri, 34'ünde (%18,6) makroalbüminüri, 15'inde (%8,2) SDBY görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalara göre kliniğimizde nefropati oranı daha yüksekti. Hastaların ortalama HbA1c değeri 8 idi, bu değer gerek DCCT çalışmasında, gerekse UKPDS çalışmasında belirtilen HbA1c değerinin çok üzerindeydi. Diyabet tedavisine göre hastalar değerlendirildiğinde ise nefropati (mikroalbüminüri %63,2'sinde (n=74),

makroalbuminüri %24,7'sinde (n=29), SDBY %11,9'unda (n=14)) insülin kullanan hasta grubunda daha fazla görüldü.

Diyabetik retinopati Tip 1 diyabetin çok önemli bir komplikasyonu olup yetişkin gençlerde (20-74 yaş) körlüğe neden olan durumlardandır (241,242,243,244). Tip 1 diyabette retinopati gelişme sıklığı daha fazladır. Tip 2 diyabette ise retinopati gelişme sıklığı hastalığın süresi arttıkça daha fazla oranda görülür. Hastalığın görülme sıklığını arttıran en önemli faktörlerden biri hastalığın süresidir. Diyabetin ortaya çıkmasından 5 yıl sonra Tip 1 diyabetli hastaların %23'ünde diyabetik retinopati görülür. Retinopati prevelansı 10 yıl sonra %60'a, 15 yıl sonra %80'e ulaşır. Hastalığın görmeyi en çok tehdit eden tipi olan proliferatif diyabetik retinopati tanıdan 15 yıl sonra Tip 1 diyabetiklerin %25'inde mevcuttur. Tanı anında da Tip 2 diyabetik hastalarda yaklaşık %20 diyabetik retinopati görülür. On beş yıldan sonra Tip 2 diyabetik hastalarda retinopati %60-85 oranında görülür (245). Hastalığın görülme sıklığını arttıran ikinci neden ise metabolik kontrolün iyi olmamasıdır. DCCT sonuçları glisemik kontrolde iyileşmenin nonproliferatif ve proliferatif retinopatiyi %47 oranında azalttığını göstermiştir (217). Diyabetik hastaların nondiyabetiklere göre kör olma olasılığı 25 kat fazladır.

496 hastayı içeren bir çalışmada diyabetik retinopati sıklığı %26,6 olarak saptanmıştır ve bu gruptaki hastaların tedavi şekline göre retinopati sıklığına bakıldığında; insülin kullanan grupta %57, OAD kullanan grupta %19 ve diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanan grupta %6 oranında retinopati saptanmıştır (89). Klein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 10 yıl takip edilen diyabetik hastalarda en sık Tip 1 diyabetiklerde, ikinci sıklıkta insülin kullanan Tip 2 diyabetiklerde ve en az OAD kullanan Tip 2 diyabetiklerde proliferatif retinopati gelişimi ve retinopatisi olanlarda da progresyon saptanmıştır (246). Taş ve arkadaşları; 2362 diyabetik hastada yaptıkları bir çalışmada retinopati prevelansını %30.5, 30 yaş altı tanıli insüline bağımlı diyabeti olan 215 hastada %31.2, insüline bağımlı olmayan diyabeti olan 47 hastada %27.7, 30 yaş ve üstü tanıli insüline bağımlı diyabeti olan 560 hastada %50.5, insüline bağımlı olmayan diyabeti olan 1480 hastada %22,7 olarak buldu (247). Klein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hastalar, 20 yıllık takip sonrasında diyabet başlama yaşı ve tedaviye göre retinopati açısından değerlendirilmiştir; 30 yaşından önce diyabet tanısı alıp insülin kullanan bireylerin

%50'si, 30 yaşından sonra diyabet tanısı alıp insülin kullanan bireylerin %25'i ve 30 yaşından sonra diyabet tanısı alıp OAD kullanan bireylerin %5'inde retinopati geliştiği görülmüştür (34).

Bizim hasta grubumuzda %27,8 hastada nonproliferatif retinopati ve %4 hastada proliferatif retinopati saptanmıştır. Tedavi şekline göre retinopati sıklığına bakıldığında OAD kullanan grupta %20,1 oranında, insülin kullanan grupta %45,6 oranında retinopati saptandı.

Diyabet sadece metabolik bir hastalık değil aynı zamanda vasküler bir hastalıktır. Diyabetin tek başına kalp yetmezliği gelişmesinde ve kardiyovasküler hastalık oluşmasında bağımsız ve kuvvetli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (248). Diyabetli olmayanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 2 kat daha yüksektir (125). Kardiyovasküler hastalık diyabetik hastalardaki ölümlerin %75'inden sorumludur (125). Diyabet tanısı alan hastalarda KAH prevalansı %55 iken, diyabet tanısı olmayanlarda %4 civarındadır (249). Framingham Kalp Çalışması DM'de periferik vasküler hastalık, KKY, KAH, MI ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya koymuştur (250). Özellikle kalp yetmezliği görülen diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre daha kötü bir prognozu vardır. Tip 2 diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunun sağlanması mikrovasküler komplikasyonlarda azalmaya neden olur ancak makrovasküler hastalıklar major komplikasyonlar olarak seyretmeye devam etmektedir. HbA1c'nin düşürülmesi ve sıkı glisemik kontrol sağlanması mikrovasküler komplikasyonları belirgin oranda azaltmasına rağmen UKPDS çalışması makrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (204). Feray ve arkadaşlarının (1999) Tip 2 diyabetli hastalarda KAH ile ilişkili risk faktörlerini inceledikleri çalışmada hastaların %21'inde (n=167) KAH saptamıştır. Bu hastalarda total kolesterol, HT ve diyabet süresi yüksek bulunmuştur (251).

