

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

DİYABET POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN TÜM
OLGULARIN İLK BAŞVURU ANINDAKİ
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK VE
LABORATUAR VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYŞENUR UÇAR

2014

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

DİYABET POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN TÜM
OLGULARIN İLK BAŞVURU ANINDAKİ
DEMOGRAFİK, ANTROPOMETRİK, KLİNİK VE
LABORATUAR VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYŞENUR UÇAR

DANIŞMAN
Prof. Dr. ALİ TAMER

2014

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam, klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Ali Tamer' e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yazım aşamasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Hakan Cinemre' ye, Sayın Prof. Dr. Erkan Parlak' a, Sayın Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler' e, Sayın Doç. Dr. Savaş Sipahi' ye, Doç. Dr. Mehmet Çölbay'a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarını esirgemeyen; Kardiyoloji Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz' e, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasemin Gündüz' e,

İsimlerini tek tek yazmakta zorlanacağım kliniğimiz değerli tüm uzmanlarına ve desteğini her zaman hissettiğim Anestezi Uz. Dr. Jan Şerbetçigil Ergönceç' e,

Birlikte uyum içinde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan Dr. Attila Önmez, Dr. Ülkü Akçay, Dr. Hasan Ergenç ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca yazım aşamasında yardımcı olan değerli dostum Dr. Saadet Sayan' a,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimiz değerli tüm hemşire ve personeline,

İyi bir hekim olarak yetişmem için benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen biricik anneme ve mutluluk kaynağım kardeşime teşekkürlerimi borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Ayşenur UÇAR

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Diyabet dinamik süreçleri olan bir hastalıktır ve başlangıç noktasında hastanın konumu iyi bilinmelidir. Bu çalışmada, Diyabet Polikliniğine başvuran diyabetik hastaların ilk başvuru anındaki sosyodemografik verilerinin, biyokimyasal ve antropometrik verilerinin, ilaç tedavi modalitelerinin ve komplikasyon oranlarının incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Diyabet polikliniğine başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranarak tip1 DM, tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel DM tanısı konulan veya takipte olan toplam 3868 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda sosyodemografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal veriler toplanarak analizleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda DM tiplerine göre, en sık DM tip 2 saptandı. Tüm gruplar için yaş ortalaması 56 (18-92) yıl ve kadın cinsiyet daha sık (%57,7) gözlemlendi. VKI tüm gruplar için DM tip 2 ve prediyabetik hastalarda daha yüksek düzeyde saptandı. HbA1c düzeyleri tüm gruplar için ortalama %8,7 (4,3-18,8), Tip 2 DM için %8,8 (4,3-18,8) saptandı. DM tip 2, kendi içinde incelendiği 3 grupta en yüksek HbA1c düzeyi 2. grupta %11±3,6 saptandı. Çalışmamızda VKI, tüm gruplarda ortalama 30 (15-83) kg/m², tip 2 DM' de 31 (16-83) kg/m² düzeyinde saptandı. Tüm DM tipleri içinde hastalarda en fazla görülen mikrovasküler komplikasyon nöropati (%15), en az görülen ise retinopati (%2,9) idi. Tip 2 DM gruplarında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığının diyabet süresi ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda metformin ve sülfonilüre kombinasyonu (%36,4) kullandığı, en az kullanılanın ise tek başına uzun etkili insülin (%1,7) olduğu saptandı.

SONUÇ: Diyabet polikliniğine başvuran olguların ağırlıklı olarak kötü kontrollü kan şekeri olan diyabetik olgular olduğu, VKI' nin yüksek olduğu, en sık ek hastalığın hipertansiyon olduğu, en sık nöropati komplikasyonu saptandığı tespit edildi. Sakarya ilinde multisistemik yaklaşım gerektiren diyabet hastalığının tedavisinde sağlık yöneticilerinin il merkezinde diyabet merkezi ihtiyacını değerlendirmeleri gerektiği, hekimlerin diyabet tedavisinin yanısıra obezite tedavisine de önem vermeleri gerektiği, diyabet eğitim hemşireliğinin ve diyetisyen hizmetlerindeki eksikliğin giderilmesi ile bu

eksikliğin giderilmesine sağlık hizmeti veren hekimlerin de istekli olması gerektiği dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, diyabetik komplikasyonlar, diyabetik tedavi modaliteleri

ABSTRACT

INTRODUCTION AND BACKGROUND: Diabetes is a disease with dynamic processes and it's wise to know about the position of the patient at the beginning of management. In this study, our aim was to investigate socio-demographic, biochemical and anthropometric data as well as complication rates and drug treatment modalities in diabetic patients on their first presentation to our outpatient diabetes clinic.

MATERIALS AND METHODS: Medical files of 3,868 patients presented to and followed up at our outpatient diabetes clinic and diagnosed with 1 diabetes, type 2 diabetes, prediabetes and gestational DM were retrospectively reviewed. Sociodemographic, anthropometric, clinical and biochemical data was collected and analyzed.

RESULTS: Our study results showed that the most common DM was type 2 DM. Mean age of total patients (3868) was 56 (18-92) years and female gender was more often (n=2231) (57,7%). BMI was higher in DM type 2 and prediabetic patients in all groups. Mean HbA1c level was 8,7% (4,3-18,8) while it where it was 8,8% (4,3%-18,8%) in type 2 DM. When all groups were compared, highest HbA1c level was in group 2 with $11 \pm 3,6$ %. In our study, mean BMI of the patients as a whole was 30 (15-83) kg / m² and it was 31 (16-83) kg / m² in type 2 DM. The most common microvascular complication was neuropathy (15%), while the least common was retinopathy (2,9%) among all DM patients. There was a statistically significant association between micro/macrovascular complications and hypertension as well as presence of coronary artery disease in type 2 DM patients. Type 2 DM patients treated at the highest rate in the combination of metformin and sulfonylurea combination was found to be the most common used combination (36,4%) in treatment of type 2 DM, whereas the least common used treatment was long acting insulin (1,7%).

CONCLUSION: We found that most of the patients presented to diabetes outpatient clinic were blood sugar poorly controlled diabetics, the most common comorbid disease was hypertension and the most diabetic complication was neuropathy. We suggest that in management of multisystem approach requiring diabetes, health care officers of Sakarya should evaluate the need of a diabetes center in downtown Sakarya. Also physicians should give importance to obesity in addition to diabetes treatment.

Improvements of diabetes education nursing and dietitinary service should be made and physicians should be desirous in these improvement precesses.

Keywords: Type 2 Diabetes, diabetic complications, diabetic treatment modalities

İÇİNDEKİLER

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

2.1.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	15
2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	17
2.1.9. Tip 2 Diyabetin Medikal Tedavisi	19
2.1.9.1 Oral Antidiyabetik İlaçlar	19
2.1.9.2. İnsülin Tedavisi	23
2.1.9.3. İnsülinomimetik İlaçlar	25
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	49
7. EKLER	51
EK-1: Standart veri formu.....	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

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

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

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	Diyabetes Mellitus' un Etyolojik Sınıflaması	6
Tablo 2	Diyabetes Mellitus Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 3	ADA ve WHO' ya Göre GDM Tanı Kriterleri	10
Tablo 4	İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri	24
Tablo 5	Tüm Grupların Sosyodemografik Verileri	31
Tablo 6	Tüm Hastaların Antropometrik Verileri	32
Tablo 7	Tüm Hastaların Laboratuar Verileri	32
Tablo 8	Tüm Grupların Başvuru Anındaki Komplikasyon Verileri.....	32
Tablo 9	Tip 2 DM Hasta Gruplarının Sosyodemografik Verileri	34
Tablo 10	Tip 2 DM Hasta Gruplarında Antropometrik Veriler	35
Tablo 11	Tip 2 DM Hasta Gruplarında Laboratuar Veriler.....	35
Tablo 12	3 Gruba Göre Olguların Komplikasyon Oranları.....	36
Tablo 13	Tip 2 DM' li Hastaların Başvuru Anında İlaç Kullanımı	36
Tablo 14	Tip 2 DM Hasta Gruplarında İlk Başvuruda İlaç Kullanımı.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Tip 2 DM, genellikle erişkin yaşta, daha az sıklıkla çocuklukta başlar, tip 2 diyabet prevalansı yaşla birlikte artar ve erkeklerde 65–69, kadınlarda 70–74 yaşları arasında yükselişe geçer.

DM, komplikasyonlarla seyreden morbidite ve erken mortalite riski yüksek bir hastalık olup uzun süren hiperglisemi başta göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliğine sebep olmaktadır (1-3,4). Hiperglisemiye bağlı gelişen genel semptomlar arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, enfeksiyona eğilim ve büyüme geriliği sayılabilir (1-5). Diyabetin akut metabolik komplikasyonları yanı sıra kronik komplikasyonları zemininde gelişen diyabetik ayak hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltırken, aynı zamanda yaşamını da tehdit eden, sosyoekonomik maliyeti artıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır (5,6). Tüm bu komplikasyonlar, ülkeler için önemli tıbbi sonuçlar ve ekonomik kayıplara sebep olur. Farklı ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12' sini diyabet giderleri oluşturmaktadır (7). 156 Tip 1 ve 3469 Tip 2 DM hastası ile yapılan bir çalışmada bir diyabet hastasının ülkeye yıllık maliyeti ortalama 3800- 4400 USD' ini bulmaktadır (8).

1920' lerde insülin, 1940' larda sülfonilüreler, 1960' lardan itibaren metformin kullanımı ile diyabetik hastaların yaşam süreleri uzamış ve komplikasyon sıklığı da azalmıştır.

Bu çalışmada; diyabet polikliniğine başvuran olguların başvuru anındaki demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreleri ile tedavi modalitelerinin, poliklinik dosyalarından geriye yönelik olarak tarayarak polikliniğimize başvuran olguların verilerinin analiz edilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus' un Tanımı Ve Tarihçesi

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

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

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

IDF Diyabet Atlası' nda farklı ülkeler ve bölgelerdeki diyabet prevalanslarını karşılaştırmak için dünya nüfusunun standart yaş grubu dağılımına göre 2010 yılı

standardize diyabet prevalansı %6,4 iken 2030 yılında yaklaşık olarak %20 artış ile %7,7' ye ulaşacaktır. Sayısal olarak söylemek gerekirse şimdilerde 285 milyon olan diyabetli nüfusun yirmi yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir (13). Diyabet prevalansındaki artış, nüfus artış hızı ve ortalama yaşam süresinin uzaması sonucunda yaşlanmaya ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucunda obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır (7,14).

Halen dünya genelinde 15 yaş altındaki çocuk nüfusu 1 milyar 900 milyondur. Bu yaş grubunda tip 1 diyabet prevalansı %0,025' dir. Bir başka şekilde ifade edilirse 15 yaş altı 479,600 çocuğun tip 1 diyabetli olduğu sanılmaktadır (13).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve Amerikan Ulusal Sağlık Ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III); diyabetli bireylerin %30-50' sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir (15,16). Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır. 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)' nın sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, IGT prevalansı ise %6,7 bulunmuştur (15).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

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

2.1.3.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Özellikleri

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

2.1.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi

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

2.1.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Özellikleri

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite sıklığının artmasıyla birlikte son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur (Vücut Kitle İndeksi (VKI) >25 kg/m²). Başlangıçta DKA' ya yatkın değildir,

ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervi azaldıkça DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı, birçok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastaların hekime başvuru sebebi, bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme olabilir (18,19).

