SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNTENSİF İNSÜLİN KULLANMAKTA OLUP HBA1C %10 VE ÜZERİNDE OLAN TİP 2 DİYABETİKLERDE GLİSEMİK KONTROLÜ BOZAN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF İRDELENMESİ

Dr. Serpil YANIK

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

EĞİTİM GÖREVLİSİ

Uzm. Dr. FATİH BORLU

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden, tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri, sabrı ve hoşgörüsü ile her daim örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Sn. Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, hiçbir sıkıntımda yardımını ve desteğini esirgemeyen,bilgi birikimi ve tecrübeleriyle klinik yaklaşımıma yön veren, fikirleri ve yönlendirmeleriyle tez yazma süreciminher aşamasında karşılığı ödenemeyecek emeği olan, çok sevdiğim ve saydığım kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

İhtisasa başladığım günden itibaren eğitimime katkılarının yanı sıra manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili uzmanlarım Sn. Uzm.Dr. Kemal EROL'a, Uzm. Dr. Ayda Batuan DAMAR'a ve Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL' e ve isimlerini sayamadığım tüm uzmanlarıma,

Rotasyonlarım esnasında birlikte çalışma şansı yakaladığım, bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime büyük katkıları olan Doç. Dr. Canan ALATAŞ ALKIM, Doç. Dr. Hüseyin ALKIM ve tüm gastroenteroloji ekibine; Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK, Uzm. Dr.Tamer SAKACI, Doç. Dr.Elbis AHBAP, Doç. Dr. Yener KOÇ, Uzm. Dr. Feyza BAYRAKDAR ÇAĞLAYAN, Uzm. Dr. Barış HASBAL ve diğer tüm nefroloji uzman ve yandal asistanlarına; Uzm. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK başta olmak üzere Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman ve yandal asistanlarına; Uzm. Dr. Aysun HALAÇOĞLU'na, Uzm. Dr. Şermin GÜVEN MEŞE' ye, her başımız sıkıştığında bizi yalnız bırakmayan sevgili Uzm. Dr. Seval AKPINAR ablamıza; Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi rotasyonum esnasında tanıma şansına eriştiğim Uzm. Dr. Murat KIYIK' a ve tüm 1. Klinik çalışanlarına,

Asistanlığımın zorlu zamanlarında her zaman bana yol gösteren ve tezimde de desteklerini esirgemeyen güzel uzmanlarım Uzm. Dr. Nazan DEMİR ve Uzm. Dr.

Elif GÜVEN ÇETİN'e, tecrübelerini benimle paylaşan ve üzerimde emekleri çok olan Uzm. Dr. Ayşegül İLHAN, Uzm. Dr. Yusuf ULUSOY, Uzm. Dr. Canan ÖZ, Uzm. Dr. Damla ÇAKIR, Uzm. Dr. Y.Aslı GÖKBELEN, Uzm. Dr. M. Serdar YILDIZ, Uzm. Dr. Kübra EROL, Uzm. Dr. Özgül PAMUKÇU, Uzm. Dr. Melek YALÇIN, Uzm. Dr. Pembe OKAYGÜN, Uzm. Dr. Hatice EROĞLU, Uzm. Dr. Umut KARABAY'a,

Bu süreçte tanımaktan çok mutlu olduğum kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Kübra HABİR, Dr. David OJALVO, Dr. Alper COŞKUN, Dr. Gökhan YAVUZBİLGE, Dr. Tanju KAPAĞAN, Dr. Aslı BÜYÜKKUŞÇU, Dr. Şermin DİNÇ, Dr. Serkan SELVİ, Dr. Müge KURUL, Dr. Gülnar ZEYNALOVA, Dr. İbrahim DURAK, Dr. Aykut ŞAHİN, Dr. Savaş ÇELEBİ, Dr. Ulviye OFLAS, Dr. Erhan PEHLİVAN, Dr. Savaş DUMAN, Dr. Betül KAYMAK, Dr. Hayrettin SEVER ve Dr. Ruken YILMAZ,' e isimlerini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve personelimize,

Bu zorlu yolculuğa beraber başladığım, benim için çok kıymetli olan, canım eşkıdemlilerim Dr. Feride ÖZTÜRK ERİKLİ ve Dr. Mustafa Kemal YENİAY'a

Ve son olarak hayatımın en kıymetlileri, her zaman arkamda olduklarını bildiğim, biricik aileme bu süreçte hep yanımda oldukları için teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

KISALTMALAR ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİYABETİN TANIMI VE TARİHÇE 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Tarihçe 3

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 5

2.3. TANI VE SINIFLAMA 10

2.3.1. Tanı 10

2.3.2. Sınıflama 14

2.4. TİP 1 DM 16

2.4.1. Fizyopatolojisi 16

2.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS 17

2.6. TİP 2 DM 19

2.6.1. Patogenezi 19

2.6.2. Tip 2 DM Klinik Bulgular 24

2.7. DİYABETİN ÖNLENMESİ 25

2.8. DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ 26

2.8.1. Yaşlılarda veya yaşam beklentisi kısa olan hastalarda 27

2.8.2. Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda 27

2.9. DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ 27
2.9.1. Genel değerlendirme 28
2.9.2. Eğitim 28
2.9.3. Hedef saptama 28
2.9.4. Tedavinin değerlendirilmesi 28
2.10. KANITA DAYALI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ 28
2.11. DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE 33
2.12. DİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ 34
2.12.1. TİP 1diyabet tedavisi 34
2.12.2. TİP 2 DM tedavisi 35
2.13. ORAL ANTİDİYABETİK AJANLAR 37
2.13.1. İnsülin Sekretogogları 37
2.13.1.1. Sülfonilüreler 38
2.13.1.2. Glinidler (Meglitinidler, Nonsülfonilüre insülin sekratagogları) 40
2.13.2. İnsülin duyarlaştırıcılar 41
2.13.2.1. Metformin 41
2.13.2.2. Tiazolidindion 43
2.13.3. Alfa glukosidaz inhibitörleri 44
2.13.4. İnkretin bazlı tedavi 45
2.13.5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (sglt2-i; glukoretikler; gliflozinler) 47
2.14. TİP 2 DM TEDAVİSİNDE İNSÜLİN KULLANIMI 48
2.15. DİYABETTE PSİKOLOJİK DESTEK 51
2.16. DİYABETİK HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ 52
2.17. DİYABETİK HASTALARDA HİPERLİPİDEMİ YÖNETİMİ 54
2.18. DİYABETTE ANTİPLATELET AJANLARIN KULLANIMI 55

2.19. DİYABETİK HASTALARDA SİGARANIN BIRAKILMASI 55
2.20. DİYABET KOMPLİKASYONLARI 56
2.20.1. Akut Komplikasyonlar 56
2.20.1.1. Diyabetik Ketoasidoz 57
2.20.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD) 59
2.20.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR 60
2.20.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 60
2.20.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 62
3. MATERYAL VE METOD 67
4. İSTATİSTİK 69
5. BULGULAR 70
6. TARTIŞMA 91
7. KAYNAKLAR 100

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Uluslarası Diyabet Federasyonu (IDF;International Diabetes Federation) Bölgelerinde 2013 Yılı Diyabetli Hasta Sayıları ve 2035 Projeksiyonu (20-79 yaş) 6

Şekil 2. Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013'den modifiye edilerek hazırlanmıştır) 7

Şekil 3. Tip 2 DM ile ilişkili genetik lokalizasyonlar 21

Şekil 4. Diyabetli hastalarda antihipertansif tedavi algoritması 52

Şekil 5. Diyabetli hastalarda lipid düşürücü tedavi algoritması 55

Şekil 6. DKA ve HHD patogenezi 57

Şekil 7. Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi 64

Şekil 8. Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi 66

Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları 70

Şekil 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet oluşma yaşlarının dağılımı 70

Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet sürelerinin dağılımı 71

Şekil 12. Hastanemizde yapılan takiplerinde son 3 HbA1c değerlerinin ortalamasının dağılımı 71

Şekil 13. Çalışmamıza dahil edilen hastaların geliş vücut kitle indeksi dağılımı 72

Şekil 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanımı 72

Şekil 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanım şekli 73

Şekil 16. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın günlük kullandıkları total insülin / kg oranlarında ki dağılım 73