Hastalarımızın %23,4'ünde (n=116) aterosklerotik kalp hastalığı, %9,7'sinde (n=48) KKY mevcuttu. Tedavi şekline göre kardiyovasküler hastalık sıklığına bakıldığında OAD kullanan grupta kardiyovasküler hastalık oranı daha düşüktü. Çalışmamızda hastaların komorbidite oranı yüksekti, bireylerin %90'nında diyabete eşlik eden bir kronik hastalık mevcut olup %70,8'inde HT, %69,8'inde HL

saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar Feray ve arkadaşlarının çalışması ile (1999) paralellik göstermiştir.

DCCT, UKPDS ve Stockholm Diabetes İntervention Study raporlarına göre Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda yoğun insülin tedavisi uzun dönemde görülen diyabet komplikasyonlarını, özellikle mikrovasküler komplikasyonların görülme riskini azaltmaktadır (201). Diyabetik komplikasyonların prevalansını inceleyen ve yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da diyabetin kronik komplikasyonları insülin kullanan hasta grubunda daha fazla görüldü. Bu durumun nedeni; üçüncü basamak bir hastane olduğumuz için bize başvuran hastaların daha komplike olması ve bu hastalara sadece insülin tedavisi uygulanabilmesi ve/veya insülin tedavisine geç başlanması şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda insülin kullanımının, hastalık süresiyle önemli düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Hastalık süresi arttıkça insülin kullanım oranları da artmaktadır. İnsülin kullananlarda HbA1c ortalamasının 8,7 ve HbA1c <7 olanların oranının %18 olması bu grubun hastalığının ilerlemiş döneminde olduğunu ve insülinle kontrol altına alınmalarında da bir yetersizlik olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen diyabetik hastalar değerlendirildi.

1- Çalışmamızda 500 hasta değerlendirildi. Hasta grubumuzun %2,8' ini (14 hasta) Tip 1, %97,2'sini (484 hasta) Tip 2 diyabetik hastalar oluşturuyordu. Hastaların büyük çoğunluğunu Tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktaydı. Tip 1 DM sıklığının düşük olması ve pediatrik yaş grubunun kliniğimizde takip edilmemesi Tip 1 hasta oranını azaltmıştır.

2- Tip 1 diyabetik hastaların %71,4' ü kadın, %28,6'sı erkek, yaş ortalamaları 25 ± 1 yıl, VKİ ortalamaları 23 ± 4 kg/m² ve ortalama diyabet süreleri 9 ± 7 yıl idi; Tip 2 diyabetik hastaların %60,1'i kadın, %39,9'u erkek, yaş ortalamaları 57 ± 10 yıl, ortalama diyabet süreleri 8 ± 7 yıl ve VKİ ortalamaları $31,9\pm 6,9$ kg/m² idi. Tip 1 ve Tip 2 diyabette kadınlar çoğunluğu oluşturuyordu.

3- Hastaların büyük çoğunluğunda boy, kilo ve VKİ takiplerinin yapılmadığı belirlendi. VKİ takibi olan hastaların endokrinoloji polikliniğinin açılması ile birlikte yapıldığı belirlendi. Hastaların büyük kısmı obez olup bunların büyük bir çoğunluğunu da kadınların oluşturduğu tespit edildi. Ortalama VKİ 31 ± 6 olarak saptandı.

4- Tedavi tipine göre Tip 2 diyabetiklerin %53,5'i OAD, %20'si insülin, %26,5'i OAD ile birlikte insülin kullanıyordu. Tip 2 diyabetik hastalarda OAD kullanımının en sık kullanılan tedavi yöntemi olduğu gözlemlendi.

5- İnsülin kullanımının, hastalık süresiyle önemli düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($p<0,001$). OAD ile tedavi edilen hastaların büyük kısmının diyabet süresi beş yılın altında iken, insülin ile tedavi edilen hastaların çoğunluğunun diyabet süresi on yılın üzerinde saptandı. Hastalık süresi artıkça insülin kullanım oranları da artmaktaydı.

6- Diyabetli bireylerin %90'ında diyabete eşlik eden bir kronik hastalık mevcuttu. Bu hastalıklardan ilk üçü sırasıyla HT, HL ve koroner arter hastalığıydı.

7- Hastaların büyük çoğunluğunun (%68) metabolik kontrol durumu hedef değerin üzerindeydi. HbA1c değerleri ortalaması 8 ± 2 tespit edildi.

8- Hastalık süresi arttıkça diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon sıklığının arttığı, metabolik kontrolün zorlaştığı görüldü ($p<0,001$).