2.1.3.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

2.1.3.5.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji

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

2.1.3.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Özellikleri Ve Tedavisi

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

2.1.4. Diyabetes Mellitus Sınıflama

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

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

- I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)
 - A. İmmün aracılıklı
 - B. İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
- III. Diğer spesifik diyabet tipleri
 - A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
 - 1-Kromozom 12, HNF-1 (MODY3)
 - 2-Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
 - 3-Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)
 - 4-Kromozom 13, İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1 ;MODY 4)
 - 5-Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)
 - 6-Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
 - 7-Mitokondriyal DNA
 - 8-Diğerleri
 - B- İnsülin etkisinde genetik defekt
 - 1-Tip A insülin rezistansı
 - 2-Leprechaunizm
 - 3-Rabson-Mendenhall sendromu
 - 4-Lipoatrofik diyabet
 - 5-Diğerleri
 - C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - 1-Pankreatit
 - 2-Travma/pankreatektomi
 - 3-Neoplazm
 - 4-Kistik fibrosis
 - 5-Hemakromatozis
 - 6-Fibrokalküloz pankreas
 - 7-Diğerleri
 - D- Endokrinopati
 - 1-Akromegali
 - 2-Cushing sendromu
 - 3-Glukagonoma
 - 4-Feokromasitoma
 - 5-Hipertiroidizm
 - 6-Somatostatinoma
 - 7-Aldesteronoma
 - E- İlaç ya da kimyasallara bağlı
 - 1-Vacor
 - 2-Pentamidin
 - 3-Nikotik asit
 - 4-Glukokortikoidler
 - 5-Tiroid hormonu
 - 6-Diazoksit
 - 7-Beta-adrenerjik agonistler
 - 8-Tiazidler
 - 9-Dilantin
 - 10- İnterferon
 - F- Enfeksiyonlar
 - 1-Konjenital rubella
 - 2-Sitomegalovirus
 - 3-Diğerleri
 - G- İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları
 - 1-"Stiff-man" sendromu
 - 2-Anti-insülin reseptör antikoları
 - 3-Diğerleri
 - H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
 - 1-Down sendromu
 - 2-Klinefelter sendromu
 - 3-Turner sendromu
 - 4-Wolfram sendromu
 - 5-Friedreich ataksisi
 - 6-Huntington koresi
 - 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - 8-Miyotonik distrofi
 - 9-Porfiria
 - 10-Prader-Willi sendromu
- IV-Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

2.1.5. Diyabetes Mellitüs Tanı Kriterleri

A. Diabetes Mellitus

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

Tablo 2. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (17,18)

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

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. Standardize metotlarla ölçülmelidir.

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

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

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

Plazma glukoz (mg/dl) = 0,558 + 20,254 X tam KG (mg/dl)

Plazma glukoz (mg/dl) = 0,102 + 19,295 X kapiller KG (mg/dl)

Plazma glukoz (mg/dl) = 0,137 + 1,951 X serum glukoz (mg/dl)

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

WHO'ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide bu fark %15' e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8' e iner.

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2. st glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1. st PG düzeyinin 200 mg/dl' nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu bireylerin diyabet gibi takip edilmesi genel kabul gören yaklaşımdır.

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

A.B.D.' de tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul

edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

2.1.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ‘ ta Tanı

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

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

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

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

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

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

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

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

Amerikan NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise Mart 2013’ te toplanan ‘GDM Tanısı için Uzlaşma Konferansı’ nda yayınladıkları bildiriye, IADPSG kriterlerini kullanmak için eldeki kanıtların yeterli olmadığını, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 g glukozlu ön tarama testi ve arkasından 100 g glukozlu 3 st’ lik OGTT)

önermişlerdir. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymak için iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini önermektedirler (Tablo 3) (18,23).

TEK AŞAMALI TEST

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

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

2.1.5.3.Prediyabet

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

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

2.1.6. Diyabetes Mellitus Tarama Endikasyonları Ve Tanı Testleri

2.1.6.1. Tip 1 Diyabet Taraması

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

2.1.6.2. Tip 2 Diyabet Taraması

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (18). Obez veya kilolu (VKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 88 cm, erkekte ≥ 102 cm) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Ayrıca VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birini taşıması halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması;

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

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

MODY ayırıcı tanısı:

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

2.1.6.3. GDM Taraması

TEMĐ Önerileri

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

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

2.1.7. DM Laboratuvar İncelemeleri Ve Rutin İzlem

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

A1C: 3-6 ayda bir

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

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

Serum kreatinin: Erişkinde yılda bir bakılmalıdır.

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

EKG: Her yıl çekilmelidir.

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

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

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

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

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

Retinopatide % 21 azalma (p=0,015)

Albuminüride % 33 azalma (p=0,00001)

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

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

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak iki grupta incelenir:

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

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

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

2) Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati

Diabetes mellituslu hastalarda, akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilir ancak asıl sorun, “Kronik Vasküler Sendrom” da denilen uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır. Diyabetik mikroanjiopatik değişimler, genelde diyabete özgü ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır (28,29).

Diyabetin mikroanjiopatik ve makroanjiopatik kronik komplikasyonları (30):

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

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

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

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

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

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

2.1.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

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

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

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

C) Genetik faktörler: Kalıtsal hastalık riski (hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi), ırksal ve bireye ait duyarlılıklar, muhtemel aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık (31).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Kontolsüz hiperglisemide insülin yokluğunda arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artarak LDL aterojen olduğu söylenebilir. Diyabetlilerde, aynı zamanda, trombosit adezyonu ve agregasyonu da artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bunlar, ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (31,32). Diyabetiklerde görülen dilate kardiyomiyopati büyük olasılıkla miyokarddaki mikroanjiyopatik değişikliklere ve mukopolisakkarid yapıdaki maddelerin interstisyumda birikimine bağlıdır. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olsun veya olmasın klinikte sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetersizliği ile ortaya çıkabilir (33,34).

Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar diyabetik bireylerde normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabette karaciğerde fibrinojen üretiminin artmıştır. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir, bu yüzden takipte serebrovasküler olaylar da sorgulanmalıdır. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (28).

Periferik Damar Hastalığı

Büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutarak lümen daraltan aterosklerozun sıklığı yaşla orantılı olarak artar, normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabet, makroanjiopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinste de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete özgüdür, orta ve küçük arterleri tutan tıkanıcı bir arterittir (35). Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir. Tip 2 diyabette makroanjiopatik lezyonlar daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları, alt ekstremité iskemisi, erektil disfonksiyon ve intestinal anginayı içerir. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diyabetik ayaktır (36). Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır.

Diyabetik Ayak

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

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

2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımında ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, nöropati ve retinopatidir (28).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal transplantasyon ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3' ünü diyabetikler oluşturur. Bu durum, gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diyabetik nefropati olduğunu gösterir. Avrupa ve ABD'de, tip 1 diyabetli hastaların %30-50' sinde, tip 2 diyabetiklerin % 5-15' inde diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik böbrekte önce diffüz, daha sonra eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson Sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir. GFR 15–20 ml/dk' nin altına indiğinde renal transplantasyon programına alınmalıdır (28,18).

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

Diyabetik Nöropati

Diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir, cinsiyet farkı görülmez. Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensöryel polinöropatidir. En sık görülen semptomlar, karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Diyabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polyol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran $Na^+ - K^+$ ATP ase 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 bozukluklar da devreye girer. Patogeneğinde aksonal proteinler ve vaso nervorum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da rol oynar. Diyabetik periferik nöropati en sık görülen diyabetik nöropati şeklidir. Tedavisinde iyi glisemik kontrol, daha sonra, ağrı ve diğer semptomlar için aspirin, kodeinle tedaviye edilmeye başlanır. Fayda görülmezse trisiklik ilaçlar ve mianserin denenir. Bir sonraki aşama fenitoin, karbamazepin, mexiletin'dir. Kramplar için diazepam, depresyon için trisiklik antidepressanlar ve kas güçsüzlüğü için fizyoterapi tercih edilir (28,34,37).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati gelişiminde mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulma sorumludur ve oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksüda, hemoraji ve retina ödemi izlenir. Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20–74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir. Diyabetik retinopatide, maküla, prognoz açısından en önemli kısımdır. Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyonudur. Aspirin ya da aldoz redüktaz inhibitörlerinin yararı gösterilmemiştir. Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi tedaviye başvurulur (18,38).

2.1.9. TİP 2 DİYABETİN MEDİKAL TEDAVİSİ

2.1.9.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetikler (OAD) etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar:

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

Tip 2 diyabetli hasta obez ise periferik insülin direncini kırmak için öncelikle biguanid grubu ile glikoz emilimini azaltan ve iştah kesici etkisi de olan akarboz, kombine edilebilir (39).

Sülfonilüreler

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

1. Kuşak Sülfonilüreler: Tolbutamid, klorpropamid, tolazamide ve asetoheksamide
2. Kuşak Sülfonilüreler: Glibenklamid, glipizide, glibornuride, glüklazid, glükidon ve glimepirid

Meglitinidler (Glinidler)

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

Repaglinid

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

Nateglinid

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

Biguanidler

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

periferik dokularda glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Metformin, obez ve obez olmayan tip 2 diyabet vakalarında, özellikle tip 2 diyabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi bulunan hastalarda serum lipid profiline olumlu etki gösterir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL-kolesterol düzeyini yükselttiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise, kan basıncını düşürmesi yanı sıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin günde 3–4 kez 500 mg veya 2–3 kez 850 mg alınabilir. Günlük maksimal doz 3000 mg' dır ve yemekle birlikte alınmalıdır. Metforminin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal intolerans olup, çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir. Nadir vakalarda vitamin B12 ve folik asit emilim bozukluğuna bağlı megaloblastik anemi, vaskülit ve pnömonitis yapabilir. Laktik asidoz, metformin ve diğer biguanidlerin görülen en ciddi yan etkisidir. Metformin, plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1,4 mg/dl, erkeklerde 1,5 mg/dl' yi aştığı durumlarda, santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim olduğu kardiyak ve solunum yetersizliklerinde, daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku perfüzyonunun azalmasına yol açan ağır enfeksiyonlarda, fonksiyon testlerini bozan karaciğer hastalıklarında, alkolizm vakalarında ve intravenöz radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda kontrendikedir. Biguanidlerin yaşlı hastalarda (>70 yaş) kullanılmaması önerilmektedir (39).

Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri

Alfa glikozidaz inhibitörleri ince bağırsaktaki alfa glikozidaz enzimini reversibl olarak inhibe eder. Karbonhidratların sindirimini geciktirerek postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür. Gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca aşırı duyarlılık durumları ve tip 1 diyabette tek başına kullanımı kontrendikedir. Antiasitler, safra reçineleri, bağırsak absorbanları ve dijestif ajanlar bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar (39).

Thiazolidinedionlar

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

Rosiglitazon:

Oral yolla kullanılır ve tamamen absorbe edilir. %99,8 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik sitokrom P450 (CYP)-2C8 izoenzimi ile metabolize olur ve aktif metabolitleri esas olarak idrar ile atılır (% 62). Günlük doz 4-8 mg tek veya bölünmüş dozlar halinde verilir. Plazma glukoz, C-peptid ve A1c' de düşme, total kolesterol ve LDL-kolesterolde (%14-18), HDL-kolesterolde (%11-14) artma, serbest yağ asitlerinde ise (%8-15) düşme yapmaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri (ALT veya AST) $\geq 2,5$ kat olanlar ile kalp yetmezliği III veya IV' üncü derecede olan Tip 2 DM' li hastalarda kullanılmamalıdır. Kilo alma, anemi, baş ağrısı, ödem ve hipoglisemi başlıca yan etkileridir (39).