Şekil 17. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın insülin doz atlama sıklığı 74

Şekil 18. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın düzensiz yemek yeme alışkanlıklarının dağılımı 74

Şekil 19. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın günlük uyku sürelerinin dağılımı 75

Şekil 20. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın diyabet nedeniyle son üç yıldır hastaneye geliş sıklığı 75

Şekil 21. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın diş problemlerinin dağılımı 76

Şekil 22. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın 25 OH vitamin D düzeyinin dağılımı 77

Şekil 23. HbA1c ye göre vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımı 78

Şekil 24. HbA1c ye göre vitamin D düzeyi dağılımı..... 79

Şekil 25. HbA1c ye göre diyabet oluşma yaşının dağılımı 80

Şekil 26. HbA1c ye göre diyabet süresinin dağılımı 81

Şekil 27. HbA1c ye göre kilogram başına kullanılan total insülin dağılımı..... 82

Şekil 28. HbA1c ye göre insüline ek olarak metformin kullanım dağılımı..... 82

Şekil 29. HbA1c ye göre metformin kullanım şeklinin dağılımı..... 83

Şekil 30. HbA1c ye insülin doz atlama sıklığının dağılımı 84

Şekil 31. HbA1c ye göre haftalık ana öğün atlama sıklığının dağılımı..... 85

Şekil 32. HbA1c ye göre günlük uyku süresinin dağılımı..... 86

Şekil 33. HbA1c ye göre hastaların son 3 yıldır hastaneye diyabet nedeniyle geliş sıklığının dağılımı 87

Şekil 34. HbA1c ye göre diş problemi olan hastaların dağılımı..... 88

Şekil 35. HbA1c ye göre diş hijyeni durumu 89

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. IDF Bölgelerinde 2013 Yılı Diyabetli Hasta Sayıları ve 2035 Projeksiyonu (20-79 Yaş) 6

Tablo 2. TURDEP-II Çalışması Genel Sonuçları 10

Tablo 3. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri 11

Tablo 4. Tip 2 DM taraması yapılması gereken bireyler 12

Tablo 5. Diyabetin sınıflaması 14

Tablo 6. Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri 18

Tablo 7. Tip 2 DM ile ilişkili semptomlar 24

Tablo 8. Glisemik kontrol hedefleri 26

Tablo 9. Erişkinlerde 150 kcal enerji harcanmasını sağlayacak fiziksel aktivite örnekleri 33

Tablo 10. Tip 2 DM de antihiperglisemik tedavi algoritması (American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2016) 35

Tablo 11. İnsülin salgılatıcı ilaçlar 37

Tablo 12. Sülfonilüre grubu ilaçlar ve etkinlikleri 40

Tablo 13. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar 41

Tablo 14. Metformin metabolik ve vasküler etkileri 42

Tablo 15. Metformin tedavisi için kontrendikasyonlar 43

Tablo 16. Alfa glukozidaz inhibitörleri 44

Tablo 17. İnsülinomimetik ilaçlar 45

Tablo 18. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT 2-İ) 47

Tablo 19. İnsülin tipleri ve etki profilleri 48

Tablo 20. Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları 57

Tablo 21. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati değerlendirmesi 63

KISALTMALAR

A1C : Hemoglobin A1c

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACCOR : Action to Control Cardiovascular Risk in Diyabetes

ACE-İ : Anjiotensin converting enzyme inhibitör(Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

ADVANCE : Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALT : Alanin aminotransferaz

AMP : Adenosin monofosfat

Anti-GAD : Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor

APG : Açlık plazma glukozu

ARB : Anjiotensin reseptör blokörü

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

BMI : Body mass index

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology

DALY : Disability Adjusted Life Year

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DCCT/EDIC: The Diyabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Interventions and Complications

DKA : Diyabetik ketoasidoz

DM : Diyabetes mellitus

DNA : Deoksiribonükleik asit

DPP4 : Dipeptidil peptitaz inhibitörü-4

EASD : Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

EKG : Elektrokardiyografi

EMA : European Medicines Agency

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FFA : Serbest yağ asitleri

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GIP : Glukoz bağımlı insülinotropik peptit

GLP1 : Glukagon like peptid

GLUT : Glukoz transporter

Hb A1c : Hemoglobin A1c

HDL : High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)

HHD : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HLA : Human lökosit antijenleri

HPLC : Yüksek performanslı likid kromatografi

IAA : İnsüline karşı antikor

ICA : Adacık hücresi antikoru

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFG : Bozulmuş açlık glukozu

IGT : Bozulmuş glukoz toleransı

IL : İnterlökin

IPF : İnsülin promoter faktör

JNK : C-Jun aminoterminal kinaz

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LADA : Latent Autoimmun Diyabetes of Adult

LDL : Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease (böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması)

MI : Miyokard infarktüsü

MODY : Maturity onset diabetes of the young (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları)

NGSP : National GlycoHemoglobin Standardization Programme

NIDDM : İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus

NPH : Nötral Protamin Hagedorn

NYHA : Newyork Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)

OAD : Oral antidiyabetik

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitör

PG : Plazma glukozu

PKOS : Polikistik over sendromu

PPAR : Peroksizom –proliferatör-aktive reseptör

SGK : Sosyal Güvenlik Kurumu

SGLT-2 : Sodyum glukoz ko-transporter 2

SUR : Sülfonilüre reseptörü

TBT : Tıbbi beslenme tedavisi

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TKŞ : Tokluk kan şekeri

TNF : Tümör nekroz faktörü

TSH : Tiroid stimülan hormon

TUIK : Türkiye İstatistik Kurumu

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları

TZD : Tiazolindion

UKPDS : United Kingdom Prospective Diyabet Study

VADT : Veterans Affairs Diyabetes Trial

VKİ : Vücut kitle indeksi

VLDL : Very low density lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol)

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

YLD : Years Lost with Disability

YLL : Yaşam yılı kaybı

YRG : Yüksek riskli gebelik

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus; pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği veya insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur (1). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2).Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (3). Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı görülmüştür (4).

Kontrolsüz diyabet, hiperglisemiye yol açarak zamanla başta kalp-damar sistemi, göz, böbrek, sinir sistemi olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur. Ayrıca, diyabetli hastalarda infeksiyon gelişme riski, diyabeti olmayanlara oranla daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, insidansı ve mortalitesi diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-8 kat daha yüksektir (5, 6). Tüm dünyada böbrek yetersizliğinin ve travma-dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet en sık görme kaybı ve körlük nedenlerinden biridir.

Diyabet Türkiye'de ulusal düzeyde ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu infeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, insan immun eksiklık virüsü/akkiz immun eksiklik sendromu (human immune deficiency virüs/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserlerinden sonra 8. sırada yer almaktadır (7). 2013 yılında tüm dünyada 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (2). Bu ölümlerin yaklaşık yarısı 60 yaş ve altı hastalarda görülmektedir ki bu oran az gelişmiş bölgelerde %75'e kadar çıkmaktadır (1).

Diyabet tedavisi yaşam boyu klinik takibi gerektirmektedir ve ilaçların zamanla manipüle edilmesi gerekebilir. Genel olarak, 10 yıllık süreçte monoterapi yetersiz gelmekte ve sıklıkla insülin olmak üzere başka ilaçlar tedaviye eklenmektedir(8).UK Prospective Diyabet Study (UKPDS) sonuçlarına göre yeni tanı alan tip 2 DM hastalarında 10 yıllık süreçte intensif glukoz kontrolü sağlanması durumunda (hedef HbA1c değeri % 7) konvansiyonel tedavi alan hastalara göre %25 oranında mikrovasküler komplikasyonlarda azalma gözlenmektedir (9). Mikrovasküler komplikasyonlar ve Hb A1C arası lineer ilişki de göze alındığında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hedef Hb A1C yi %7'nin altında tutmayı önermektedir. (10)**.** Günümüzde de diyabet tedavisinde klasikyaklaşımlara ilave olarak yeni tedavi modaliteleri denenmektedir. Ancak hastaların diyet, tedavi ve takiplerine uyamamaları ve araya girenenfeksiyonlar vs. nedeniyle hedef Hb A1C düzeylerine sınırlı sayıda hastada ulaşılabilmektedir.