9- Diyabet süresinin HbA1c değerlerini önemli şekilde etkilediği, diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolün bozulduğu görüldü ($p<0,001$). HbA1c değerleri ile diyabet süresi haricinde yaş, VKİ, cinsiyet, diyabet tipi arasında önemli bir ilişki bulunmadı.

10- Tedavi şeklinin metabolik kontrol düzeyine etkisi önemli bulundu ($p<0,001$). İnsülin ve insülin ile birlikte OAD kullananların metabolik kontrolünün diğer tedavi yöntemlerini kullananlara göre daha kötü olduğu saptandı.

11- HbA1c açısından hedef değerde olan hastaların postprandial kan şekerleri hedef değerlerin üzerinde saptandı. Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan postprandial glisemi takiplerinin ve bunu hedefleyen diyabet tedavisinin kliniğimizde yetersiz olduğu saptandı.

12- Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını hastalığın süresi, ileri yaş ve glisemik kontrol düzeyinin etkilediği saptandı ($p<0,05$). Diyabet süresi uzadıkça diyabete bağlı komplikasyon riskinde artış saptandı.

13- HbA1c değerinin yüksek düzeyde olması diyabetik komplikasyonlarla ilişkili bulundu. Yüksek HbA1c değeri ile karşılaşıldığında diyabetik hastalarda komplikasyonların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

14- Genel olarak ele alındığında hastaların %73,2'sinde diyabetin kronik komplikasyonu mevcuttu ($n=366$). Kronik komplikasyon olarak; %23,4'ünde ($n=116$) aterosklerotik kalp hastalığı, %9,7'sinde ($n=48$) KKY, %37,1'inde ($n=182$) nefropati, %50,6'sında ($n=250$) nöropati ve %31,9'unda ($n=158$) retinopati saptandı. En fazla görülen kronik komplikasyon nöropatidir.

15- Tedavi şeklinin diyabetin kronik komplikasyonları üzerine etkisi önemli bulundu ($p<0,05$). Diyabetin kronik komplikasyonları insülin kullanan hasta grubunda diğer tedavi yöntemlerini kullananlara göre daha fazla görüldü.

16- Diyabet hastalarında mortalite göstergelerinden biri olan otonom nöropatinin hastalarımızda sorgulanmadığı saptandı.

17- Hastalardan glisemik kontrolü iyi ve kötü olan iki grup arasında mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati ve retinopati açısından anlamlı fark vardı ($p<0,05$), ancak nöropati açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

($p>0,05$). Bu durum mikrovasküler komplikasyonlardan nöropati gelişiminde diğer risk faktörlerinin de glisemik kontrol kadar etkin olduğunu düşündürmektedir.

18- Tüm diyabetik hastalarımızda KAH %23,4, KKY %9,7 oranında bulundu. Hastalarda komorbidite oranı %95,2 olarak saptandı, bu hastalıklardan ilk ikisi HT ve HL idi ve sırasıyla %70,8, %69,8 oranında bulundu.

Öneriler:

Diyabet, toplumda sık rastlanan, ömür boyu süren, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı sadece hastayı değil tüm toplumu ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Diyabete, kronik hastalıklar içerisinde sık rastlanmakta ve oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle birçok tıp dalını ilgilendirmektedir. Bu nedenle erken dönemde teşhis ve tedavisi çok önemlidir. Teşhis ve tedavide gecikme olması durumunda hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, iş gücü ve ekonomik kayıba sebep olmakta ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın ömrünü kısaltmaktadır. Diyabette temel hedef hastanın yaşam kalitesini yükselterek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir. Bu amacı gerçekleştirmek için temel unsur hasta eğitimi ve bakımıdır. Bu amaçla tüm sağlık ekibi (hekim, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist gibi) üyelerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde hareket etmesi gerekir. Multidisipliner yaklaşımla hem hasta ile ilgili beklenen sonuç elde edilir hem de ekonomik kayıpların önüne geçilerek maliyet düşürülür. Bu kadar yaygın görülen ve komplikasyonları ile yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileyen ayrıca ekonomik kayıplara yol açan diyabet hastalığı ile etkin mücadele edebilmek ve kaynakların verimli kullanılabilmesi için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef grubun tanınması, klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi de önemlidir. DM hastalarının eğitim düzeyi, yaş, cinsiyet, diyabetin tipi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, diyabetin komplikasyonları, glisemik kontrol oranları ve tedavi modalitelerinin etkinlikleri belirlenmeli bu veriler doğrultusunda hastaların eğitim, takip ve tedavi öncelikleri düzenlenmeli, yaşam kalitesi artırılmalıdır. Diyabetin bir hastalık değil bir durum olduğunu ve koruyucu önlemler alınmadığı takdirde bu durumun hastalığa dönüşebileceğini unutmamak gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Mandrup-Poulsen T. Diabetes. BMJ. 1998 April 18; 316(7139): 1221-1225.
2. Arısoy E. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberi. Diabetes Mellitus. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2003: 271-275.
3. Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükebeşe MA, eds. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. Türkiye Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003.
4. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, Nathan D, Vinicor F; American Diabetes Association. Implications of The United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Care. 2003; 26: S28-32.
5. Satman İ. Diabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması. Türkiye Klinikleri. 2003; 1(3).
6. Yılmaz C, Çetinkalp S, Değirmenci C, Satman İ, Çorakçı A, Dinçağ N, Çetinarslan B, Tüzün M, Saygılı F, Çorapçıoğlu D, Kabalak T, Başkal N, Basçı A, Tokat Y, Erbaş T, Menteş J, Ulusoy S, Arda B, Sesli E, Özyalçın H, Yetkin İ, ed: Tüzün M, Yılmaz C. Klinik Endokrinoloji. Diyabet Tedavisi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları, İzmir, 2003; 7(1).
7. Mermer S, Bayık A. Damlacık Köyünde Tip 2 Diyabetes Mellitus Prevelansının Belirlenmesi ve Diabetes Mellituslu Hastalara Uygulanan Diabet Eğitimi Programının Değerlendirilmesi. VIII. Halk sağlığı Kongresi, Diyarbakır, 2002.
8. Kitiş Y. Diyabetlilerin Evde İzlenmesinin Diyabet Kontrolüne etkisi. Hemşirelik Forumu Dergisi. 2004; 7(3): 1-10.
9. Güler S, Odabaşı E, Çakır B, Turan M, Kutlu M, Özdemir Ç. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Postmenopozal Osteoporoz. Klinik Bilimler&Doktor. 2001; 7(4): 434-436.
10. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in The U.S. in 2002. Diabetes Care. 2003; 26(3): 917-932.
11. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, 1997,9-18.
12. Lebovitz HE: Sulfonylurea Drugs. Therapy for Diyabetes Mellitus and related disorders. Ed Harold E. Lebovitz, ADA, Virginia, 1991; 112-119, (Türk Diyabet Yıllığı 2009-2010; 55-59).