Pioglitazon:

Oral yolla kullanılır. Biyoyararlanımı % 83 olup, iyi absorbe olur ve plazma proteinlerine bağlanma oranı > 97 ' dir. Plazma yarılanma ömrü 5-6 saat olmasına rağmen aktif metabolitleri nedeniyle glukoz düşürücü etkisi 16-23 saat kadar devam edebilir. Hepatik sitokrom P450 (CYP)-2C8 ve 3A4 ile metabolize olur ve esas olarak idrar ile atılır (> 55). Günde 15-45 mg dozlarında tek doz ve öğünlerle ilişkisi olmadan kullanılır. Plazma glukoz, C-peptid ve A1c ' de anlamlı düşmeler gözlenir. Kilo alma, ödem, hipoglisemi başlıca yan etkilerindendir ve kullanımı karaciğer enzim takibi gerektirir (39).

Yeni Geliştirilen Oral Antidiyabetik İlaçlar

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

Bu ajanların bazılarını şu şekilde sıralayabiliriz:

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

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

2.1.9.2. İnsülin Tedavisi:

1921 yılında Banting ve Best tarafından insülinin pankreastan ekstre edilmesi ve 1922 yılında DKA komasında olan Leonard Thompson isimli bir hastaya verilmesi ile ilk defa DM tedavisinde kullanılması dünya tarihine geçmiştir. Daha sonra 1926' da kristalize insülin, 1946' da NPH, 1950' de Lente, 1982' de insan insülinleri elde edilmiştir. 1990' lı yıllarda analog insülinleri kullanıma girmiştir. Ayrıca oral, nazal ve aerosol insülin üzerinde çalışmalar sürmektedir (2,41,43,44).

İnsülinin özellikleri: İnsan insülini 51 aminoasitten oluşan heterodimerik yapıda bir hormondur. Üç disülfid bağı ile birbirine bağlanmış olan A ve B zincirleri bulunmakta, A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasit içermektedir. İnsülin pankreası beta hücrelerinde proinsülin olarak sentezlenir. A ve B zinciri, C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır. Sekresyon granüllerinde proinsülin, insülin ve C-peptid parçalanır. Granüllerden insülin salınırken C-peptid salınımı da gerçekleşir. İnsülin periferik kanda monomer şeklinde bulunur. Açken ve herhangi bir ekzojen uyarı olmadan salınan insülin bazal insülin sekresyonu olarak tanımlanır. Her 9-14 dakikada bir dalgalar halinde salınır. Gıda alımı olmadığı koşullarda yaklaşık 1Ü/ saat düzeyinde sabit olarak devam eder (44).

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

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

İnsülinin etkileri:

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

Karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenesisi inhibe ederek glikoz salınımını ve yapımını engeller. Yağ dokusunda lipolizi baskılar. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine başlandığında en sık kullanılan insülinler, orta etki süreli (NPH) insülinler ve hazır karışım insülinlerdir. Tedavide yeni geliştirilen (rDNA) teknolojilerle üretilen insülinler tercih edilmelidir. Tip 2 diyabetiklerde günlük insülin ihtiyacı 0,2–0,5 IU kg/gün üzerinden hesaplanır; 2/3' ü sabah, 1/3' ü akşam verilir. Başlangıçta total insülinin 2/3' ü orta etkili (NPH), 1/3' ü kısa etkili insülin olacak şekilde ayarlanmalıdır (29).

Tablo 4. : İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

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

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

2.1.9.3. İnsülinomimetik İlaçlar

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

1-Amilin Analogları

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

2-İnkretin Bazlı İlaçlar

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

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

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

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

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

DPP-4 enzimi vücutta karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında ve kanda çözülmüş olarak bulunmaktadır (45,46). Oral alımından sonra bir-iki saat içinde %80

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

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

3. MATERYAL VE METOD

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Eğitim Araştırma (SÜEAH) Diyabet Polikliniği'ne 2010-2013 yılları arasında başvuran Tip 1 DM, Tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet tanısı olan veya polikliniğimizde yeni tanı konulan toplam 3868 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamıza alınan hastaların yaşı, yerleşim yeri, eğitim düzeyi, çalışma durumu, diyabet tipi ve süresi, kullandığı ilaçlar, sigara/alkol kullanımı, aile öyküsü, diyabetin kronik komplikasyonları, varsa diğer kronik hastalıkları ve bunlar için kullandığı ilaçlar sorgulandı. Aynı zamanda hastaların, TANİTA cihazı yardımı ile analiz edilen antropometrik verileri ve biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, LDL-kolesterol, kreatinin ve ALT düzeylerine bakıldı. Veriler, sosyodemografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler şeklinde gruplandırılarak, diyabet polikliniğine başvuran diyabetik hastalar için özel hazırlanmış dosyalardan retrospektif olarak kayıt edildi.

Çalışmamıza alınan hastalar, Tip1 DM, Tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet şeklinde DM tiplerine göre daha öncesinde tanı alan ve tedavi görmekte olan hastalar ile yeni tanı alan Tip1 DM, Tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet tanısı olan hastalardı.

Tip1 DM için yeni tanı alan hastalar, en az 8 saat açlık sonrası AKŞ \geq 126 mg/dl veya 75 gr OGTT sonrası 2. saat bakılan TKŞ \geq 200 mg/dl olması veya rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyi \geq 200 mg/dl ile birlikte diyabet semptomlarının varlığı ve HbA1c düzeyi \geq %6,5 (\geq 48 mmol/mol) olması şeklinde genel diyabet tanı kriterlerine ek olarak, insülin ve C peptid düzeylerinin düşük olması ve immünolojik testlerden(Adacık antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA) ve glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GDA)) yararlanılarak belirlendi.

Tip 2 DM için yeni tanı alan hastalar, en az 8 saat açlık sonrası AKŞ \geq 126 mg/dl veya 75 gr OGTT sonrası 2. saat bakılan TKŞ \geq 200 mg/dl olması veya rastgele ölçülen plazma glukozdüzeyi \geq 200 mg/dl ile birlikte diyabet semptomlarının varlığı ve HbA1c düzeyi \geq %6,5 (\geq 48 mmol/mol) olmasıyla ADA tanı kriterlerine göre çalışmamıza alındı.

Prediyabet için yeni tanı alan hastalar, İzole IFG, İzole IGT, IFG ve IGT birlikte olan hastalar ve DM riski yüksek olan hastalardı.

İzole IFG için APG 100-125 mg/dl veya OGTT ile 2. st PG (75 g glukoz) <140 mg/dl olan hastalar, izole IGT için APG (≥ 8 st açlıkta) <100 mg/dl veya OGTT 2. st PG (75 g glukoz) 140-199 mg/dl olan hastalar, IFG ve IGT birlikte olması, APG (≥ 8 st açlıkta) 100-125 mg/dl OGTT 2. st PG (75 g glukoz) 140-199 mg/dl olan hastalar ile HbA1c düzeyi %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) olan DM riski yüksek olan hastalar çalışmamıza alındı.

Gestasyonel DM için yeni tanı; gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından risk grubunda değerlendirilerek ikinci aşama olan 100 g glukozlu OGTT testi yapılması ile plazma glukozunun 0. st ≥ 95 mg/dl, 1. st ≥ 180 mg/dl, 2. st ≥ 155 mg/dl, 3. st ≥ 140 mg/dl (en az 2 patolojik değer tanı koydurur) olmasıyla konuldu.

Hastaların eğitim düzeylerine göre; okuryazar olmayan, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunu olarak 5 gruba ayrıldı.

Hastalar, ikamet ettikleri yerleşim yerine göre şehir merkezi, ilçe merkezi ve köy olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastalar, meslek durumlarına göre çalışan ve çalışmayan grup olarak ikiye ayrıldı.

Aktif sigara ve alkol kullanımı varlığı sorgulandı.

Aile öyküsü, birinci derece aile bireylerinde DM öyküsü olup olmasına göre değerlendirildi.

Hastalar, DM mikrovasküler komplikasyonlarına göre retinopati, nöropati ve nefropati ile makrovasküler komplikasyonlarından diyabetik ayak varlığına göre belirlendi. Diyabetik retinopati varlığı belirlenen hastalar, Tip 1 DM hastaları için diyabet süresinin 5 yılı geçmesi halinde, Tip 2 DM hastaları için, ilk başvuruda göz polikliniğine konsülte edilerek makülopati, nonproliferatif ve proliferatif retinopati gelişimine göre belirlenerek çalışmamıza alındı.

Diyabetik nöropati varlığı belirlenen hastalar (özellikle distal simetrik polinöropati gelişimi açısından), Tip 1 DM hastaları için diyabet süresinin 5 yılı geçmesi halinde, Tip 2 DM hastaları için, ilk başvuruda yakınması olan ve nöropati açısından fizik muayene bulguları mevcut ise nöroloji polikliniğine konsülte edildi. EMG yardımı ile nöropati varlığı ve varsa derecesi belirlenerek çalışmamıza alındı.

Diyabetik nefropati varlığı belirlenen hastalar, Tip 1 DM hastaları için diyabet süresinin 5 yılı geçmesi halinde, Tip 2 DM hastaları için ilk başvuruda tam idrar tetkikinde proteinüri

varlığı, spot idrarda mikroalbumin düzeyi (≥ 30 mg/gün) ve albumin/kreatinin oranı (Erkek > 17 mg/gr, Kadın > 25 mg/gr) ayrıca serum kreatinin düzeyine göre, Cockcroft-Gault formülü ($GFR = [(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72]$) ile hesaplanan GFR düzeyine ($eGFR \leq 60$ ml/dk) göre belirlenerek çalışmamıza alındı.

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

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

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

Antropometrik veriler, TANİTA TBF 300® cihazı yardımı ile yapılan ölçümler esas alınarak belirlendi. Buna göre; BMI (vücut kitle indeksi), TBMR (bazal metabolizma hızı), T1 FAT% (total vücut yağ yüzdesi), FAT MASS (total vücut yağ kitlesi), TBW (total vücut suyu) ve FFM (yağsız vücut kitlesi) değerleri analiz edildi.

Çalışmamıza alınan DM Tip 2 hastaları, diyabet süreleri açısından üç gruba ayrıldı. Birinci grup 0-59 ay, ikinci grup 60-119 ay ve üçüncü grup ise 120 ay ve daha uzun süreli diyabet öyküsü olan hastalara göre belirlendi.

Diyabet süreleri ile demografik, antropometrik, laboratuvar ve ilaç kullanımı ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmamızda normal dağılım gösteren sürekli veriler parametrik testlerle, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ise nonparametrik testler (Kruskal-Wallis) ile değerlendirildi. Normal ve normal olmayan dağılıma, sürekli verilerin histogramları incelenerek ve Konglomorov-Smirnov testi kullanılarak karar verildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler medyan ve minimum-maksimum aralık ile bildirildi. Güven aralığı (Confidence Interval, CI) olarak %95 seçildi; $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veri analizleri SPSS 10,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine başvuran 3868 DM' li (yaş: 56 (18-92) yıl, 2231 K (%57,7), 1636 E (%42,3)) hasta alındı. Hastaların 199' u (% 5,1) Tip 1, 3571' i (% 92,3) Tip 2, 88' i (% 2,3) prediyabet, 10' u (% 0,3) gestasyonel DM idi.

Diyabet polikliniğine başvuran hastaların başvuru anındaki verileri incelendiğinde; diyabet süresinin ortalama 60 ay olduğu, şehir merkezinde yaşayanların daha yüksek oranda (%71) diyabet polikliniğine başvurduğu, %24,1' inin aktif çalıştığı, eğitim düzeylerinin ilköğretim (%69,5) ağırlıklı olduğu saptandı. Eşlik eden kronik hastalıklar açısından incelendiğinde en sık hipertansiyonun (%53,8) eşlik ettiği saptandı. Tüm grupların sosyodemografik verileri tablo 5' de özetlendi.

Diyabetik hastalar antropometrik verilerine göre incelendiğinde VKI (Vücut Kitle İndeksi), Tip 2 DM hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek oranda idi (%31). Total vücut yağ kitlesi Tip 2 DM hastalarında yüksek (%28) oranda idi. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve prediyabetik hastalar için antropometrik veriler, tablo 6' da özetlendi.