Biz bu çalışmamızda temel olarak, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğine başvuran intensif insülin tedavisi almakta olup HbA1C %10 ve üzerinde olan tip 2 diyabet tanılı hastalarda kan şekeri regülasyonunu bozan faktörleri irdelemeyi ve meydana gelmiş olan kardiyovasküler, renal ve retinal komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmamızaOcak 2015 – Aralık 2016 tarihleri arasında Endokrinoloji Polikliniğine ayaktan başvuran ve Endokrinoloji Servisinde yatarak takip edilen 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik, antropometrik özellikleri, yemek yeme alışkanlıkları, insülin tedavisine uyumları, günlük fizik aktiviteleri, uyku alışkanlıkları ve çiğneme fonksiyonları dökümante edildi, diyabet komplikasyonları açısından tarandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİN TANIMI VE TARİHÇE

2.1.1. Tanım

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen ve kronik, akut komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Hem tip 1 ve hem de tip 2 diyabette metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (11,12).

2.1.2. Tarihçe

Diabetes mellitus, bilinen en eski hastalıklardan biridir. Diyabet terimi (Yunanca: διαβήτης, diabētēs) Aretaeus of Cappadocia tarafından bulunmuştur.Diabetes eski Yunancada "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunancada "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir. İlk olarak M.Ö 3500 yıllarında Mısırlı hekimler tarafından tanımlanmıştır. Papirüslerde o dönemlerde Mısırlı hekimlerin diyabet ve komplikasyonlarını tedavi edebildiğine dair bilgilere rastlanmıştır. M.Ö 600'lü yıllarda Hippokrates, Galen, Bharadwajne Atreyab adlı hekimlerin yazdığı "Charak Samhita" isimli kitapta "Madhumeh" olarak tanımlanan, ''ballı idrara'' neden olan hastalık da diyabet tanımına çok uymaktadır. Bu hastalıkla ilgili olarak hastaların genellikle şişman oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları, idrarlarına karıncaların toplandığı ve hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri yazılmıştır (13,14).

M.Ö 400'lerde Hindistan'da Susrutalara ait yazılarda ballı idrardan bahsedilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S 2.yy.'daKapadokyalı hekim Arataeus vermiştir. Dört ciltlik eserinde diyabeti "hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla

kesilmez, fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama, daha sonra da ölüm gelir.” diyerek tanımlarken diyabetle ilgili ilk önemli belgeyi hazırlamıştır. Galen ise Arateus ile aynı yolda ilerlemiş olup poliüriyi ‘’diarrhea urinosa ‘’, polidipsiyi ise “dipsakos’’ terimleri ile tarif etmiştir. MS.5–6.yy.’da Hintli iki hekim; Sushruta ve Charuka diyabeti ‘’kilolu hastalarda görülen ve zayıflarda görülüp kısa survey ile seyreden’’ olarak iki temel gruba ayırmışlardır (15).

Türk-İslam bilgini İbn-i Sina, hastalığı bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki İbn el-Isehezzar adlı kitap 900–1500 yılları arasında dünya tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. İbn-i Sina o dönemde iki önemli komplikasyona da dikkat çekmiştir; gangren ve impotans (16).

1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarın tatlı olmasına neden olan maddenin şeker olduğunu ilk gösteren 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy olmuştur. 1809 yılında bir eczacı ve kimyager olan John Rollo Latin ve Yunanlı hekimlerin ‘’bal’’ ile tarif ettiğini de göz önüne alarak ilk kez ‘’mellitus’’ terimini kullanmıştır ve idrardaki aşırı şeker atılımını dokümante etmiştir (17). Aynı zamanda John Rollo poliüri ile seyreden başka bir hastalık olduğunu ancak bu hastalarda idrarda şeker atılımı olmadığını belirterek diabetes insipidus’tan da bahsetmiş olup diyabet hastalarında kataraktı ve aseton kokusunu da tariflemiştir. 18.yy.’da Thomas Cawley diyabetin pankreas hasarına sekonder gelişmiş olabileceğini belirtmiştir.

Diyabetin tiplendirilmesi ise ilk olarak M.S.5–6. yy.’a dayanmakla birlikte, 1939 yılında Himswort bazı hastaların kan şekerini düşürmek için daha fazla insüline ihtiyacının olduğunu bildirmiştir. Ancak 1979 yılında Deborah Doniach ve GianFranco Battazo diyabetik 2 tip olduğunu ve bu tiplerden birinin otoimmunite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

19. yy.’ın başlarında diyabette pankreasın rolü net hale gelmiştir ve biyokimyasal düzeyde çalışmalara başlanmıştır. Claude Bernard (1813-1878) diyabetik idrardaki şekerin karaciğerde glikojen olarak depolandığına inanmıştır. Aynı zamanda kan glukozunu düzenlemede santral sinir sisteminin de yeri olduğunu göstermiştir. 1869 yılında Paul Langerhans, henüz 22 yaşında bir doktora öğrencisi iken pankreasta küçük kümeler oluşturan hücreleri fark etmiştir, bu hücreleri muhtemel fonksiyonundan bahsetmeden tarif etmiştir. 1889 yılında Osker Minikowski ve Joseph Von Mering

Strassburg'ta pankreasın kan şeker seviyelerine etkinliğini değerlendirmek üzere köpeklerin pankreaslarını çıkarmışlardır. Operasyon sonrası, köpeklerde beklenmedik bir şekilde tipik ciddi diyabet bulguları; poliüri, polifaji, polidipsi gözlenmiş olup, ketoasidotik komadan dolayı ölmüşlerdir. Bu gözlem pankreasın diyabetteki rolünü destekleyen ilk gözlem olması nedeniyle önemlidir (18).

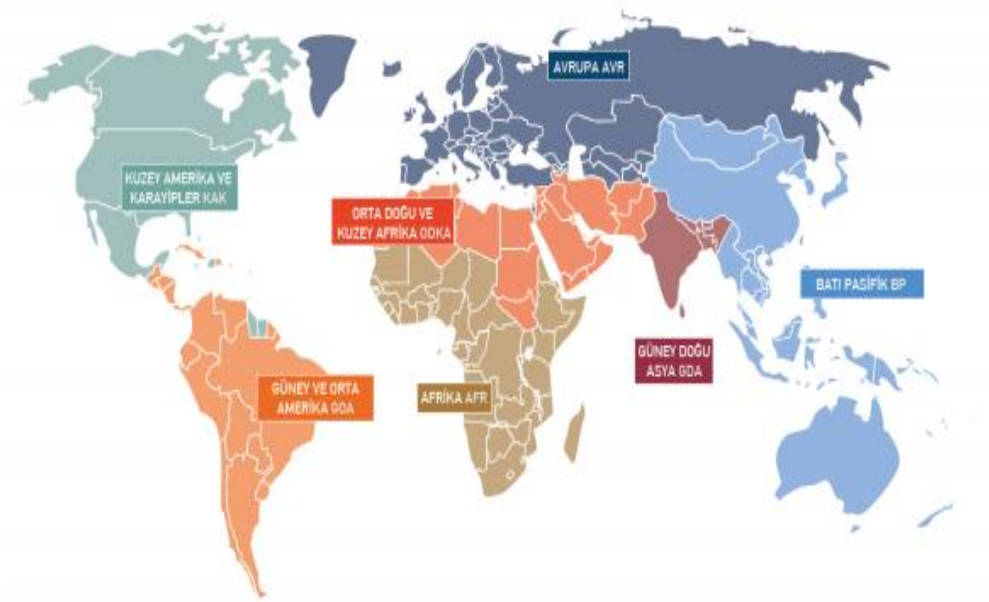
Pankreasın diyabet üzerindeki etkisi tespit edildikten sonra araştırmalar tedavi üzerine yoğunlaşmıştır ancak, 1921 yılında Charles Herbert Best insülini keşfedene kadar net başarı elde edilememiştir. Daha sonraki yıllarda Frederick Allen adındaki Amerikalı diyabetolog ile hastalar insülin ile tedavi edilmiş ve dramatik yanıtlar izlenmiştir. 1923 yılında insülin ekstraksiyonu ile Mac Leod Nobel ödülünü kazanmıştır (19). İlk human (insan) insülin sentezi ise 1974 yılında Sieber tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk ticari rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen insülin ise 1979 yılında Goeddel ve arkadaşların tarafından gerçekleştirilmiştir ve ilk human (insan) insülin preparatı1980 yılında üretilmiştir (18). 1996 yılında rekombinant DNA teknoloji ile üretilen analog insülin FDA(Food and Drug Administration) onayı almıştır.