13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007 Jan; 30 (Suppl 1): 42-47.
14. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland. J Clin Invest. 1999; 104: 33-39.
15. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, 2008. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention.
16. IDF Diabetes Atlas, Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. 2009; 4th ed.
17. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9): 1551-1556.
18. Satman İ ve Diyabet çalışma grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) Antalya-32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi sözlü sunumu.
19. Burant CF. Medical Management of Type Two Diabetes. American Diabetes Association 2004; 5 th ed.
20. American Diabetes Associations. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2004; 27: 5-10
21. Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3.th edition Türkçe çevirisi. Blackwell. Publishing Company. 2004.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jan; 34 Suppl 1: S62-69.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2004 Jan; 27 Suppl 1: S15-35.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009.
25. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care. 2003; 26: 5-20.

26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 27: 43-48.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008; 31: S12-S54.
28. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42: 1395-1403.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008; 31: S55-S60
30. Davis RE, McCann VJ, Stanton KG. Type 1 diabetes and latent pernicious anaemia. *Med J Aust*. 1992 Feb 3;156(3):160-162.
31. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996; 9: 89-94.
32. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 2156-2158.
33. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993; 42: 259-262.
34. Aslan M, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. baskı. Güneş Kitabevi. 2003; 2: 2279-2295, 2295-2299, 2321-2332.
35. Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitusun Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 1092–1095.
36. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11.
37. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevi* 2001 (2.Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-399.
38. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992; 340(8832): 1376-79.

39. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27, Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı: 2002-2003.
40. Fajans SS. Maturity-onset diabetes of the Young (MODY). Diab. Metab. Rev. 1989; 5: 579-606.
41. O’Rahilly S, Waiscoat JS, Turner RC. Type 2 Diabetes Mellitus. New genetics for old nightmares. Diabetologia. 1988; 31: 407-414.
42. Metzger BE, Coustan DR, Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998; 21(Suppl 2): B1-167.
43. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007;30: 42-47.
44. Hod M, Perri T, Bar J. Gestational diabetes--past, present and future. Recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Ching (1997) and the Multinational Multicenter Study (NIH-HAPO Study) for solving the problem. Harefuah. 2000; 138(5): 369-373.
45. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005; 352: 2477–2486.
46. O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criterias for high risk gestational diabetic patients. Am Obstet Gynecol. 1973; 116: 895-900.
47. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 ; 24(4) :673-685.
48. Haris MI. İmpaired glucose tolerance in the U.S.population. Diyabetes Care. 1989; 12: 464-474.
49. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The DCCT Research Group. N Eng J Med. 1993; 329: 977-986.
50. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2002; 48: 436–472.

51. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405–412.
52. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393–403.
53. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31(8): 1473-1478.
54. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, Narayan KM. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med*. 2006 ;144(7):465-74.
55. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. *Diabetes Care*. 2009; 32: S13-61.
56. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1963-1972.
57. AACE/ACE. Endocrine Practice. 2002; 8: 40-82.
58. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005.
59. Kutlu M. Tip I Diabetes Mellitus (IDDM) Tedavisi. Ed: Aral Y. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998, 255-343.
60. Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. 2009-2010; 129-137.
61. Atabek T. Şeker Hastalığının Yönetimi. Kaya Matbaacılık, İstanbul, 1995.
62. Gürlek A. Diyabetik Ketoasidozlu ve Hiperozmolar Koma Hastasına Yaklaşım. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 7(1): 35-36.
63. Aral Y. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperosmolar Sendrom. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 7(1): 40-48.

64. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ag, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Araştırma Grubu. 2001, 2. baskı.
65. Akalın S, Aslan M, Başkal N, Çorakçı A, Dinççağ N, Erbaş T, Hatun S, İlkova H, İmamoğlu S, Karadeniz S, Korugan Ü, Özer E, Tuncel E, Yeşil S, Yılmaz C, Yılmaz Mmt. ed: Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Novo Nordisk, İstanbul, 2000.
66. Yenigün M.(Ed.): Her Yönü ile Diyabetes Mellitus, Haseki Hastanesi Vakfı Yayını II, İstanbul, 1995.
67. Damcı T. Diyabetik Hastada Hipoglisemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi, No:29. 2002, 293-296.
68. Andereah TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Cecil Essentials Of Medicine (4.Edisyon). Ed: TUZCU M. Çevik Matbaası, İstanbul, 2000, 533-551.
69. Alper M, Öztürk M, Biricik S. Dahiliye-2 Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 731-749.
70. Astam N. Diyabetik Retinopati. Galenos. İstanbul, 7(81): 52-56.
71. Akçicek F, Aral Y, Çetir B, Doyuran S, İmamoğlu S, Özmen B, Menteş J, Tüzün M, Yeşil S, Yılmaz C. Diabetes Mellitus. Ed: Tüzün M, Tedavi 1997. Novo Nordisk, 1997.
72. American Diabetes Association. Standards of Medical Care İn Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28: S4-S36.
73. Silverstein J, Kingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmesiter LA, Clark N. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28: 186-212.
74. Alello LM, Cavallerano JD. Ocular complications of diabetes mellitus in: Joskin's diabetes mellitus. Eds: CR Kahn GC Weir, Iea Rebigen 1372 ed philedelphia, Badlimore, 1994; 771 – 773.
75. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, 2000;bölüm 1, s.1–9. İstanbul.
76. Herman WH: Eye disease and nefropaty in NIDDM. Diabetes care. 1990; 13: 24-29.

77. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik Nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004; 3(1): 12-17.
78. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes care. 2005; 28: 164–176.
79. Erdoğan G. Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997; 62-63.
80. Osterby R, Gundersen HJG. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. 1. Early abnormalities. Diabetologia. 1990; 33: 407-410.
81. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert H. Prevalence of hypertension in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 1990; 33: 407-410.
82. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. Diabetes Care. 1994; 17: 120–125.
83. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet. 1982; 1(8287): 1430-1432.
84. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Edition. 2001; S: 2109–2143.
85. Bakris GL, Sowers JR. Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. Curr Diab Rep. 2002; 2 (3): 258–262.
86. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. Diabetes. 2003; 52: 1036–1040.
87. Mac Isaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27: 195– 200.
88. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003; 289: 3273–3277.

89. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes care. 2004; 27 (Suppl.1): S79–83.
90. Mogensen CE. Renal Changes and nephropathy in diabetes. Hoechst Marion. Rousel. Bridgewater NJ. 1996; S: 3-12.
91. Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationship in diabetic nephropathy. J Clin Invest. 1984; 74(4): 1143-1155.
92. Büyük Devrim, Yılmaz MT, Satman İ, Dinçoğlu N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Diabetolojiye giriş, laboratuvar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu, 1996.
93. Erdoğan S.(Ed.). Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. Diyabet Hemşireliği Derneği, İstanbul, 2002.
94. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 19(2): 113-121.
95. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Reviews.1999; 7: 245-252.
96. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insülin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 333; 89-94.
97. Börü ÜT, Alp R, Sargın H, Koçer A, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients Attending a Diabetes Center in Turkey. Endocrine Journal. 2004; 51(6); 563-567.
98. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes. 1989; 38(11): 1456-1461.
99. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reavan GM. İnsülin resistance, glucose intolarance and hyperinsülinemia in patients with hypertension. Am J Hypertens. 1989; 2(6 Pt 1): 419-423.
100. Bozyer İ, Baybek H, Eksen M, Düzöz G, Yavaş S. Muğla Devlet Hastanesi ve Sosyal Sigortalar Kurumu Muğla Hastanesi Dahiliye Kliniklerinde Yatan Diyabetli Hastaların Ayak Bakımına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Uluslar arası İnsan Bilimleri Dergisi. 2004.

101. Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1019-1021.
102. Yeşil S, Hatemi H.(Ed.). Klinik Endokrinoloji. Endokrinolojik Hasta ve Cerrahi. Diyabetik Ayak ve Cerrahi Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1998; 2(2): 45-53.
103. Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab*. 2004; 30(6): 549-556.
104. Tüzün M, Yılmaz C, Erboz S, Durmaz İ, Özyalçın H, Ulusoy S, Sesli E, Özinal M, Hamulu F, Çetinkalp S. Diyabetik Ayak ve Tedavisi. Ed: Tüzün M. Asya Tıp Yayıncılık Ltd. Sti. İzmir, 1999.
105. Olgun N. Diyabetik Ayak Yaraları ve Bakımı. Hemşirelik Forumu Dergisi. 1998; 1(3): 141-144.
106. Demirbaş B, Güler S, Çakır B, Çulha C, Şahin İ, Serter R, Gürsoy G, Aral Y. Diyabetik Ayaklı 124 Hastanın İncelenmesi. *Klinik Bilimler&Doktor*. 2001; 7(6): 727-729.
107. Dinççağ A, Baktıroğlu S, Dinççağ N. Diyabetik Ayak: Amputasyon Önlenebilir Mi?. *İst.Tıp Fak. Mecmuası*. 1999; 62: 1.
108. Türkaslan T, Altındaş M. Diyabetik Ayak Yaraları. *Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahisi Dergisi*. 2004; 12(1): 51-57.
109. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüsyon öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004; 5(3): 1-12.
110. Yöntem A, Çakır B. Diyabetik Ayakta Risk Faktörleri ve Korunma. *Klinik Bilimler&Doktor Dergisi*. 2002; 8(3): 294-303.
111. Gündoğdu S, Açıbay Ö. Tip 2 Diyabetin Evreleri ve Takip Kriterleri. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu Dergisi*. 2003; 8(2): 10-13.
112. Kızıltan M, Karaali SF, Uzun N. Diyabetik Ayak Yaraları ve Nöropati İlişkisi. *Yeni Symposium*. 2003; 41(2): 64-70.
113. Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G. The Foot in Diabetes. 2006.

114. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM;. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Edition, 2005; 332-340.
115. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ. 1998; 316(7134): 823-828.
116. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 998.
117. Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi. Erol Ç. editör. Klinik Kardiyoloji. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi. 2004; 1-20.
118. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-2497.
119. Hamsten A, Steiner G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective. J Intern Med Suppl. 1994; 736: 1-3.
120. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(5): 1433-1437.
121. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998; 21: 1551-1559.
122. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care. 2007; 30: 2729-736.
123. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single photon emission computed tomography imaging. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 43-49.

124. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care*. 1993;16: 434–444.
125. Kuller LH, National Diabetes Data Group. Stroke and diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995: 449–456.
126. Solomon CG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348: 457-459.
127. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294(19): 2437-2445.
128. Güney E. Oral Antidiyabetik İlaçlar. *Galenos*. 2003; 7(86): 6-12.
129. Orhan Y. Diabetes Mellitus. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Ed: Sencer E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 247-286.
130. Hill JO. Walking and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(6): 1524-1525.
131. Dinççağ N. Tip 2 Diyabet (NIDDM) Tedavisi ve Yenilikler. *Türk Diyabet Yıllığı*. Türk Diyabet Cemiyeti Yıllık Yayın Organı. İstanbul. 1998; 132-143.
132. Pandit K, Mukhopadhyay P. Insulin therapy--role beyond glucose control. *J Indian Med Assoc*. 2004; 102(10): 572, 574, 576 passim.
133. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995; 268(5209): 423-426.
134. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in noninsulin dependant diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 836-848.
135. Jönsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 53(6): 429-435.
136. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994; 11(10): 974-980.

137. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type diabetes mellitus. *Drugs*. 1998; 55(4): 563-584.
138. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. 2008; 51(1): 8-11.
139. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997; 157(15): 1681-1686.
140. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2006; 174(2): 169-174.
141. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ*. 2006; 174(2): 185-186.
142. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002; 287(3): 360-372.
143. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1): 73-74.
144. Chounta A, Zouridakis S, Ellinas C, Tsiodras S, Zoumpouli C, Kopanakis S, Giamarellou H. Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. *J Hepatol*. 2005; 42(6): 944-946. Epub 2005 Apr 7.
145. Fuhendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, Shymko R, Carr RD. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998; 47(3): 345-351.
146. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001; 61(11): 1625-1660.
147. Dunn C, Faulds D. Nateglinide. *Drugs*. 2000; 60: 607-615.
148. Krentz A, Bailey C. Oral antidiabetic drugs—current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005; 65(3): 385-411.
149. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005; 310(5754): 1642-1646. Epub 2005 Nov 24.

150. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of Metformin. *Diabetes Care*. 1990;13(6): 696-704.
151. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med*. 2007; 147(8): 578-581.
152. Stafylas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN. The controversial effects of thiazolidinediones on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol*. 2008; 4 Aug. (Epub ahead of print).
153. Takeda Pharmaceutical Co. Observation of an increased incidence of fractures in female patients who receive long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCL) tablets for type 2 diabetes mellitus (Letter to Health Care Providers). <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf>. (accessed 19 March 2007).
154. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR-gamma agonist BRL40653 (rosiglitazone). *Calcified Tissue International*. 2004; 75(4): 329-337.
155. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(18): 3147-3158.
156. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept*. 2005; 128(2): 87-91.
157. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept*. 2005;128:117-124.
158. Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: Lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept*. 2005;128:125-134.
159. Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia*. 2005; 48: 1700-1713.
160. Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)*. 2005; 20: 357-365.
161. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002; 359: 824-830.