Olguların başvuru anındaki HbA1c değerleri %8,7 olarak saptandı. Biyokimyasal parametreler tablo 7' de özetlendi.

Tüm DM tipleri içinde hastalarda en fazla görülen mikrovasküler komplikasyon nöropati (%15), en az görülen ise retinopati (%8,2) idi. Mikrovasküler komplikasyonlar, tüm DM tipleri içinde tip 2 DM' de en yüksekti. Tüm grupların komplikasyon verileri, tablo 8' de özetlendi.

Tablo 5 : Tüm grupların sosyodemografik verileri

ÖZELLİK	TİP 1 DM n=199 (% 5,1)	TİP 2 DM n=3571 (% 92,3)	PREDİYABET n=88 (% 2,3)	GESTASYONEL n=10 (%0,3)	TÜM n=3868
CİNSİYET % (Kadın/Erkek)	80/119 (40,2/59,8)	2097/1474 (58,7/41,3)	45/43 (51,1/48,9)	100/0 (100/0)	2231/1636 (57,7/42,3)
YAŞ	33±8,5	57 (28-92)	51 (±12)	30±5,4	56 (18-92)
DM SÜRE/ay	48 (1-528)	60 (1-600)	0 (0-12)	0 (0-4)	60 (1-600)
ADRES % Şehir Merkezi İlçe Merkezi Köy	138 (69,3) 38 (19,1) 23 (11,6)	2531 (70,9) 713 (20,2) 327 (9,1)	69 (78,4) 11 (12,5) 8 (9,1)	7 (70) 2 (20) 1 (10)	2744 (71) 764 (19,8) 359 (9,3)
MESLEK % Çalışan	127 (63,8)	777 (21,8)	28 (31,8)	1 (10)	933 (24,1)
AİLE ÖYKÜSÜ % Var	110 (55,3)	1958 (54,8)	40 (45,5)	9 (90)	2116 (54,7)
SİGARA % Kullanan	75 (37,7)	757 (21,2)	23 (26,1)	0	855 (22,1)
ALKOL % Kullanan	11 (5,5)	116 (3,2)	5 (5,7)	0	132 (3,4)
EK HASTALIKLAR % Koroner Arter Hastalığı Hipertansiyon Hiperlipidemi Serebrovasküler Olay Malignite	6 (3) 32 (16,1) 31 (15,6) 0 0	469 (13,1) 2012 (56,3) 1088 (30,5) 60 (1,7) 76 (2,1)	4 (5,5) 37 (42) 18 (25,5) 4 (4,5) 0	0 1 (10) 1 (10) 0 0	479 (12,4) 2081 (53,8) 1138 (29,4) 64 (1,7) 76 (2)
EK İLAÇ KULLANIMI % Antihipertansif Antihiperlipidemik Asetilsalisilik asit Antidepresan	36 (18,1) 46 (23,1) 21 (10,6) 7 (3,5)	2095 (58,7) 1530 (41,3) 864 (24,2) 190 (5,3)	37 (42) 19 (21,6) 10 (11,4) 9 (10,2)	1 (10) 0 0 0	2168 (56,1) 1595 (41,2) 895 (23,1) 206 (5,3)

Tablo 6 : Tüm hastaların antropometrik verileri

Parametre	Tip1 DM	Tip 2 DM	Prediyabet	Tüm Hastalar
BMI (kg/m ²)	26 (17-52) (n=192)	31 (16-83) (n=3336)	30 (15-48) (n=86)	30 (15-83) (n=3623)
TBMR (kcal)	1676±267 (n=134)	1518 (872-2805) (n=2002)	1589 (±208) (n=59)	1526 (872-2834) (n=2195)
T1 FAT (%)	26 (4-51) (n=134)	36 (4-59) (n=2002)	33 (±8.5) (n=59)	35 (4-59) (n=2195)
FAT MASS (kg)	20 (2-71) (n=134)	28 (2-90) (n=2002)	27 (±9.5) (n=59)	27 (2-90) (n=2195)
TBW (kg)	40 (28-74) (n=134)	37 (24-81) (n=2002)	39 (28-53) (n=59)	38 (24-81) (n=2195)
FFM (kg)	54 (38-83) (n=134)	51 (31-96)(n=2002)	53 (39-73) (n=59)	51 (31-96) (n=2195)

BMI: Vücut Kitle indeksi. TBMR: Total Bazal Metabolizma Hızı. T1 FAT%: Total Vücut Yağ Kitle BMI: Vücut Kitle indeksi.

TBMR: Total Bazal Metabolizma Hızı. T1 FAT%: Total Vücut Yağ Kitle Yüzdesi. FAT MASS: Vücut Yağ Kitlesi.

TBW: Total Vücut Suyu. FFM: Yağsız Vücut Kitlesi.

Tablo 7 : Tüm hastaların laboratuvar verileri

Parametre	Tip1 DM (n=199)	Tip 2 DM (n=3571)	Prediyabet (n=88)	Gestasyonel DM (n=10)	Tüm Hastalar (n=3868)
AKŞ (mg/dL)	221±144	180 (36-584)	114 (100-159)	123±38	179 (36-689)
TKŞ (mg/dL)	319±111	286 (64-856)	148 (89-199)	155 (101-357)	285 (64-856)
HbA1c (%)	10 (5,8-18,4)	8,8 (4,3-18,8)	6 (4,4-6,4)	6,7±0,9	8,7 (4,3-18,8)
LDL (mg/dL)	117±38	122 (26-330)	123±38	122 (86-153)	122 (26-330)
CREA (mg/dL)	0,8 (0,4-4,4)	0,8 (0,3-9,7)	0,8 (0,4-2,6)	0,6±0,2	0,8 (0,3-9,7)
ALT (U/L)	24 (6-189)	23 (0-312)	24 (5-189)	11 (7-89)	23 (0-312)

Tablo 8 : Tüm grupların başvuru anındaki komplikasyon verileri

Komplikasyonlar	DM Tip 1 n=199	DM Tip 2 n=3571	Prediyabet n=88	Gestasyonel DM n=10	Tüm Hastalar n=3868
Retinopati %	14 (7)	305 (8,5)	0	0	319 (8,2)
Nöropati %	24 (12,1)	557 (15,6)	0	0	581 (15)
Nefropati %	19 (9,5)	436 (12)	0	0	455 (11,7)
Dişabetik Ayak %	5 (2,5)	90 (2,5)	0	0	95 (2,5)

Tip 2 DM' li hastalar diyabet sürelerine göre 3 gruba ayrılarak incelendiğinde 0-59 ay, (K/E 888 (%55)/733 (%45) (median yaş 53 yıl), 60-119 ay grubunda grubunda K/E 424 (%60)/280 (%40) (median yaş 62 yıl), 120 ay ve sonrası için K/E 785 (%63)/461 (%37) (median yaş 61 yıl) idi. 3 grup arasında yaş, cinsiyet, aktif çalışan hasta sayısı, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık olarak koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Veriler, tablo 9' da özetlendi.

3 gruba göre antropometrik veriler incelendiğinde 3 grup arasında VKİ anlamlı saptanmamasına rağmen total vücut yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, bazal metabolizma hızı açısından anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Veriler, Tablo 10' da özetlendi.

Üç grup arasında tüm laboratuvar verileri açısından anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Tip 2 DM hasta gruplarında laboratuvar veriler, tablo 11' de özetlendi.

Tip 2 DM hasta gruplarında komplikasyon oranları, tablo 12' de özetlendi. Buna göre, tüm komplikasyonlar 3. grupta en yüksek oranda bulundu. Üç grup arasında tüm komplikasyonlar açısından anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$).

DM hastaları, tedavide en yüksek oranda Metformin ve Sülfonilüre kombinasyonu (%36,4) kullanıyor iken en az kullanılan tek başına uzun etkili insülini (%1,7). Tip 2 DM hastalarında ilaç kullanım oranları, tablo 13' de özetlendi.

Tip 2 DM hasta gruplarında ilk başvuruda tedavide en fazla metformin ve sülfonilürekombinasyonu 2. grupta (%41) iken bu oran en az 3. grupta (%29) idi. Tedavide DPP4-I kullanımı en fazla 2. grupta (%11) idi. Genel olarak sadece insülin ve insülinle oral antidiyabetik kombine tedavi en fazla 3. gruptaydı. Gruplar arasında metformin+DPP4-I, metformin+levemir kombinasyonu kullananlar ile sadece sülfonilüre, levemir ve lantus kullananlar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), diğer tedavi seçenekleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tip 2 DM hasta gruplarında ilaç kullanım oranları, tablo 14' de özetlendi.

Tablo 9: Tip 2 DM hasta gruplarının sosyodemografik verileri

Özellik	Grup 1 n=1621	Grup 2 n=704	Grup 3 n=1246	p
CİNSİYET %				
Kadın	888 (55)	424 (60)	785 (63)	0,001
Erkek	733 (45)	280 (40)	461 (37)	
YAŞ %	53 (13)	62 (12)	61 (12)	0,001
DM SÜRE/ay	17±18	75±15	183±73	0,001
YERLEŞİM YERİ %				
Şehir Merkezi	1132 (69)	503 (71)	896 (72)	0,745
İlçe Merkezi	337 (20)	140 (19)	236 (19)	
Köy	152 (11)	61 (10)	114 (9)	
MESLEK %				
Aktif Çalışan	473 (29)	143 (20)	161 (13)	0,001
EĞİTİM DURUMU %				
Okuryazar Değil	137 (9)	100 (14)	219 (18)	0,001
İlkokul Mezunu	1019 (63)	433 (62)	794 (64)	
Ortaokul Mezunu	157 (10)	58 (8)	75 (6)	
Lise Mezunu	199 (12)	73 (10)	91 (7)	
Üniversite Mezunu	109 (7)	40 (6)	67 (5)	
AİLE ÖYKÜSÜ %				
Var	861 (53)	391 (56)	761 (57)	0,001
SİGARA%				
Kullanan	422 (26)	132 (19)	203 (16)	0,001
ALKOL %				
Kullanan	70 (4)	22 (3)	24 (2)	0,002
EK HASTALIKLAR %				
Koroner Arter Hastalığı	125 (8)	97 (14)	247 (20)	0,001
Hipertansiyon	713 (44)	430 (61)	869 (70)	0,001
Hiperlipidemi	423 (26)	231 (33)	434 (35)	0,001
Serebrovasküler Olay	30 (1,9)	9 (1,3)	21 (1,7)	0,615
Malignite	41 (2,5)	15 (2,1)	20 (1,6)	0,236
EK İLAÇ KULLANIMI %				
Antihipertansif	757 (50)	439 (62)	899 (72)	0,001
Antihiperlipidemik	615 (38)	329 (47)	586 (47)	0,001
Asetilsalisilik asit	301 (19)	167 (24)	396 (32)	0,001
Antidepresan	79 (5)	33 (5)	78 (6)	0,184

Tablo 10: Tip 2 DM gruplarında antropometrik veriler

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
VKİ (kg/m ²)	31±8	35±8	30±8	0,060
TBMR (kcal)	1564±317	1671±2263	1448±273	0,001
T1 FAT (%)	35±15	43±14	36±14	0,008
FAT MASS (kg)	28±15	37±15	27±16	0,007
TBW (kg)	39±11	43±9	36±9	0,001
FFM (kg)	53±15	50±12	49±13	0,001

VKİ: Vücut Kitle İndeksi. TBMR: Total Bazal Metabolizma Hızı. T1 FAT%: Total Vücut Yağ Kitle Yüzdesi.
FAT MASS: Vücut Yağ Kütlesi. TBW: Total Vücut Suyu. FFM: Yağsız Vücut Kütlesi.