Oral antidiyabetiklerin ilk keşfi 1942 yılında M.J. Janbon adındaki farmakoloji profesörünün sülfonilüreleri tesadüfen keşfetmesi ile gerçekleşmiştir. Bu keşiften on yıl sonra Franke ve Fuchs sülfonilüreleri tekrar keşfetmiş ve klinik onay almıştır. (20). Daha sonraki yıllarda biguanidler keşfedilmiş olup fenformin laktik asidoz yan etkisi nedeniyle kullanılmamıştır. 1980'lerde alfa glukozidaz inhibitörleri, 1990'larda ise tiazolidonlar kullanılmaya başlanmıştır fakat hepatotoksisite nedeniyle troglitazon piyasadan çekilmiştir. Daha sonraki dönemlerde ise glinid türevi ilaçlar da bulunup kullanılmaya başlanmıştır. Yine son dönemlerde inkretin bazlı tedavi gündeme gelmiş olup başarılı sonuçlar elde edilmiştir (20).

Diyabet tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup tip 1 DMde de otoimmuniteye yönelik ilaçlar değerlendirilmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya popülasyonundaki artış, artan ömür süreleri, sanayileşme, obezitenin ve fiziksel inaktivitenin giderek artan prevelansı nedeniyle diyabetik hasta sayısı giderek artmaktadır. 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetli birey mevcutken 2035yılında 592 milyon diyabetli birey sayısına ulaşılacağı öngörülmektedir (2).



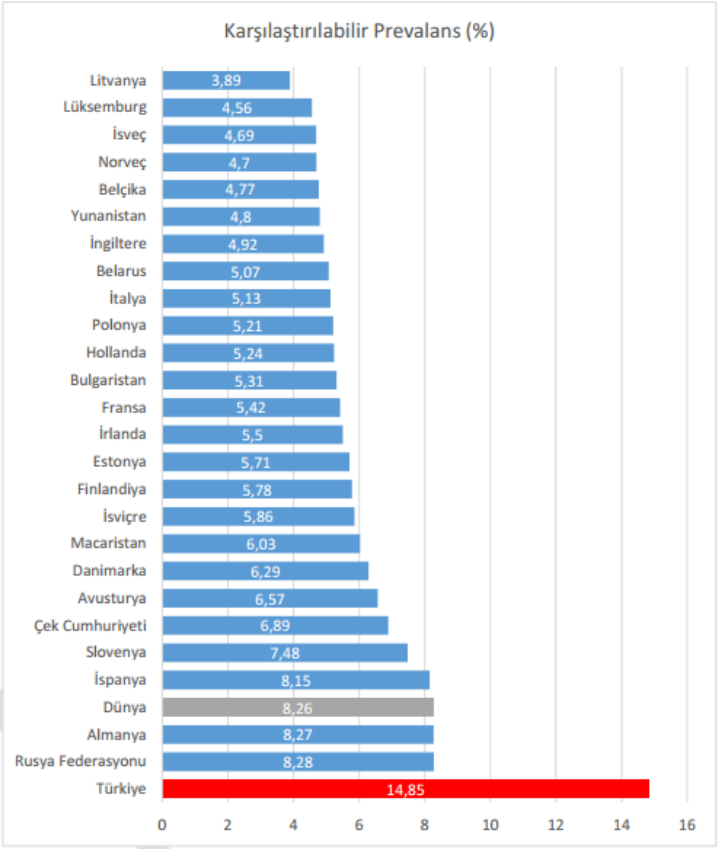
Şekil 1. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF;International Diabetes Federation) Bölgelerinde 2013 Yılı Diyabetli Hasta Sayıları ve 2035 Projeksiyonu (20-79 yaş)

Tablo 1. IDF Bölgelerinde 2013 Yılı Diyabetli Hasta Sayıları ve 2035 Projeksiyonu (20-79 Yaş)

IDF BÖLGESİ	2013 *(milyon)*	2035 *(milyon)*	Artış *(yüzde)*
Afrika	19.8	41.4	109
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	34.6	67.9	96
Güney Doğu Asya	72.1	123	71
Güney ve Orta Amerika	24.1	38.5	60
Batı Pasifik	138.2	201.8	46
Kuzey Amerika ve Karayipler	36.7	50.4	37
Avrupa	56.3	68.9	22
Dünya	**381.8**	**591.9**	**55**

Son yayımlanan IDF Diyabet Atlası'na göre ülkemiz Avrupa ülkeleri arasında diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Avrupa ülkelerinde diyabetin karşılaştırılabilir prevalansları Şekil 2'de görülmektedir. Benzer şekilde Avrupa'da 20-79 yaş arası en fazla diyabetli hastanın bulunduğu ülkeler sıralamasında ülkemiz 7 milyonu aşkın kişiyle Rusya ve Almanya'dan sonra 3. sırada yer almaktadır. Diyabetin en önemli risk faktörleri arasında sayılan obezitenin ülkemizde özellikle son yıllarda artış göstermesi bu sonucun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim,

TURDEP-II çalışmasında ülkemizde obezite prevalansı %31.2 olarak belirlenmiştir (21).



Şekil 2. Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013'den modifiye edilerek hazırlanmıştır)

1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24.788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması' (TURDEP- I) sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (3). Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur. Ülkemizde diyabet prevalansı ile ilgili son veriler TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde olan ve aynı randomizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması ile elde edilmiştir (4). Çalışma Ocak 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş ve Türkiye'de erişkin popülasyonda diyabet, prediyabet ve ilişkili metabolik risk faktörlerinin 12 yıllık süreç içerisindeki trendinin belirlenmesi amaçlanmıştır. TURDEP-I'deki 540 merkezde yapılan ve çalışmaya davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin incelendiği bu çalışmada, diyabet sıklığının %16.5'e ulaştığı

görülmüştür. Bu rakam 2009 resmi Türk popülasyon araştırmasındaki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde %13.7 olarak belirlenmiştir. Genel olarak, toplumun %7.5'inde bilinen diyabet varken, %6.2'si diyabet hastası olduğunu bilmemektedir (Tablo 2). Bir başka ifadeyle diyabetik hastaların yaklaşık yarısı diyabetli olduğunun farkında değildir. Buna göre TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, diğer başka toplum çalışmalarında olduğu gibi diyabet farkındalığı yıllar içinde azalmıştır. TURDEP-II sonuçlarına göre diyabet sıklığı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %17.2, erkeklerde %16.0). Kentsel kesimde diyabet oranı %17.0 iken kırsal kesimde %15.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmaya göre ülkemizde yaşayan 20 yaş üstü popülasyonun %28.7'si prediyabet olarak kabul edilmektedir. Yani, diyabet ve prediyabetli hasta oranı toplamda %42.4'ü bulmaktadır. TURDEP-II çalışmasında ortaya çıkan çarpıcı sonuçlardan birisi de obezite ve fazla kilolu hasta sayılarıdır. Buna göre ülkemiz nüfusunun %68.7'si obez veya fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır.