162. Gromada J, Brock B, Schmitz O, Rorsman P. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004; 95: 252-262.
163. Leon DD, Crutchlow MF, Ham JY, Stoffers DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38: 845-859.
164. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2628-2635.
165. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995; 44(9): 1126-1131.
166. He YL, Balch A, Campestrini J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the DPP-4 inhibitor, LAF237, in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Therapeut.* 2005; 56: abstract PII-19.
167. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5): 2078-2084.
168. deJager S, Lebeaut A, Couturier A, Schweizer A. Sustained reduction in HbA_{1c} during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes.* 2006; 55 (Suppl. 1): abstract 120-OR.
169. He YL, Sabo R, Wang Y. Influence of age, gender and BMI on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin [abstract PIII-19]. *J Clin Pharmacol.* 2006; 79: 63.
170. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49(9): 2049-2057. Epub 2006 Jul 1.
171. Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Holst JJ, Foley JE. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor,

- improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4888-4894. Epub 2005 May 10.
172. Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus. *Drugs.* 2004; 63(13): 1419-1432.
173. Mistik S, Toprak D, Aksu M. Use of Drugs for Diabetic Neuropathy in a Group of Turkish Diabetic Patients. *Middle East Journal of Family Medicine.* 2005, 3(2).
174. Süle V. Konya ve çevresindeki Beslenme Alışkanlıkları ile Diabetes Mellitus Tip II Arasındaki İlişki üzerine Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya (2005).
175. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/about/contact.htm>. National Diabetes Statistics. 2004.
176. Kahn CR. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. An Overview. In Alexander M, Krall LP, Bradley RF et al. editors. *Joslin's Diabetes Mellitus.* 1985, by Leo Febiger USA. 43-50.
177. Hough Rachael. İç Hastalıkları. Süleymanlar İ, Ünal S. (Çev. Ed): *Metabolik ve Endokrin Hastalıklar.* Güneş Kitabevi. 1. Baskı, Ankara, 2001; 311-317.
178. Toktamış A, Demirel Y. Tip 2 Diabet İçin Bağımsız Bir Risk Faktörü: Sigara. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002; 24(4): 209-214.
179. Kopelman PG, Hitman GA. Diabetes. Exploding type II. *Lancet.* 1998; 352 Suppl 4: SIV5.
180. Özer E. Etkin Diyabet Hasta Eğitim Programlarının Geliştirilmesi. *Diyabet Forumu* 2005; 1:61-66.
181. Gözaydın M, Duygun T, Saygırlı İ. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Glisemi İle Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. *Medikal Network Klinik Bilimler&Doktor.* 2003; 9: 670-674.
182. Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonmakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health.* 2007; 7: 186.
183. Chan MF, Yee AS, Leung EL, Day MC. The effectiveness of a diabetes nurse clinic in treating older patients with type 2 diabetes for their glycaemic control. *J Clin Nurs.* 2006; 15(6): 770-781.

184. Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. Clin Med Res. 2003; 1(3): 189-200.
185. Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 Diyabetin Tedavisinde Yeni Umut: Thiazolidinedionlar. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004; 35(3): 123-126.
186. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, Hokanson JE, Brunzell JD. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 2003; 52(10): 2623-2629.
187. Gokcel A, Ozsahin AK, Sezgin N, Karakose H, Ertorer ME, Akbaba M, Baklaci N, Sengul A, Guvener N. High prevalence of diabetes in Adana, a southern province of Turkey. Diabetes Care. 2003; 26(11): 3031-3034.
188. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. Arch Intern Med. 2004; 164(8): 892-896.
189. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004; 27(1): 155-161.
190. Kavak HV. Tip 2 dm ile beslenme alışkanlığı arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2006.
191. Kartal A, Çağırğan M, Tıgılı H, ve ark. Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2008; 7: 223-230.
192. Pala T, Eser E, Özmen B, Aydemir Ö, Boyvoda S. The determinants of quality of life including treatment satisfaction in patients with type two diabetes mellitus: Are different generic Qol instruments sensitive to the same determinants? Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2004; 3: 91-99.
193. Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: Treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal versus premixed insulin analogues. Eur J Endocrinol. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print].

194. Damci T, Kultursay H, Oguz A, Pehlivanoglu S, Tokgozoglu L. Sub-optimal drug treatment of diabetes and cardiovascular risk in diabetic patients in Turkey. A countrywide survey. *Diabetes Metab.* 2004; 30(4):327-333.
195. Graziella B et al. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: The Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. In pres, corrected proof, available online 22 february 2007. doi:10.1016/j.numecd.2006 08.007.
196. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-de-la-Cámara A, Pita S, Diez-Espino J, Mateos J, Merino J, Serrano-Rios M. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(6): 909-915.
197. Bağrıaçık N, Hatemi H, Oşar Z, Özyazar M, İpbüker A, Yumuk V, Damcı T, Görpe U. *Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları*. Ed: Bağrıaçık N. Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları I, İstanbul, 1999.
198. Bethel MA, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Board Fam Pract.* 2005; 18(3):199-204.
199. Marre M, Sauvanet JP. What allows a type 1 diabetic to be well controlled. *Diabetes Metab.* 2002; 28(4 Pt 2): 2S7-2S14.
200. Meltzer D, Egleston B. How patients with diabetes perceive their risk for major complications. *Eff Clin Pract.* 2000; 3(1): 7-15.
201. Purnell JQ, Weyer C. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol.* 2003; 2(1): 33-47.
202. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Chapter 30 Type 2 Diabetes Mellitus, Buse BJ, Polonsky KS, Burant CF, Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed: Saunders, Philadelphia. 2007: 1329-1389.
203. Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents?. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(2): 321-332.
204. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.

205. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Editörler. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları. 2. Baskı İstanbul. 2007; 35-39.

206. Gönen S, Güngör K, Çilli AS, et al. Comprehensive analysis of health related quality of life in patients with diabetes: A study from Konya Turkey. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2007; 11: 81-88.

207. Jonsson PM, Nyström L, Sterky G, Wall S. Sociodemographic predictors of self-rated health in patients with diabetes of short duration. *Scand J Public Health*. 2001; 29(4): 263-270.

208. Larsson D, Lager I, Nilsson PM. Socio-economic characteristics and quality of life in diabetes mellitus--relation to metabolic control. *Scand J Public Health*. 1999; 27(2): 101-105.

209. Arslantaş D, Ünsal A, Metintaş S, Koç F. Knowledge of diabetic patients about diabetes at the primary stage in Eskişehir. Turkey. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2008; 24: 263.268.

210. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(2): 275-78.

211. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(10): 1734-1738.

212. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 881-885.

213. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2003; 46 Suppl 1: M9-16. Epub 2002 Nov 7.

214. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999; 354(9179): 617-621.
215. Akbar DH. Sub-optimal postprandial blood glucose level in diabetics attending the outpatient clinic of a University Hospital. *Saudi Med J*. 2003; 24(10): 1109-1112.
216. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110(2): 214-219.
217. Powers CA. Diabetes Mellitus. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; 2152-2179.
218. Al-Shehri AH, Taha AZ, Bahnassy AA, Salah M. Health-related quality of life in type 2 diabetic patients. *Ann Saudi Med*. 2008; 28: 352-360.
219. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988; 11(1): 21-32.
220. Boulton AJ, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care*. 1985; 8(2): 125-128.
221. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Jennings A, Ah-See AK, Mayhew TM, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia*. 1989; 32(2): 92-102.
222. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19(7): 751-754.
223. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993; 10(9): 820-824.
224. Bilous RW. Diabetic autonomic neuropathy. *BMJ*. 1990; 301: 565-567.

225. Bergström B, Lilja B, Osterlin S, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in type I diabetes: influence of duration and other diabetic complications. *Acta Med Scand.* 1987; 222(2): 147-154.
226. Nathan PK, Ward JD. Diabetic neuropathy in complications of diabetes edited by Harry Keen and Jarret. Butler and Taner Ltd. Frome and London. 1975; 151-177.
227. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am.* 2004; 88(4): 947-999, xi.
228. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24 (8): 1448-53.
229. Perkins BA, Greene DA, Bril V. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 748-752.
230. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med.* 1999; 107(2B): 17-26.
231. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Hohman TC. Reversal of defective peripheral nerve conduction velocity, nutritive endoneurial blood flow, and oxygenation by a novel aldose reductase inhibitor, WAY-121,509, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Complications.* 1996; 10(1): 43-53.
232. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *Neurol.* 1996; 243(6): 431-440.
233. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain.* 1983; 106 (Pt 4): 791-807.
234. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 341-350.
235. Efe B, Kutlu C, Özer A, Harmancı A, Topbaş S, Erenoğlu E. Diyabetik Nöropati. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi.* 1992; 2(1): 77-94.
236. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. In Mashimo H, May RJ, Kahn C.R eds editors. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company. 2005; 925-950.
237. Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II

- receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep.* 2002; 4(5): 387-393.
238. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes.* 1997; 46 Suppl 2: 101-103.
239. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995; 332(19): 1251-1255.
240. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefèbvre PJ. Factors predictive of nephropathy in DCCT Type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabet Med.* 2003; 20(7): 580-585.
241. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 116(1): 270-273.
242. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Clinical Diabetes.* 2001; 19: 29-32.
243. Şengül AM, Uçak S, Şeber S, İçen M, Balcıoğlu N, Oba E, Karul S, Altunbaş Y. A Delayed Diagnosis in Type 2 Diabetes: Retinopathy. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2002; 6(1): 31-35.
244. Chiarelli F, Giannini C, Di Marzio D, Mohn A. Treating diabetic retinopathy by tackling growth factor pathways. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005; 6(4): 395-409.
245. Brown FM, Allison BG. Diabetes and Pregnancy In Mashimo H, May RJ, Kahn CR eds, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company. 2005; 1035-1048.
246. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998; 105(10): 1801-1815.
247. Bertram B. Prevalence of patients with diabetes mellitus without and with retinopathy in an ophthalmology practice. *Ophthalmology.* 1997; 94(6): 401-404.
248. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4): 229-234.

249. Fein F, Scheuer J. Heart Disease in diabetes mellitus: theory and practice. 4th ed. New York, NY: Elsevier Science Inc;1990; 812-823.
250. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999; 100(10): 1134-1146.
251. Gökdoğan F, Çatakoğlu MN. Diyabetli Hastalarda (NIDDM) Koroner Kalp Hastalığı İle İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi. MN-Kardiyoloji Dergisi. 1999; 6(3): 164-169.