Tablo 11: Tip 2 DM hasta gruplarında laboratuvar veriler

Parametre	Grup 1(n=1621)	Grup 2 (n=704)	Grup 3 (n=1246)	p
AKŞ (mg/dl)	159±99	259±117	198±107	0,001
TKŞ (mg/dt)	259±132	369±137	302±124	0,001
HbA1c (%)	8,1±3,6	11±3,6	9,3±3,1	0,001
LDL (mg/dl)	124±49	151±53	119±49	0,02
CREA (mg/dl)	0,8±0,3	0,9±0,3	0,8±0,3	0,001
ALT (U/L)	24±11	24±15	21±11	0,001

Tablo 12: 3 Gruba göre olguların komplikasyon oranları

Komplikasyon	Grup 1 n=1621	Grup 2 n=704	Grup 3 n=1246	p
Retinopati %	44 (2,7)	39 (5,5)	222 (17,8)	0,001
Nöropati %	139 (8,6)	94 (13,4)	324 (26)	0,001
Nefropati %	71 (4,3)	87 (12,3)	278 (22,3)	0,001
Diyabetik Ayak %	27 (1,7)	12 (1,7)	51 (4,1)	0,001

Tablo 13: Tip 2 DM' li hastaların başvuru anında ilaç kullanımı

İLAC	DM Tip 2 (n=3571)
Metformin %	1049 (29,4)
Metformin+DPP4 -I %	315 (8,8)
Metformin+ Sulfonilüre %	1299 (36,4)
Sulfonilüre %	161 (4,5)
Metformin+Lantus %	72 (2)
Metformin+Levemir %	32 (0,9)
Lantus %	39 (1,1)
Levemir %	20 (0,6)
Metformin+ İntensif İnsülin %	277 (7,8)
Metformin+Mix İnsülin %	655 (18,3)
İntensif İnsülin %	396 (11,1)

DPP4-I: Dipeptidil peptidaz4 inhibitörleri

Tablo14: Tip 2 DM hasta gruplarında ilk başvuruda ilaç kullanımı

İLAC	Grup 1 n=1621	Grup 2 n=704	Grup 3 n=1246	P
Metformin %	556 (34)	194 (28)	299 (24)	0,001
Metformin+DPP4 -I %	138 (9)	77 (11)	100 (8)	0,07
Metformin+ Sulfonilüre %	654 (40)	286 (41)	359 (29)	0,01
Sulfonilüre %	81 (5)	25 (4)	55 (4)	0,29
Metformin+Lantus %	17 (1)	16 (2)	39 (3)	0,001
Metformin+Levemir %	8 (0,5)	8 (1,1)	16 (1,3)	0,06
Lantus %	12 (0,7)	10 (1,4)	17 (1,4)	0,18
Levemir %	7 (0,4)	5 (0,7)	8 (0,6)	0,63
Metformin+ İntensif İnsülin %	85 (5)	58 (8)	134 (11)	0,001
Metformin+Mix İnsülin %	140 (9)	142 (20)	373 (30)	0,001
İntensif İnsülin %	115 (7)	77 (11)	204 (16)	0,001

DPP4-I: Dipeptidil peptidaz4 inhibitörleri

5.TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus insülin sekresyonunda ya da insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk nedeni ile tüm sistemleri etkileyen, morbidite ve mortaliteye neden olan kronik bir hastalıktır. Dünyada diyabet prevalansı tahminlere göre, 2010 itibarı ile erişkin (20-79 yaş) nüfusta %6,6' dır ve 2030 yılında %18 artış ile bu değerin %7,8 olması beklenmektedir. TEKHARF Çalışması 2009' a göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 olup bu durum, diyabetik hasta sayısının 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir.

TURDEP-I Çalışmasına göre diyabet insidansının, kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık olduğu, yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet varlığı, eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diyabetin multisistemik bir hastalık olması nedeniyle gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için ilgili branşların (hekim, hemşire, diyetisyen ile gerekirse fizyoterapist ve psikoterapist) uyum içinde çalışması gerekir. Bu uyumun organizasyonunda diyabet polikliniği çok önemli yer tutmaktadır. Diyabet polikliniği verilerinin incelenmesi diyabet polikliniği çalışma düzenine, gelen hasta profiline, ulaşılmaması gereken hasta profiline katkı sağlayacaktır. Diyabet polikliniğimizin işleyişi hastanın yaş, cinsiyet, diyabet tipi ve süresi, aile öyküsü, eğitim düzeyi, yerleşim yeri, sigara ve alkol alışkanlıkları gibi sosyodemografik verileri, vücut kompozisyon analizlerinin yapılması ile antropometrik verileri, mevcut ek hastalıkları ve bu sebeple kullanılan ilaçlar, biyokimyasal parametreleri, diyabetin komplikasyonları ile tedavisinde kullandıkları ilaçların değerlendirilerek (Ek 1' de görüldüğü gibi) kayıt edilmesiyle yürütülmektedir.

Diyabet polikliniğimize başvuran olguların dağılımını incelendiğinde tip 1 DM, gestasyonel DM ve prediyabet olgu oranlarının sırasıyla %5,1, %0,3, %2,3 olduğu saptandı.

Dünya genelinde 15 yaş altında tip 1 diyabet prevalansı %0,025' dir. Artış hızı yılda %3 olarak hesaplanmıştır. Türkiye' de çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin insidans ve prevalansını gösteren sağlıklı veriler çok azdır. Türkiye' de, 1996-1997 yıllarında 19 merkezi içine alan UÇADİVET (Ulusal Çocuk ve Adolesan Diyabet Veri Toplama) çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye' de 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000/yıl olarak bulunmuştur (50).

Bazı çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının erkek çocuklarda daha fazla olduğunu bildirilmiş, ancak bazı çalışmalarda ise her iki cins arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (51,52).

Diyabette komplikasyon istatistikleri üzerine yapılan çalışmalarda Tip 1 diyabeti olan hastalarda nefropati (DN), hastalığın ilk 5-10 yılında nadir görülür, sonraki 10 yıl içinde sıklığı artar (8).

Belçika’ da bir diyabet kliğinde 592 Tip 1 DM hastasında yapılan prospektif çalışmada, hastaların yaklaşık % 43’ ünde nöropati görülmüştür (53).

Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 1 diyabetli olguların tümünde retinopati gelişmektedir (54,55).

Polikliniğimize başvuran Tip 1 diyabet tanısı olan hastalarda kadın/erkek oranı %40,2/%59,8, ortalama yaş ise $33 \pm 8,5$ ‘ tu. Ortalama diyabet süresinin 48 ay (1-528) ve VKI’ nin 26 (17-52) kg/m^2 olduğu saptandı. Sosyodemografik verileri incelendiğinde, hastaların %69,3 oranda şehir merkezinde ikamet ettikleri, eğitim seviyesinin (lise+üniversite=52,3) ve aktif çalışma durumunun %63,8 ile en yüksek bu grupta olduğu saptandı. Birinci derece yakınında diyabet öyküsü oranı %55,3 olduğu saptandı. Aynı zamanda sigara kullanımının %37,7, alkol kullanımının ise %5,5 oran ile prediyabetiklerden sonra en yüksek oranda olduğu belirlendi. Ayrıca, komplikasyon oranlarına bakıldığında %12,1 ile en yüksek oranda nöropati, %2,5 ile en düşük ise diyabetik ayak olduğu saptandı.

Çalışmamızda tip 1 diyabet insidansının cinsiyete göre erkek cinsiyette daha fazla olduğu belirlendi. Bizim polikliniğimizde Tip 1 DM hastasının az olmasının nedeni; İç Hastalıkları Kliniği kurallarınca Tip 1 DM hastalarının endokrin polikliniğine yönlendirilmesindedir.

Gestasyonel Diyabet, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet formudur. Belirtileri genelde tip 2 diyabete benzer. Ancak gebelik sırasındaki rutin taramalar nedeniyle genellikle semptomlar fark edilmeden önce tanı konulur. Gebeliklerin %1-6’ sı diyabet tanısı koyduracak hiperglisemiyi geliştirmekle birlikte bu değerler ülkeden ülkeye ve farklı popülasyonlara göre %1-14 arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (56,57).

İsveç gibi düşük riskli popülasyonda prevalans %2’ nin altında iken, bazı Amerikan yerli kabileleri, kuzey Kaliforniyalılar gibi yüksek riskli popülasyonda %4,9-%12,8 arasındadır. Türkiye’ de GDM ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalans %1,2 ile %4,5

arasında değişmektedir (58,59). Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) sıklığı maternal yaş, etnik özellikler ve obezite ile ilgili olarak artabilmektedir (60). Gebelikte gelişen hipergliseminin ciddi yan etkileri vardır ve bunlar; preklampsi, fetal makrozomi, polihidramnios, doğum travması, perinatal mortalite, neonatal metabolik komplikasyonlardır. Aynı zamanda çocukluk çağında obezite ve diyabet gelişmesi, gros motor hareketlerde bozulma ve “dikkat eksikliği hiperaktivitenin” daha sık olduğu da bilinmektedir (61).

Çalışmamızdaki gestasyonel diyabet hastalarının ortalama yaşı $30 \pm 5,4$ olup, ortalama diyabet süresinin gebelik süresi ile ilişkili olarak 0 ile 4 ay arasında değiştiği, eğitim seviyesinin %60 oran ile ağırlıklı olarak ilköğretim olduğu ve sadece %10’ unun aktif çalıştığı saptandı. Ayrıca birinci derece yakınlarında diyabet öyküsünün %90 oranda olduğu saptandı. Mevcut ek hastalıkları ile ilgili olarak ise, hastaların %10’ unda hipertansiyon ve yine aynı oranda hiperlipidemi olduğu belirlendi.

Bizim polikliniğimizde gestasyonel diyabet hastalarının az olması; İç Hastalıkları Kliniği kurallarınca tip 1 diyabet hastalarının endokrin polikliniğine yönlendirilmesi nedeniyledir.

Diyabet Atlası’ na göre dünyada %7,9 olduğu varsayılan IGT prevalansının 2030 yılında yaklaşık olarak %37 artış göstererek %8,4’ e ulaşacağı sanılmaktadır. Türkiye’ de halen %6,3 olduğu varsayılan IGT prevalansı, dünya nüfusuna göre standardize edildiğinde %6,7 olarak hesaplanmaktadır (62-64).

TEKHARF Çalışması 2009’ a göre ülkemizde bozulmuş açlık glukozu (IFG) insidansı erkek için % 8, kadın için % 11,9; yılda 340 bin kişi olarak hesaplanmıştır. Diyabetin ilk gelişme ortalama yaşı olarak ise $52,8 \pm 11$ yıl bulunmuştur (62).

Yliharsila ve arkadaşları (2005) Finlandiya’ da 2642 hasta üzerinde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansını belirlemek için yapmış oldukları çalışmada 2087 hastada glukoz toleransı belirlemiş ve DM prevalansını %10,2, cinsiyete göre ise erkeklerde %10,5, kadınlarda %9,2 olarak bulmuşlardır. Bozulmuş açlık glukozunun ise erkeklerde kadınlardan iki kat (%13,5, %5) daha fazla olduğu görülmüştür (63).

Çalışmalar, prediyabetik kişide izole IGT bulunması halinde takip eden 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %10-15; izole IGT bulunması halinde ise riskin %35 düzeyinde olduğunu göstermektedir. Prediyabetik kişide kombine glukoz tolerans bozukluğu bulunması halinde 10 yıllık diyabet riski %50’ ye ulaşmaktadır (64,65).