Diyabete paralel şekilde TURDEP-II çalışmasında belirlenen prediyabet prevalansı TURDEP-I'e oranla oldukça artmıştır. Buna göre izole BAG prevalansı %14.7, izole BGT prevalansı %7.9 ve bunların kombine olarak bulunma prevalansı %8.2 olarak saptanmış, toplamda çalışılan grupta %30.8 oranında prediyabet olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler, 2009 TUIK adrese dayalı nüfus kayıt sistemindeki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde ise Türk toplumunda prediyabet prevalansının %28.7, obezite prevalansının %31.2, hipertansiyon prevalansının %25.6 olduğu ve hipertansif hastaların yalnızca %58.1'inin hipertansiyonlarının farkında olduğu saptanmıştır (Tablo 2). TURDEP-II çalışmasında diyabet riskinin, yaş, yaşanılan bölge, bel çevresinde artış, VKİ'inde artış, 8 yılın altında öğrenim görmüş olmak ve hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bütün bu sonuçlara göre, TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de 12 yıllık bir süreçte diyabet, prediyabet ve obezite prevalanslarında sırasıyla %90 (diyabetin yıllık artış hızı %6.5), %106 ve %40 oranında bir artış olmuştur. TURDEP-I ile TURDEP-II arasında –süreç içinde diyabet tanı kriterlerinin değişmesinden kaynaklanan- yöntem farkı olsa da, aynı tanı kriterleri kullanılmış olsaydı, diyabetin %60 oranında artmış olacağı ve yıllık diyabet artış hızının %3.9 olacağı hesaplanmıştır (4). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2009 yılında yayımlanan son Diyabet Atlası'nda ülkemiz için diyabet prevalansı %.7.4 olarak belirlenmiş ve o zaman 3.5 milyon civarında olan diyabetli nüfusun 2030 yılında 6 milyonu geçeceği tahmin edilmiştir (22). TURDEP-II

çalışmasının sonuçları ve IDF'in 2013 yılı Diyabet Atlası tahminleri, diyabetin ülkemizde beklenenden de hızlı bir şekilde arttığını ve yirmi yıl sonrası için öngörülen rakamlara şimdiden ulaştığını göstermektedir. IDF Diyabet Atlası'na göre, 2013 itibarı ile Türkiye erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %14.58, dünya nüfusuna göre standardize edilmiş prevalans %14.85 ve diyabetli hasta sayısı 7 milyondan fazladır (1). BGT prevalansı ise %7.6 ve prediyabetli hasta sayısı 3.5 milyondan fazla olarak tahmin edilmektedir. IDF Diyabet Atlası'na göre ülkemizde diyabetli hastaların önemli bir kısmı (yaklaşık 2.5 milyon) tanı konmamış diyabetli hastalardır. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısı (3.383.370 kişi) 40-60 yaş aralığında bulunmaktadır. Ülkemizde tip 1 diyabet insidansı ile ilgili ulusal ölçekte yayınlanmış bir çalışma bulunmamasına rağmen, SKG (Sosyal Güvenlik Kurumu) verilerine dayanan güvenilir bir araştırmanın sonuçlarına göre ülkemizde 18 yaş altı tip 1 diyabet insidansı 100 binde 10.8 olarak bildirilmekte ve 2013 yılı itibarıyla 18.190 çocuğun diyabet olduğu belirtilmektedir (Yeşilkaya E ve ark.Yayınlanmamış veri). IDF Diyabet Atlası'nda 2013'te Türkiye'de tip 1 diyabet insidansı ile ilgili veri bulunmamakla birlikte, 2009 yılında yayımlanan Atlas'ta Türkiye'de 15 yaş altı tip 1 diyabet insidansı 3.2/100.000 çocuk/yıl olarak belirtilmiştir (22). SKG (Sosyal Güvenlik Kurumu) verilerine dayanan bu araştırmanın yayınlanması ve IDF'e iletilmesi ile ülkemizdeki 18 yaş altı tip 1 diyabet Türkiye Diyabet Programı 31 insidansı ile ilgili güvenilir rakamlar IDF'in daha sonraki atlasında yer alabilecektir. Altıncı Diyabet Atlası'nda IDF, 2013 yılı için Türkiye'de erişkin yaş grubundan 59.786 insanın diyabet ve diyabet ilişkili nedenlerle kaybedildiğini öngörmektedir (2). 'Ulusal Hastalık Yükü' çalışmasının 2004 yılı verilerine göre diyabet, Türkiye'de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2.2 ile 8. sırada yer almaktadır; cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde 11., kadınlarda ise 7. sırada ölüm sebebidir (23). Ayrıca, ulusal düzeyde 'İşlev Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılı' (Disability Adjusted Life Year, DALY) sıralamasında ilk 20 hastalığın dağılımında tüm yaş gruplarında ilk sırada perinatal nedenler bulunurken diyabet 12. sırada yer almaktadır. Bu araştırmaya göre 'Yaşam Yılı Kaybı'na (YLL/1000 kişi) neden olan hastalıklar arasında iskemik kalp hastalığı ve perinatal nedenler ilk iki sıradadır. Diyabet için bu oran kadınlarda yılda binde 1.7, erkeklerde yılda 1.2 olarak belirlenmiştir. En fazla 'Sakatlıkla Kaybedilen Yaşam Yılları' (Years Lost with Disability, YLD) nedeni olan hastalık olarak ilk üç sırayı nöropsikiyatrik hastalıklar, yaralanmalar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları alırken diyabet 12. sırada yer almaktadır.

Tablo 2. TURDEP-II Çalışması Genel Sonuçları

Türkiye Genel Görünüm	Oran (%)	Kişi Sayısı
Türkiye'de 20 Yaş Üzeri Nüfus	65.4	47.467.350
Diyabet	13.7	6.503.027
Bilinen Diyabet	7.5	3.547.401
Yeni Diyabet	6.2	2.955.626
Prediyabet	28.7	13.812.899
Diyabet + Prediyabet	**42.4**	**20.315.926**
Obezite	31.2	15.237.019
Fazla Kilolu	37.5	17.088.246
Obezite + Fazla Kilolu	**68.7**	**32.325.265**
Hipertansiyon	25.6	12.578.848

2.3. TANI VE SINIFLAMA

2.3.1. Tanı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG[**]	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st 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. 'Aşikar 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.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozilenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında, VKİ 25 kg/m2 ve üzerinde olan kişilerde ve diyabet açısından risk faktörü taşıyanlarda diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir (25). Tarama sonucu diyabet saptanmasa da 3 yılda bir testlerin tekrarlanması gerekmektedir. Çocuklarda ise tip 2 diyabet yönünden tarama 10 yaşından sonra başlamak üzere, özellikle fazla kilolu olup en az iki risk faktörü pozitif olanlarda önerilmektedir. Bu risk faktörleri ailede tip 2 diyabet varlığı, yüksek riskli etnik gruba mensup olmak, insülin direnci bulguları veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantosis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PCOS veya düşük doğum ağırlığı hikayesi) ve annede diyabet veya GDM varlığıdır (Tablo 4). Tip 1 diyabet için rutin tarama önerilmemektedir.

Tablo 4. Tip 2 DM taraması yapılması gereken bireyler

> 45 yaş tüm bireylerde özellikle VKİ > 25kg/m^2 olanlarda düşünülmeli. Eğer test normalse 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.
Tarama fazla kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²) olan ve ek risk faktörleri olanlarda daha genç yaĢlarda veya daha sık yapılmalıdır. Ek risk faktörleri:
1) Fiziksel olarak hareketsiz yaşam alışkanlığı olanlar
2) Birinci derecede akrabasında diyabet olanlar
3) Yüksek riskli etnik kökene mensup olanlar
4) >4kg bebek doğurma öyküsü ya da gestasyonel DM öyküsü
5) Hipertansifler
6) HDL kolesterolü ≤ 35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl olanlar
7) Polikistik over sendromu olanlar
8) İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (PKOS, akantosis nigrikans)
9) Daha önceki testlerinde IGT veya IFG olanlar
10) Vasküler hastalık öyküsü olanlar

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur (Tablo 3). Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Açlık plazma glukoz ölçümü: En az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur. Oral glukoz tolerans testi: Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabettanısı konmasında faydalıdır. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur. Rastgele kan glukoz ölçümü: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.

HbA1c: Yakın zamanda, standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir (26). Buna göre HbA1c ≥%6.5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için eşik değer kabul edilmiştir. Bir başka deyişle HbA1c ≥%6.5 olması tanı koydurur. HbA1c'nin APG ve OGTT'ye bazı üstünlükleri vardır:

1. Açlık gerektirmez.

2. Preanalitik stabilitesi daha fazladır.

3.Akut hastalık ve stres durumlarında düzeyleri değişkenlik göstermez

Ancak bu avantajlarının yanında daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır.DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde A1c de %1 lik artış ortalama kan glukoz düzeyinde yaklaşık 35 mg/dl artışı yansıtır (27).

HbA1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi (28,29)

Tip 1 DM (DCCT)	**Tip 2 DM (UKPDS)**
Retinopati riski % 35	Diyabete bağlı ölüm % 25
Nefropati riski % 24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite % 7
Nöropati riski % 30	Miyokard infarktüsü riski % 18
azalır.	Mikrovasküler komplikasyon riski % 35 azalır.

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir. Tablo 3'te gösterildiği gibi prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır: Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması, Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 gram glukozlu OGTT testinde 2-st PG düzeyinin 140-199 mg/dL olması, Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması. Prediyabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir ve sadece diyabet için değil kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda yılda %5-10 prediyabetik

hastanın diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak belirlenmiştir (30). Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır. Son yıllarda HbA1c değerinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (31). Benzer şekilde HbAc'nin ileride diyabet gelişimi için kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesi (21), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

2.3.2. Sınıflama

Tablo 5. Diyabetin sınıflaması

I. Tip 1 DM
- A. İmmun aracılıklı
- B. İdiopatik

II. Tip 2 DM

III. Gestasyonel DM

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A) **ß hücre fonksiyonunda genetik defektler**
1) Kromozom 12, HNF-1α (MODY3)
2) Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
3) Kromozom 20, HNF-4α (MODY1)
4) Kromozom 13, (IPF-1; MODY4)
5) Kromozom 17, HNF-1β (MODY5)
6) Kromozom 2, *NeuroD1* (MODY6)
7) Mitokondrial DNA
8) Diğerleri

B) **İnsülin etkisinde genel defektler**
1) Leprechaunism
2) Lipoatrofik diyabet
3) Rabson – Mendenhall
4) Tip A insülin direnci
5) Diğerleri

C) **Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları**

1) Fibrokalkülöz pankreatopati
2) Hemokromatoz
3) Kistik fibroz
4) Neoplazi
5) Pankreatit
6) Travma- pankreatektomi
7) Diğerleri

D) **Endokrinopatiler**

1) Akromegali
2) Aldosteronoma
3) Cushing sendromu
4) Feokromasitoma
5) Glukagonoma
6) Hipertiroidi
7) Somatostatinoma
8) Diğerleri

E) **İlaç ve diğer kimyasal ajanlar**

1) Atipik antipsikotikler
2) Antiviral ilaçlar
3) Beta adrenerjik agonistler
4) Diazoksid
5) Fenitoin
6) Glukokortikoidler
7) α –interferon
8) Nikotinik asit
9) Pentamidin
10) Proteaz inhibitörleri
11) Tiazid grubu diüretikler
12) Tiroid hormonu

13) Diğerleri

F) **Enfeksiyonlar**

1) CMV
2) Konjenital rubella
3) Diğer

G) **İmmün aracılıklı nadir diyabet formları**

1)Stiff-man sendromu

2)Anti-insulin reseptör antikorları

3) Diğer

H) **Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar**

1) Down sendromu

2) Klinefelter sendromu

3) turner sendromu

4) Wolfram sendromu

5) Friedreich ataksi

6) Huntington koresi

7) Laurence-Moon-Biedl sendromu

8) Miyotonik distrofi

9) Porfiri

10) Prader –Willi sendromu

11) Diğer

2.4. TİP 1 DM

2.4.1. Fizyopatolojisi

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında nonimmün (Tip 1B) beta-hücre yıkımı vardır.

Pankreasın beta hücresinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta

hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı % 85–90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir.

Tip 1A diyabet: Riskli doku grubu yatkınlığı zemininde çevresel tetikleyici faktörler (virüs, toksin, emosyonel stres vs.) ile tetiklenen otoimmünitenin pankreas beta-hücrelerini harap etmesidir. Beta-hücre hasarı ilerleyicidir. Beta-hücre kitlesi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Başlangıçta otoantikorlar pozitif bulunur.

Tip 1B diyabet: Otoimmünite dışındaki bazı nedenlerden dolayı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Otoantikorlar saptanmaz.

Özellikleri

İlerleyici beta-hücre harabiyetinin yıkım hızı ortaya çıkış yaşını belirler. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi, puberte ve geç adölesan olmak üzere üç yaş grubunda pik yapar. Ancak yıkımın daha yavaş olduğu durumda klinik belirtilerin ortaya çıkışı daha ileri yaşlarda görülür. İleri yaşta görülen bu formu LADA ya da tip 1.5 olarak tanımlanır; azımsanmayacak sıklıkta olup, çocukluk çağı diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.

Genelde ailede diyabetli yoktur.

Hiperglisemiye ilişkin semptomlar ve bulgular aniden ortaya çıkar.

Hastalar genellikle zayıf ya da normal kilodadır.

Hasta diyabetik ketoasidoza yatkındırlar.

2.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğudur.Maternal ve perinatal mortalitenin en sık nedenidir. İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥126 mg/dl) çıkan gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise

pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Tablo 6'da yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli, prediyabetik sınırlarda (100-125 mg/dl) bulunduğunda, OGTT yapılarak gebe olmayanlardakigibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır.

Tablo 6. Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

GDM risk faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40´dan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. GDM taraması için 50 g glukozlu ön tarama testi yaklaşımı benimsenmelidir.

Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1.st PG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır.

50 g glukozlu tarama testinde 1.st PG ≥180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır.

100 g glukozlu 3 saatlik OGTT'de 4 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir.

Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT

yapılabilir. Bu testte açlık, 1.st ya da 2.st kesim noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur. Gebelik sonrası tarama: GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.

2.6. TİP 2 DM

2.6.1. Patogenezi

Tip 2 DM, hiperglisemi, insülin resiztansı ve insülin sekresyonunda rölatif azalma ile karakterize bir tablodur. Obezite ile birlikte prevelansı artar.Obezite ve sedanter yaşam şekli ile ilişkili olarak son yıllarda tip 2 DM prevelansı belirgin olarak artmaktadır. Ayrıca hipergliseminin kendisi de pankreatotoksik etki göstermektedir, hipergliseminin kendisi pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin rezistansını artırarak metabolik tabloyu daha da bozabilir (32). Tip 2 DM'e sıklıkla hipertansiyon, yüksek LDL, yüksek kolesterol düzeyi, düşük HDL düzeyi gibi kardiyovasküler riski artıran diğer bozukluklar da eşlik eder (33). İnsülin rezistansına yanıt olarak gelişen hiperinsülinemi, anomalitelerin temelinde önemli rol oynar. Artan serbest yağ asitleri, ve yağdan salınan sitokin ve oksidatif faktörler, metabolik sendrom, tip 2 DM ve bu tablolara bağlı kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde etkindir.

Tip 2 DM de bozulmuş insülin salınımı ve insülin rezistansının rölatif önemi bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlardan biri de Meksikalı non diyabetik 714 bireyin 7 yıl boyunca prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır. Azalmış insülin salınımı ve insülin direncinin tip 2 DM için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (34).

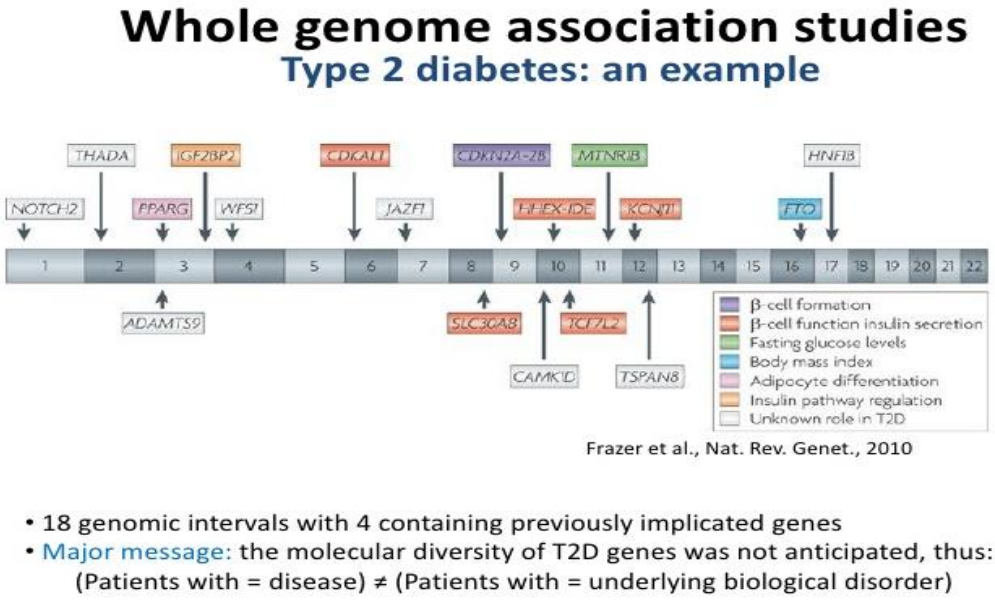
Beta hücreler tarafından insülin sekresyonu hücre içi glukoz transportuna bağlıdır ve glukoz transporterlar (GLUT1-5) önemli rol oynar. Glukoz taşıyıcı ailesini 11 değişik protein oluşturur ve bu proteinler D-glukoz enerjisinin, konsantrasyon gradyanından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu işlemden temel olarak GLUT-4 izoformu sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasında

hakim olan glukoz taşıyıcısıdır. Taşıyıcı aktivitesi, glukoz taşıyıcılarının hücre içinden plazma membranına kadar geri dönüşümlü dağılımıyla regüle edilir. Bu dağılımın regülasyonu ise vezikül transportu ile yapılır. Çoğu GLUT-4 glikoz taşıyıcıları, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunurlar. Bu taşıyıcılar trans-Golgi ağı ile ilişkili gibi görünmektedirler. İnsülin uyarısı ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz hızında artışa yol açar. Bu nedenle insülin aracılığıyla plazma membranına bir GLUT-4 translokasyonu olur(33).Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız ve sürekli olarak endozomal tasnif kompartmanına alınırlar (35). GLUT-4 düzeylerindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 düzeylerindeki düşüklük ise glukoza karşı erken insülin cevabının yokluğundan sorumlu tutulmaktadır. Yapılan bir fare deneyinde GLUT-2 ekspresyonunu etkileyen genetik değişimler farelerde glukoz intoleranslı ile sonuçlanmıştır, GLUT-2 de benzer değişiklikler yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde de izlenmiştir. Bu durum ayrıca yüksek yağlı beslenme ile diyabet gelişmi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (36,37).

İnsülin direnci, tip 2 DM gelişiminde en etkin role sahiptir. Tip 2 DM hastalarının büyük bir çoğunluğunda genetik yatkınlık söz konusudur (38). İnsülin direnci, artan yaş ve kilo ile daha belirgin hale gelir ve insülin sekresyonunda da bir bozulma durumunda aşikar hiperglisemi tablosu çıkar. Normal kilolu nondiyabetik bireylerde hem açlık hem tokluk durumunda hiperinsülinemi olması durumunda gelecek yıllarda tip 2 DM riskinin arttığı, yine bu bireylerin kilo artışının diğer bireylere göre daha fazla olduğu ki bu durumunda tip 2 DM gelişimi için predispozan olduğu tespit edilmiştir. Hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücreleri üzerine toksik etki gösterip, insülin gen ekspresyonunu sağlayarak progresyonda etkili olur (39,40). Tip 2 DM'deki genetik geçişte etkin olan mekanizmanın insülin resiztansı üzerinden olduğu düşünülmektedir ve çalışmalarla da desteklenmektedir (41). Normal bireylerde insülin üretimi, proinsülinden insüline dönüşümü de içerir, sekrete edilen insülinin %10-15i proinsülin ve ara ürünleridir (42). Ancak, tip 2 DMde proinsülin olarak adlandırılan immunoreaktif insülin oranı bazalde %40 oranında artmıştır (43). Normal ve diyabetik bireylerin farkı arginin veya glukagon ile stimülasyon sonrası daha aşikar hale gelir. Proinsülin sekresyonunda artış obezitenin derecesi ile artış gösterir. Bu bulgular, tip 2 diyabetiklerin beta hücrelerinde proinsülinden insüline geçişin bozulduğunu veya proinsülin formumun salınımın artışını düşündürmektedir (43).

Adacık amiloid polipeptid olarak bilinen amilin, pankreas beta hücrelerinde insülin sekratuar granüllerinde depolanır. İnsülin ile beraber sekrete edilir ve insülin konsantrasyonun 1/10u kadar serumda bulunur (44, 45).Tip 2 DM hastalarının pankreaslarında artmış miktardadırlar. IGT'li bireylerde ilk faz insülin ve amilin konsantrasyonları normal glukoz tolerans testi olan bireylerle karşılaştırıldığında azalmış miktardadırlar ve tip 2 diyabetik bireylerde çok düşük düzeydedir (46).Amilinin yüksek konsantrasyonları, glukoz uptake ini azaltır ve endojen insülin sekresyonunu inhibe eder, bu durum da tip 2 DM patogenezinde amilinin direkt rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak insanlarda fizyolojik dozda amilinin verilmesinin insülin sekresyonu ve etkinliği üzerine akut etkisi yoktur.

Tip 2 DM patogenezinde çok sayıda gen ve çevresel faktör etkin rol oynar (Şekil 3). Vakaların sadece çok küçük bir kısmı monogenik nedenlere bağlıdır (47-49). Tip 2 DM prevalansı aynı çevrelerde etnik gruplar arası farklılık gösterir. Tip 2 DM hastalarının %39 'unda en az bir aile bireyinde diyabet mevcuttur (50). Monozigotik ikiz bireylerin birinde diyabet mevcut ise diğer bireyin etkilenme riski %90'dır **(**51**).** Ayrıca tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece yakınlarında diyabet gelişmeden uzun süreler önce bozulmuş non oksidatif glukoz metabolizması (insülin direnci belirteci) mevcuttur. Buna ilave olarak, beta hücre disfonksiyonları ve glukoz stimülasyonu ile amilin salınımları da olabilir (52). Birinci derece yakınlarında tip 2 DM mevcut olan bireylerde diyabet gelişme riski aynı yaş grubundaki bireylere göre 5–10 kat artmıştır.



Şekil 3. Tip 2 DM ile ilişkili genetik lokalizasyonlar

Genetik faktörler aynı zamanda pankreas gelişimi ve beta hücre fonksiyonları ve insülin salınımı üzerinden etkilidir. MODY otozomal dominant geçiş gösteren tip 2 DM'nin nadir bir nedenidir. Bu hastalarda bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin rezistansı söz konusudur. MODY2 kromozom 7 üzerinde glukokinaz mutasyonudur (53). Glukokinaz, glukozdan glukoz–6-fosfata dönüşmeyi sağlar, glukoz 6 fosfat ise pankreatik beta hücrelerinde glukoz sensörü olarak görev yapar. Glukokinaz defektleri ise insülin sekresyonunda azalma ile sonuçlanır. MODY 4 ise bir pankreatik beta hücre transkripsiyon faktörü olan insülin prometer faktör (IPF) mutasyonuna bağlı gelişir. Bu mutasyonlar, glukoza yanıt olarak insülin sekresyonunda azalma ile sonuçlanır (54, 55).

İnsülin, etkisini vücutta bir çok hücrede bulunan spesifik insülin reseptörlerine bağlanarak gösterir. İnsülin reseptörü, iki ekstrasellüler alfa subunitten ve iki transmembran ve intrasellüler beta subünitten oluşan, tirozin kinaz aktivitesi olan büyük bir transmembran proteindir (56,57). İnsülin, reseptörün ekstrasellüler kısmına bağlanınca, tirozin kinaz aktive olur, insülin reseptör substratları aracılıklı intrasellüler yanıt meydana gelir. Ciddi insülin direnci ile ilişkili çok sayıda genetik sendrom tanımlanmıştır, birçoğunda insülin reseptör gende nokta mutasyonlar mevcuttur. Bu hastalarda belirgin hiperinsülinemi ve akantozis nigrikans, hiperandrojenizm gibi anomaliler mevcuttur (58).