Araştırmamızda prediyabetik olgular, olgularımızın %2,3' ünü oluşturmaktaydı. Kadın/erkek oranı %51,1/48,9, ortalama yaş ise 51 ± 12 idi. VKI' nin 30 (15-48) kg/m^2 olduğu ve FAT MASS düzeyinin ortalama $27 (\pm 9,5)$ kg olduğu saptandı. Antropometrik veriler Tip 2 DM' li olguların verilerine benzerdi. Çalışmamızdaki prediyabetik hastaların sosyodemografik verileri incelendiğinde %78,4 oranda ağırlıklı olarak şehir merkezinde ikamet ettikleri, %55,7 oranda eğitimlerinin ilköğretim düzeyinde olduğu ve %31,8' inin ise aktif çalıştığı saptandı. Birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü varlığının %45,5 olduğu saptandı. Ayrıca %5,7 ile en yüksek oranda alkol kullanımının bu grupta olduğu belirlendi. Mevcut ek hastalıkları açısından hastaların %42' sinde hipertansiyon, %25,5' inde hiperlipidemi olduğu saptandı. Dikkat çeken başka bir noktanın, antidepresan ilaç kullanımının (%10,2) en yüksek oranda prediyabetik hasta grubunda olduğu belirlendi.

Diyabet polikliniğinde ağırlıklı olarak Tip 2 DM takip edilmektedir. Dünya nüfus dağılımına göre standardize diyabet prevalansı %8 olarak hesaplanmıştır. IDF tahminlerine göre şimdilerde 3679000 olan diyabetli nüfusun 20 yıl sonra 6 milyonu aşması beklenmektedir (66).

2010 itibarı ile Avrupa erişkin (20-79 yaş) nüfusunda diyabet prevalansı %8,5' tir ve 2030 yılında yaklaşık olarak %18 artış ile bu değerin %10 olacağı öngörülmektedir (67).

IDF Diyabet Atlasına göre, 2010 itibarı ile Türkiye erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %7,4' tür. Türkiye' deki diyabet sıklığının coğrafi dağılımı incelendiğinde ise diyabetin %6,1 ile Doğu Anadolu' da ve %6,6 ile Marmara' da en düşük, %10 ile Karadeniz' de ve %17 ile Güneydoğu' da en yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur.

Nüfusun ortalama 900000 olduğu Sakarya ilimizdeki diyabetli olgu sayısı yaklaşık 60000' dir. İl merkezi ve merkeze yakın ilçeler alındığında ise nüfus yaklaşık 400000' dir ve diyabetli olgu sayısı yaklaşık 26000' dir. İl merkezine yaklaşık 20 km uzaklıkta bulunan diyabet polikliniğimize toplam 3868 hastanın (il diyabet nüfusunun %6,4, merkez diyabet nüfusun %14,87) başvurduğu saptandı.

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 24788 kişi ile yapılmış ve çalışmaya katılanların %55' i kadın, %45' i erkek olarak saptanmıştır. Ayrıca, TEKHARF çalışmasının 1997/1998 taramasından 2004/2005 yıllarına kadar izlenen kohortuna dair 2009' da yayınlanan verilerine göre, Türkiye' de

diyabetin, cinsiyetler arasında anlamlı bir prevalans farkı olmadığı görülmüştür (p=0,9). En yüksek prevalans %22 ile 65-74 yaş grubunda bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda kadın/erkek oranı % 58,7/%41,3, ortalama yaş ise 57 (28-92) olarak belirlendi. Erkek hastaların daha az oranda olması, erkeklerin kadınlara göre genel olarak şikayetlerine daha az duyarlı olmalarından kaynaklandığı düşünüldü.

Diyabetli bireylerin birinci derece akrabalarında diyabet görülme oranının oldukça yüksek olduğu, diyabetli anne ve babanın çocuklarında diyabet olma olasılığının %75' e kadar yükselebildiği belirtilmektedir (68).

Kartal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, diyabetli bireylerde ailede diyabet hikayesi %69,1 iken, Arslantaş' ın çalışmasında ise bu oran daha düşük (%48,7) bulunmuştur (68,69).

Çalışmamıza katılan tip 2 diyabetik hastaların aile öykülerine bakıldığında tip 2 diyabetik hastaların %54,8' inde aile öyküsü saptandı ve bu değer Kartal ve Arslantaş' ın çalışmalarının arasında bir değer olarak bulundu.

TURDEP-I çalışmasına göre kentsel bölgede diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-I' in devamı niteliğinde olan TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetik hastaların yerleşim oranlarına bakıldığında, şehir merkezinde 2744 (%71), ilçe merkezinde 764 (%19,8) ve köyde 359 (%9,3) hasta saptandı. TURDEP-II çalışmasına göre bizim çalışmamızda şehir merkezinde yaşayan hastaların anlamlı oranda yüksek bulunması, ilçelerde ve köylerde yaşayan hastaların şehir merkezi dışındaki sağlık merkezimize ulaşım zorluklarından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Genel bir yaklaşımla sigaranın kısa dönemde insülin sensitivitesini, uzun dönemde insülin sekresyonunu bozarak tip 2 diyabet gelişiminde rolü olabileceği söylenebilir (70).

Ayrıca, sigara kullanımının diyabetik hastalarda nefropati, retinopati ve nöropati gelişiminde riski arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (71,72). Tip 2 diyabetik hastalarımızda sigara kullanan bireylerin özelliklerine bakıldığında sigara kullanımının erkek cinsiyette ve yaş ortalaması daha genç olanlarda daha fazla oldukları görüldü.

Tip 2 DM oluşumu ve belirtileri obezite ile paralel olarak artmaya devam etmektedir. Tip 2 DM hastaların yaklaşık % 85' i obezdir (73).

Purnell ve arkadaşları (2003) obezitenin % 40-70 oranında kalıtsal olduğunu ortaya koymuşlardır (74). Gökçel ve arkadaşlarının (2003) Adana bölgesinde rastgele seçtikleri 1637 diyabetik hastada obezitenin görülme sıklığı % 43,4 olarak belirlenmiştir (75). Gang Hu ve arkadaşlarının (2004) tip 2 diyabet hastalarında beden kitle indeksinin (VKI) bozulmuş glukoz regülasyonu arasında ilişki olduğunu ve bu durumun tip 2 diyabet riskini arttırdığını ortaya koymuştur (76). Ortalama beden kitle indeksi Gözaydın' ın çalışmasında $31,1 \pm 3,8$, Papadopoulos' un çalışmasında ise $30,4 \pm 5,2$ bulunmuştur (77,78). Baltadjiev' in yapmış olduğu çalışmada ise 169 erkek diyabetik hastanın yaşlarına göre gruplandırılarak TANİTA kompozisyon vücut analizleri yapılmış, yaş ilerledikçe total vücut yağ kitlesi, kitle yüzdesi, yağsız vücut kitlesi ve total vücut suyu azalırken kemik ve visseral yağ kitlesinde anlamlı oranda artış saptanmıştır (79).

Araştırmamıza katılan tip 2 diyabetli hastalarda ortalama VKI' nin 31 (16-83) kg/m² olduğu ve TBMR, T1 FAT%, FAT MASS, TBW ve FFM gibi antropometrik verilerinin ise sırasıyla 1518 (872-2805) kcal, % 36 (4-59), 28 (2-90) kg, 37 (24-81) kg, 51 (31-96) kg olduğu saptandı. Araştırmamıza katılan tip 2 diyabetli hastalarımızda ortalama beden kitle indeksi 31 (16-83) kg/ m² bulunmuş olup Tip 2 DM hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek oranda idi (31 kg/ m²). Total vücut yağ kitlesi de aynı şekilde tip 2 diyabet hastalarında yüksek (% 28) oranda idi.

Diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz Tip 2 diyabetik hasta gruplarında 3 grup arasında antropometrik veriler incelendiğinde ise, gruplar arasında VKI açısından anlamlı ilişki saptanmazken ($p > 0,05$), bazal metabolizma hızı, total vücut yağ kitlesi ve kitle yüzdesi, total vücut suyu ve yağsız vücut kitlesi parametreleri açısından anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$).

Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki kan şekeri kaydedilerek ortalama değeri hesaplandı: en düşük açlık kan şekeri: 36 mg/dl iken en yüksek düzey: 689 mg/dl olarak belirlendi. Ortalama açlık kan şekeri: 179 mg/dl bulundu. Tokluk kan şekere kayıtlarında, en düşük tokluk kan şekeri 64 mg/dl, en yüksek düzey 856 mg/dl, ortalama tokluk kan şekerinin ise 286 mg/dl olduğu belirlendi.

HbA1c ölçümü diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmekle birlikte hastaların klinik takibinde kullanılmaktadır ve diyabetin kronik komplikasyonlarını göstermede iyi bir gösterge

olduğu ortaya konmuştur (80-81). HbA1c' nin %6,5' den düşük olması diyabetik hastaların çoğu için istenen bir hedeftir (82).

Araştırmamızda, hastaların HbA1c değerleri ortalama %8,8 (4,3-18,8) olarak bulunmuştur. Gözaydın' ın çalışmasında ise bu değer 7,62±1,56 olup, bizim çalışma sonuçlarımızdan daha düşük saptanmıştır (77).

Hastalarımızın ilk başvuruda kan şekeri ortalamasının yüksek olması, beslenme alışkanlıkları ile ilgili olarak genel olarak obez olmalarından ve sosyokültürel düzeyin düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünöldü.

LDL kolesterol düzeyi diyabetik hastalarda artmış veya normal düzeylerde olabilir, ancak aterojenik özellikteki küçük-yoğun LDL kolesterol düzeyi artmıştır. Diyabetik hastalarda NCEP ATP III' e göre 100 mg/dl' nin üzerindeki LDL kolesterol düzeyleri kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır. Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edildiğinden, diyabetik hastalarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenmektedir (83).

Amerika' da 2002 yılında 4085 Tip 2 DM' li hasta izlenmiş ve bunların %58' inde serum LDL kolesterol seviyeleri 130 mg/dl' ye eşit veya daha fazla olduğu görölmüştür (84).

Hindistan' da 2006 yılında Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, dislipidemi prevalansı diyabetik hasta popülasyonunda yüksek bulunmuş ve popülasyonun % 45,2' sinde LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl' nin üzerinde saptanmıştır (85).

Bizim çalışmamızda, diyabetik hastaların LDL kolesterol düzeyi ortalaması 122 mg/dl saptanmıştır.

Ayrıca, çalışmamızdaki tip 2 DM hastalarının başvuru anındaki kreatinin ve ALT düzeyleri kaydedilerek ortalama değerleri hesaplandı: kreatinin düzeyi ortalamasının 0,8 (0,3-9,7) mg/dL, ALT düzeyi ortalamasının ise 23 (0-312) mg/dL olduğu belirlendi.

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetes mellitus' ta önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Komplikasyonların gelişmesinde genetik yatkınlığın da neden olabileceği düşünölmüş, ancak genetik yatkınlık için sorumlu gen lokusu belirlenememiştir.

Diyabetik ayak problemi günümüzde diyabetin önemli komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır. Tüm diyabetik hastalarda diyabetik ayak öyküsü yaklaşık %7,4, yaşam boyu diyabetik ayak gelişme riski yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında ilk başvuru anında %2,5' inde diyabetik ayak saptandı ve en düşük %1,7 oran ile 1. grupta, en yüksek %4,7 ile 3. grupta olduğu

belirlenerek diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz 3 grup arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Diyabetik retinopati, diyabetin sık görülen ve tedavi edilebilir, kronik bir komplikasyonudur. Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 2 diyabetli olguların % 60' ında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir. Diyabetik retinopati için risk faktörlerinin diyabetin süresi, muayene anında ilerlemiş yaş, yüksek glikolize hemoglobin seviyesi ve proteinüri olduğu ileri sürülmüştür (87,88). Colwell' in yapmış olduğu çalışmada retinopati sıklığını %20 düzeyinde saptamıştır (89). Rodriguez ve ark. retinopati görülme sıklığının diyabet süresi ile arttığını göstermiştir (90).

Türkiye' de DR' nin epidemiyolojisi hakkında Taş ve ark.' nın 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada DR prevalansı %30,5 olarak bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında ilk başvuru anında DR oranı %8,5 saptandı ve bu oranın en düşük %2,7 ile 1. grupta, %17,8 ile en fazla 3. grupta olduğu belirlenerek diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz 3 grup arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Boru ve ark. (2004) Tip 2 diyabetli 866 vakada nöropati prevalansını inceledikleri çalışmada hastaların yaş ortalaması $57,2\pm 10,3$ yıl, diyabet süresi $8,52\pm 7,13$ yıl olarak saptanmıştır (92).

Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde birçok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, A1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (93).

Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında ilk başvuru anında %15,6' sında diyabetik nöropati saptandı ve bu oranın en düşük %8,6 ile 1. grupta, %26 ile en fazla 3. grupta olduğu belirlenerek diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz 3 grup arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Avrupa ve ABD' de Tip 2 diyabet olan hastalarda nefropati prevalansı %5-10' dur. Nefropati oranı, diyabet süresi uzadıkça artar. Yine komplikasyonlar üzerine, Raman R ve ark.' nın yeni tanı almış 1414 tip 2 diyabetli yaptığı bir çalışmada, hastaların %30,2 'sinde mikrovasküler komplikasyon saptanmış; retinopati %4,8, nefropati %10,5 ve nöropati %10,5 olarak dökümanite edilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında ilk başvuru anında %11,7' sinde diyabetik nefropati saptandı ve en düşük %4,3 oranda 1. grupta, en yüksek %22,3 oranda 3. grupta

olduğu belirlenerek diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz 3 grup arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Özetle, diyabet sürelerine göre oluşturduğumuz tip 2 diyabetik hasta gruplarında komplikasyon oranlarına göre tüm komplikasyonlar, üçüncü grupta en yüksek, birinci grupta en düşük oranda saptandı. Bu komplikasyonlar içinde en yüksek oranda nöropati (%15), en düşük oranda diyabetik ayak (%2,7) saptandı. Üç grup arasında tüm komplikasyonlar açısından anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, erken yaşta tanı alan ve diyabet süresi uzun olan hastalarda diyabet süresi uzadıkça mikrovasküler komplikasyonlar ve diyabetik ayak görülme oranının arttığı belirlendi.

Tip 2 diyabetik hastalarda diyet ve egzersiz gibi nonfarmakolojik tedavi biçimlerinin başarılı olamadığı durumlarda oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Tüm diyabetik hastaların %60-70' i oral antidiyabetik ilaç kullanmaktadır (95). Bununla birlikte insülin tedavisi tip 2 diyabet hastaların yönetiminde giderek artan öneme sahip olmaktadır. Özellikle insülin tedavisi birveya daha fazla OAD olarak yeterli kontrolün sağlanamadığı durumlarda kullanılmaktadır (96). İnsülinin 1922 yılında Leonard Thomson tarafından insanlarda kullanılmaya başlanması ile hastaların yaşam süresi uzamıştır. Fakat insülin kullanımına başladıktan 10 yıl sonra yaşam süresi uzayan hastalarda nöropati, görme sorunları, nefrotik sendrom ve hipertansiyon görülmeye başlamıştır. Hastalık sürecinde görülen bu mikro ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkması mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaktadır (97).

Uluslararası Diyabet Çalışma Enstitüsünün (1999-2001) verilerine göre diyabet hastalarının %53' ü yalnız OAD, % 19' u insülin, %12' si insülin ve OAD, %15' inin de diğer tedavi yöntemleri kullandığını göstermiştir (98). Aynı zamanda United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) raporlarına göre, tip 2 DM' li hastalarda yoğun diyabet tedavisi uzun dönemde görülen diyabet komplikasyonlarının görülme riskini azaltmaktadır (99). Çaparuşağı ve Ovayolu' nun yaptıkları bir çalışmada hastaların aldığı tedaviler değerlendirildiğinde, 497 hastanın (%67) OAD, 79' unun (%10,6) insülin, 36' sının (%4,9) insülin ile birlikte oral antidiyabetik, 61' inin (%8,2) oral antidiyabetikten insüline geçiş şeklinde tedavi aldığı belirlenmiştir. Hastaların 60' ı (%33,7) NPH insülin (günde 2 kez), 102' si (%57,3) karışım insülin (günde iki kez), 16' sı (%9) kristalize insülin (günde 4 kez) kullandığı tespit edilmiştir. Tip 2 DM' li hastalarda ise, 493' ü

(%68,9) OAD, 67' si (%9,4) diyet, 59' u (%8,2) insülin, 61 'i (%8,5) oral antidiyabetikten insüline geçiş ve 36' sı (%5) oral antidiyabetik ve insülin kullanmakta olduğu saptanmıştır (100).

Bizim araştırmamızda Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda metformin ve sülfonilüre kombinasyonu kullandığı, en az kullanılanın ise tek başına uzun etkili insülin olduğu saptandı. Tip 2 DM hasta gruplarında ilk başvuruda tedavide en fazla metformin ve sülfonilüre kombinasyonu 2. grupta (%41) iken bu oran en az 3. grupta (%29) idi. Tedavide DPP4-I kullanımını en fazla 2. grupta (%11) idi. Genel olarak sadece insülin ve insülinle oral antidiyabetik kombine tedavi en fazla 3. gruptaydı. Gruplar arasında metformin+DPP4-I, metformin+levemir kombinasyonu kullananlar ile sadece sülfonilüre, levemir ve lantus kullananlar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), sadece metformin kullananlar ile metformin+sülfonilüre, metformin+lantus ve metformin+intensif insülin kombinasyonu kullananlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda hastaların diyabet süresi uzadıkça metformin ile çeşitli OAD kombinasyonlarının yerine insülin tedavisinin geçtiği belirlendi. Bu durumun da diyabet süresi uzadıkça hastalarda diyabet komplikasyonların artması ile birlikte ek hastalıklarının artması sonucu, ön planda insülin tedavi seçeneğinin kullanıldığı düşünülebilir.

Tip 2 DM' li hastaların yaklaşık %15' i antihipertansifleri de içeren ek bir ilaç kullanmaktadırlar. Araştırmamızdaki hastaların ilaç kullanımına bakıldığında %56,1' inin antihipertansif ilaç, %41,2' sinin antihiperlipidemik, %23,1' inin asetilsalisilikasit ve %5,3' ünün antidepresan ilaç kullandığı saptandı.

Diyabetli bireylerin %71,8' inde diyabete eşlik eden bir kronik hastalık mevcut olup, bu hastalıklardan ilk üçü sırasıyla hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığıdır. Hipertansiyon sıklığı diyabette genel populasyona göre 2 kat fazla görülürken, KAH gelişme riski 2-4 kat artmıştır.

Papadopoulos' un çalışmasında, diyabetli hastalarda komorbidite oranı %95,2 olup, hastaların %76,9' unda hipertansiyon, %42,5' inde ise hiperlipideminin diyabete eşlik ettiği saptanmıştır (101). Pala' nın çalışmasında ise diyabetli bireylerde komorbidite oranı %60,2 oranında bulunmuştur (102).

Bizim alışmamızda hastaların %12,4' unde koroner arter hastalığı, %53,8' inde hipertansiyon, %29,4' unde hiperlipideminin diyabete eşlik ettiği saptandı. Komorbidite oranlarının literatür bilgilerine oranla düşük saptanması, hastaların ilk başvuru sırasında yetersiz anamnez vermeleri veya eşlik eden mevcut hastalıklarından haberdar olmamalarından kaynaklandığı düşünöldü

6. SONUÇ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ve Eğitim Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Diyabet Polikliniği' ne başvuran hastaların dosyaları geriye dönük taranarak, sosyodemografik bilgileri, antropometrik verileri, biyokimyasal parametreleri, komplikasyonları ve tedavileri açısından değerlendirilmiştir. DM tiplerine göre Tip1 DM, Tip 2 DM, prediyabet ve gestasyonel diyabet hastaları olarak 4 grupta incelenirken, Tip 2 diyabet hastaları da kendi içinde 0-59 ay, 60-119 ay, 120 ay ve daha fazla olarak 3 grupta incelendi.

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

Çalışmamızda DM tiplerine göre, en sık DM tip 2 ve kadın cinsiyet daha sık (2231 (%57,7)) saptandı. Tüm gruplar için yaş ortalaması 56 (18-92) yıl idi.

Diyabet süresi tüm gruplarda tip 2 DM' de olduğu gibi ortalama 60 (1-600) ay idi. Şehir merkezinde yaşayanların daha yüksek oranda (%71) diyabet polikliniğine başvurduğu, %24,1' inin aktif çalıştığı, eğitim düzeylerinin ilköğretim (%69,5) ağırlıklı olduğu saptandı. Aile öyküsünün gestasyonel diyabette en fazla olduğu, prediyabetik hastalarda ise en az olduğu saptandı. Sigara kullanımı, Tip1 diyabetiklerde özellikle genç ve erkek hastalarda, alkol kullanımı ise prediyabetik hastalarda daha sık oranda saptandı. Eşlik eden kronik hastalıklar açısından incelendiğinde en sık hipertansiyonun eşlik ettiği, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığının diyabet süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu belirlendi. Ayrıca, malignitenin %2, serebrovasküler olayın ise %1,7 olduğu saptandı. Ek ilaç kullanımlarına göre tüm gruplarda en fazla antihipertansif (%56,1), en az ise antidepresan ilaç (%5,3) kullanıldığı saptandı.

Çalışmamızda vücut kitle indeksi, tüm gruplarda ortalama 30 kg/m², tip 2 DM' de 31 kg/m² düzeyinde saptandı. Hastaların VKI, tüm gruplar için DM tip 2 ve prediyabetik hastalarda daha yüksek düzeyde saptandı.

HbA1c düzeyleri tüm gruplar için ortalama %8,7, Tip 2 DM için %8,8 (4,3-18,8) saptandı. DM tip 2, kendi içinde incelendiği 3 grupta en yüksek HbA1c düzeyi 2. grupta %11±3,6 saptandı. Ayrıca, biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilen AKŞ, TKŞ, kreatinin ve ALT düzeylerinde gruplar arasında anlamlı ilişki saptandı.

Tip 2 DM hasta gruplarında diyabet süresi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı. Tip 2 DM hastalarının, tedavide en yüksek oranda metformin ve sülfonilürekombinasyonu kullandığı, en az kullanılan ise tek başına uzun etkili insülin olduğu saptandı. Tip 2 DM hasta gruplarında ilk başvuruda tedavide en fazla metformin ve sülfonilürekombinasyonu 2. grupta (%41) iken bu oran en az 3. grupta (%29) idi. Tedavide DPP4-I kullanımı en fazla 2. grupta (%11) idi. Genel olarak sadece insülin ve insülinle oral antidiyabetik kombine tedavi en fazla 3. gruptaydı.

Diyabet tedavisinde başarılı olmak için geliştirilen yeni ilaçlar ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra hedef popülasyonun tanınması klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi de önemlidir. En optimal tedavi ve girişimlerine rağmen gelişen diyabet komplikasyonları hastaların yaşamında ciddi kısıtlamalara yol açmaktadır (103). Bu yüzden diyabetik hasta özellikleri her yönüyle araştırılmalıdır.

Sonuçlarımıza göre özellikle kötü kontrollü diyabet olgularının diyabet polikliniğine başvurduğu gözlenmektedir. İlimizde diyabet hastalarının %14,7' sinin diyabet polikliniğine ulaştığı düşünülürse, Sakarya' da tam teşekküllü diyabet merkezine acil ihtiyaç olduğu görülmektedir. Hastaların ulaşabileceği bir konumda diyabet merkezinin kurulması sağlık il yöneticilerinin gündeminde olmalıdır.

Sakarya' da görev yapan ve diyabet hastalarını takip eden hekimlerin kan şekeri kontrolü ve diyabetik olguların morbidite ve mortalitesinin azaltılması için gerekli duyarlılığın kazandırılması gerektiği düşünülmektedir.

Diyabet olgularının takibinin bir ekip işi olduğu düşünülürse eğitim hemşireliğinin ve diyetisyenlik hizmetlerinin yeterli kalitede yapılabilmesinin sağlanması gerektiği görülmektedir.

Obezite ile mücadele diyabet tedavisinin önemli bir tedavi basamağı olduğu dikkati çekmektedir. Bu konuda gerekli adımların atılması önem arz etmektedir.

7.EKLER

SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ DİYABET POLİKLİNİĞİ

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

KAYNAKLAR

- 1-Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A: Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2007.
- 2-Büyüköztürk K: İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007.
- 3-Büyükdevrim S, Yılmaz M T, Satman İ, Dinççag N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Diyabetolojiye giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu, 1996.
- 4-Joslin's Diabetes Mellitus. Chapter 66, 67, 68, 69.
- 5-International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
- 6-Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- 7-Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21.
- 8-Jefferey A, Sheri L, Sumit R. Healthcare use and costs in the decade after identification of type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care volume 29, Number 1, November 2006.
- 9-Yılmaz M.T: Editörden Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1997; 1:3.
- 10-Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktuel tip dergisi 1996; 7:497-499.
- 11-Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
- 12-Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
- 13-International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009
- 14-Zimmet P., Williams J., de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646
- 15-Satman I, Yılmaz MT, Şengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-6
- 16-Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third

- National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 21:518–524, 1998
- 17-American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
- 18-TEMED Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2011. Yenilenmiş 5. Baskı. BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti.
- 19-İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. (2003) İç Hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Kitabevi. s.2279-2343.
- 20-The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl.1): S 5-20.
- 21-International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
- 22-Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6.
- 23-Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17:26-32.
- 24-Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780-4.
- 25-World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
- 26-Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh

- epidemiology of diabetes complication experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307–1316.
- 27-The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
- 28-ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl.1):S62-S69.
- 29-ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl.1):S12-S54.
- 30-Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice* 2013;19:327-36.
- 31-Gill G (Editor). *Unstable and Brittle Diabetes*. Taylor & Francis, London, 2004.
- 32 - Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Editors). *Textbook of Type 2 Diabetes*. Martin Dunitz, London, 2003.
- 33-Ganda O, Beaser R, Blair E, et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 2011;1-16.
- 34-Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340–344
- 35-American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
- 36-Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. Proceedings from the Superbones West Conference, Oct 21-24, 2010, Las Vegas. *Podiatry Today* 2011;24(Suppl.1):S1-S16.
- 37-Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.
- 38-The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.

- 39-*Cecil Textbook of Medicine* 21st edition. W.B.Saunders Company;2000, ISBN:0-7216-7995-1;p:1263-1283.
- 40-Watkins PJ.; Drury PL., Howell SL.: *Diabetes and its a managenant* 5th ed. Blckwell Co p:3 1996
- 41-Hatemi H: *Diabetes Mellitusun tarihçesi*. Aktüel tıp dergisi 7:497-499 1996.
- 42-Erdogan G: *Diabetes Mellitusun tedavisi* 1. baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
- 43-Ronald A, Codario, MD: *Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom*. 2007.
- 44-Goldman Lee *Cecil's Text Book of Medicine*. 2006.
- 45- Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:517-33.
- 46- Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4612-9.
- 47-Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-84.
- 48-Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:692-8.
- 49-Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:132-8.
- 50-Günöz H, Oraltay İşgüven P and National working group for child and adolescent diabetics *Diabetes, Nutrition and metabolism* 1999; 12 (3) 23
- 51-Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide: *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group*. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516–26.
- 52-Cerutti F, Cavallo F, DeDonno V, Sacchetti C. IDDM incidence in children 0-14 years of age in Piedmont, Italy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1233–4.
- 53-Christophee EM. DE Block, IVO H. DE Leeuw, and Luc F. Van Gaal: Impact of Overweight on Chronic Microvascular Complications in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 28: 2005, 1649-1655

- 54-American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. Clinical Diabetes. 19 2001, 29-32
- 55-Karacorlu, M. Diabetik Retinopati. İ.U. Cerrahpasa Tıp Fakultesi Tıp Eğitim Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997, İstanbul, s 61-67.
- 56-Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence from the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003;101(2):380-92.
- 57-Ayaz A, Saeed S, Farooq M, Bahoo M, Hanif K. Gestational diabetes mellitus diagnosed in different periods of gestation and neonatal outcome. Dicle Tıp Dergisi 2009;36(4):235-40.
- 58-Erem C, Cihanyurdu N, Deger O et al. Screening for gestational diabetes mellitus in Northeastern Turkey. Eur J Epidemiol 2003;18(1):39-43.
- 59-Tanir HM, Şener T, Gürer H, Kaya M. A ten- year gestational diabetes mellitus cohort at a University Clinic of The mid- Anatolian Region of Turkey. Clin Exp Obstet Gynecol 2005;32(4):241-4.
- 60-Ferrara A, Kahn H, Qesenberry C, Riley C, Hedderson M. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: North California. Obstet Gynecol 2004;103(3):526-33.
- 61-Gilmartin A, Ural S, Repke J. Gestational Diabetes Mellitus. Rev Obstet Gynecol 2008; 1(3): 129–34.
- 62-International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003
- 63-YLIHARSILA, H., LINDSTROM, J., ERIKSSON, JG., JOUSILAHTI, P., VALLE, TT. SUNDVALL, J., TUOMILEHTO, J.: Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 45-to 64-Year- Old Individuals in Three Areas of Finland. Diabet Med. 2005, 22(1): 88-91.
- 64-Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (tech. rep. ser. no. 844)
- 65-Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2009.

- 66-Wild S, Roglic G, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003
- 67-Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
- 68-Kartal A, Çağırğan M, Tıǧlı H, ve ark. Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008; 7: 223-230.
- 69-Arslantaş D, Ünsal A, Metintaş S, Koç F. Knowledge of diabetic patients about diabetes at the primary stage in Eskisehir, Turkey. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2008; 24: 263–268.
- 70-Rimm EB, Chan J, Stampher JM et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risc of diabetes in men. *BMJ*. 1995; 310: 555-59.
- 71-Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *D.Care*. 1991; 14(2):119-26
- 72-Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile onset insulin-dependent Diabetes mellitus. *D. Care*. 1978; 1(3):146-9.
- 73-YILMAZ, C., CETİNKALP, S., DEĞİRMENCİ, C., SATMAN, İ., CORAKCI, A., DİNCCAĞ, N., CETİNARSLAN, B., TUZUN, M., SAYGILI, F., CORAPCIOĞLU, D., KABALAK, T., BASKAL, N., BASCI, A., TOKAT, Y., ERBAS, T., MENTES, J., ULUSOY, S., ARDA, B., SESLİ, E., OZYALCIN, H., YETKİN, İ., Ed: TUZUN, M., YILMAZ, C.: *Klinik Endokrinoloji. Diyabet Tedavisi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları*, 7(1), İzmir, 2003.
- 74-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*. 52: 2623-2629, 2003.
- 75-GOKCEL, A., OZSAHİN, AK., SEZGİN, N., BAKLACI, N., SENGUL, A., GUVENER, N.: High Prevalence of Diabetes in Adana, a Southern Province of Turkey. *Diabetes Care*. 26: 3031-3034, 2003.
- 76-HU, G., LINSTROM, 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.
- 77-Gözyayın M, Duygun T, Saygırları İ. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Glisemi İle Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. *Medikal Network Klinik Bilimler & Doktor*, 2003; 9: 670-674.
- 78-Papadopoulou AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type 2 diabetic patients in Greece. *BMC Public Health.* 2007; 7: 186.
- 79-Baltadjiev AG, Baltadjiev GA. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011 Jul-Sep;53(3):52-7
- 80- [No authors listed] 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.
- 81- [No authors listed] Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 82-Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Editörler. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları. 2. Baskı İstanbul, 2007. s.35-39.*
- 83-Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, And Treatment of High Blood Cholesterol (ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- 84-Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med.* 2002 Apr16;136(8):565-74.
- 85-R.P.Agrawal, Poornima Sharma, Mahender Pal, A. Kochar, D.K. Kochar. Magnitude of dyslipidemia and its association with micro and macro vascular complications in type 2 diabetes: a hospital based study from Bikaner (Northwest India). *Pub med.*2006 Aug;73 (2): 211-4.

- 86-Xiao ZH, Zhou Q, Chen DY, Huang CL, Liang W, Zhou Z, Ye L, Qin QX. Relationship between different renal functional state with therapeutic effect on diabetic foot ulcers. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005; 17 (11): 667-9.
- 87-Jerneld B. Prevalence of diabetic retinopathy. *Acta Scand Ophthalmol* 1988; 188 (suppl): s 3-32.
- 88-Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: s 520-52
- 89-Colwell JA (1997). Pharmacological Strategies To Prevent Macrovascular Disease in NIDDM, *Diabetes*, 46(2) s 4-131.
- 90-Rodriguez-Villalobos, E., Cervantes-Aguayo, F., Vargassalado, E., Avalos-Muntoz, TS. Juarez-Becerril, EM., Ramirez-Barba, EJ.: Diabetic Retinopathy: Twelve-Year Incidence and Progression. *Cir*. 2005, 73(2): s 79-84.
- 91-Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Ucar M. Türkiye'de diyabetik hastalarda retinopati prevalansı ve risk faktorleri. *Gulhane Tıp Dergisi* 2005; 47: s 164-174.
- 92-Boru, UT., Alp, R., Sargın, H., Kocer, A., Sargın, M., Luleci, A., Yayla, A.: Prevalence of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients A.
- 93-Biberoğlu, İlcin-Unal, Suleyman, İç Hastalıkları: Diabetin Komplikasyonları 2003, s.2321-2323 tending a Diabetes Center in Turkey. *Endocrine Journal*. 2004, 51(6): s 563-567.
- 94-Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27). *J Diabetes Complications*. 2012 Mar-Apr;26(2):123-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.001. Epub 2012 Mar 24.
- 95-UKPDS 33. Intensive blood-glucose control sulphonylureas or insulin compare with controvential treatment and risk of complication in patients with type 2 diyabetes. *Lancet*. 1998; 352(9131):837-53
- 96-BETHEL, MA., FEINGLOS, MN.: Basal Insulin Trerapy in Type 2 Diabetes. *The Journal of The American Board of Family Practice*. 18: 199- 204, 2005.

- 97-Barnet DM, Krall LP. The history of Diabetes. In: Mashimo H, May RJ, Kahn CR eds. Editors. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company; 2005.p.1-17.
- 98-National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/about/contact.htm>. Natinonal Diabetes Statistics.2004.
- 99-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.
- 100-Caparuşığı, A., Ovayolu, N.: Gaziantep Universitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama hastanesi İç Hastalıkları Ve Endokrinoloji Polikliniğine 1998-2004 Yılları Arasında Gelen Diyabet Hastalarının Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. 2006 s 60-77.
- 101-Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type 2 diabetic patients in Greece. *BMC Public Health.* 2007; 7: 186.
- 102-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.
- 103-BAĞRIACIK, N., HATEMİ, H., OSAR, Z., OZYAZAR, M., İPBUKER, A., YUMUK, V., DAMCI, T., GORPE, U.: Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları. Ed: BAĞRIACIK, N., Türk Diyabet ve Obezite Vakfı Yayınları I, İstanbul, 1999.