Beta 3 adrenerjik reseptör visseral yağ dokusunda lipolizi regüle eder ve bu dokuda termogenezi artırır. Yapılan çalışmalarda beta 3 adrenerjik reseptöründe mutasyon olduğunda düşük metabolizma hızı, obezite için yüksek risk ve erken başlangıçlı tip 2 DM olduğunu göstermiştir(59,60). Peroksizom –proliferatör-aktive reseptör (PPAR) gama, adipozit differansiyasyonunda anahtar rol oynar. Bu gendeki polimorfizmler, genel popülasyonda insülin duyarlılığı ve vücut kitle indexinde varyabiliteye neden olur. PPAR gamanın Pro12A1a polimorfizmi olan bireylerde tip 2 DM riski hafif olarak azalmıştır. PPAR gama aynı zamanda insülin sensitivitesini artırarak kan şekerini düşüren TZDler için reseptör görevini görür (61).

Özellikle son 20 yılda tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı belirgin olarak artmıştır. Tip 2 DM gelişen bireylerde en çok dikkat çeken nokta ise bu bireylerin kilolarının fazla, fiziksel aktivitelerinin az olmasıdır (38). Örneğin, obezite insülin aracılıklı glukoz uptakeinde periferal rezistansa yol açarken beta hücrelerinde glukoza duyarlılığı azaltır. Bu defektler, kilo kaybı ile tersine etkilenir ve direnç

azaltılabilir. Kilo kaybı kadar etkili olmasa da egzersiz rejimleri de glukoz toleransın düzenleyerek, aşikar diyabet gelişmesine engel olabilir (62). Obezitenin indüklediği insülin rezistansı mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Beta 3 adrenerjik reseptörtlerdeki genetik anomaliler ve yağ dağılım paterninin etyolojide sorumlu olduğu düşünülmüştür. C-Jun aminoterminal kinaz (JNK) yolağı obezite ile insülin rezistansı arasındaki ilişkide önemli bir mediatör olabilir, insülin etkinliği ile interferans gösteren JNK aktivitesi obezitede artmıştır. Obezite ile ilgili hayvan deneylerinde JNK yokluğu, azalmış adipoziteye ve insülin sensitivitesinde gelişmeye neden olabilir (63). Birçok çalışmada diyabet ve aterosklerozun ortak patogenezinde rol oynayan inflamasyonun rolüne odaklanılmıştır.

Tip 2 DM insidansı, CRP, IL–6, plazminojen aktivatör inhibitör–1 (PAI–1), beyaz küre sayısı gibi inflamasyon markerları ile korelasyon göstermiştir (64,65). Adipoz dokudan salınan adipokinlerin, insülin direnci ile korelasyon gösteren inflamatuar aktiviteyi stimüle ettiği fare deneylerinde gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile inflamasyon belirteçleri azalmaktadır. Statinler ve TZD' ler kolesterol ve kan şekerini düşürmenin yanı sıra antiinflamatuar etkinlik de göstermektedirler (66). Obez hastalarda plazma serbest yağ asitleri (FFA) konsantrasyonları yüksektir. Plazma serbest yağ asitlerinin yüksekliği tip 2 DM için rölatif risk faktörüdür, serbest yağ asitleri insülin sekresyonunu ve tip 2 DM hastalarında insülin aracılıklı glukoz uptake'i inhibe eder (67).

Leptin, adiponektin, TNF-alfa gibi yağ dokusundan salınan hormon ve sitokinler de diyabet patogenezinde önemli role sahiptir. Leptin eksikliği, obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili tespit edilmekle birlikte, adiponektin, non diyabetik popülasyonda diyabet riski ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ters yönde ilişkilidir (68,69). Ghrelin, resistin, obestatin, IL–1 betanın obezite ve diyabet mekanizmalarında etkinlikleri değerlendirilmekle beraber, bu yönde çalışmalar devam etmektedir.

İlaca bağlı diyabet de diyabetik hastaları değerlendirirken göz ardı edilmemelidir. Birçok ilaç insülin salınımını azaltarak, hepatik glukoz üretimini artırarak ya da insülin etkisine direnç geliştirerek glukoz toleransını bozabilir.Bu listedeglukokortikoidler, oral kontraseptifler, beta blokör ve tiazidin dahil olduğu birçok antihipertansif ilaç, nikotinik asit, statinler, HIV enfeksiyonun tedavisinde kullanilan proteaz inhibitorleri, prostat kanseri tedavisinde kullanilan gonadotropin releasing hormon agonistleri, transplant

rejeksiyonunu önlemek için kullanılan takrolimus, siklosporin ve bazı antipsikotik ajanlar yer almaktadır (70)**.** Tiazid diüretikleri ile tedavi açlık kan şekerinin yükselterek tip 2 DM geliştirme riskine neden olur. Düşük doz tiazid (12.5 mg–25 mg) kullanan hastalarda ciddi artış, hasta tip 2 diyabetik de olsa nadirdir. Birçok çalışmada eşlik eden hipokaleminin glukoz toleransı oluşmasında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (71,72). Diyabetik hastalarda atipik veya tipik antipsikotik ajanların kullanımı da hiperglisemiyi kötüleştirebilir(73).

Klozapin ve olanzapin gibi bazı antipsikotik ajanlar ise kilo alımı, hipertrigliseridemi ve obezite ile ilişkilidir ancak mekanizma net açıklanamamıştır (74,75).Öte yandan ziprasidon ve apiprazol alan hastalar diyabet veya dislipidemi açısından ek risk altında değildir (76).

Sonuç olarak tip 2 DM patogenezinde çok sayıda etken söz konusudur. Tedavi, bu patofizyolojik mekanizmalara yöneliktir. Patogenezden de anlaşıldığı üzere, medikal tedavi kadar yaşam tarzı değişiklikleri ve diyete uyumda tip 2 DM tedavisinde önemlidir.

2.6.2. Tip 2 DM Klinik Bulgular

Tip 2 DM çeşitli semptomlar yol açmaktadır(Tablo 7)**.**

Tablo 7. Tip 2 DM ile ilişkili semptomlar

Poliüri	**Halsizlik**
Polidipsi	**Candida enfeksiyonları**
Polifaji	**Bulanık görme**
Kilo kaybı	**Vulvovajinit**

Plazma glukoz yoğunluğu, böbrekte glukoz geri emilim eşiğini aştığı zaman (yaklaşık 180 mg/dl) glukozüri oluşur ve bu da osmotik diüreze sebep olur. Noktüri ve poliüri, bu osmotik diürez sonucu gelişmektedir. Osmotik diürez sonucu meydana gelen dehidratasyon ve hiperosmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur. İdrardaki her 1 gram glukoz yaklaşık 4.5 kcal karşıtıdır. Günde idrarla 100 gr glukoz kaybeden, kontrolü iyi olmayan bir diyabetik hasta; günde 450 kalori kaybetmektedir. Bu durum,

kilo kaybına ve iştah artışına (polifaji) sebep olmaktadır. Bunlara bağlı olarak da non regüle diyabetiklerin başlıca semptomları olanpoliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı meydana gelir. Bazen görülen candida vajiniti veya balaniti plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiyotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik de yaygın görülen bir yakınmadır (77).

2.7. DİYABETİN ÖNLENMESİ

Günümüzde tip 1 diyabetin önlenmesini sağlayabilecek etkin bir yöntem mevcut değildir. Buna karşın basit yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet gelişme riski azaltılabilir. Bu konuda yapılan çalışmaların en eskilerinden biri, İsveç'in Malmö şehrinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme programına alınan BGT'li hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski %10.6 iken rutin önerilerin yapıldığı grupta bu oran %21.4 bulunmuştur (78). Çin'de 577 BGT'li olguda gerçekleştirilen Da Qing çalışmasında ise 6 yıllık diyet ve egzersiz programı ile tip 2 diyabet insidansında %43 azalma sağlanmıştır (79). Benzer şekilde Finlandiya'da yapılan Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS)'de, 522 BGT'li kişi iki gruba ayrılarak yoğun yaşam tarzı ve kontrol programları ile 3.2 yıl izlenmiştir (80). İzlem süresi sonunda yoğun yaşam tarzı grubunda tip 2 diyabet insidansı %58 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın 7 yıllık medyan takibinde tip 2 diyabet insidansındaki azalmanın devam ettiği ve kontrol grubuna göre göreceli riskteki azalmanın %36 olduğu bildirilmiştir (81). Diyabet önleme çalışmaları içinde en kapsamlısı olan ve Amerika'da yapılan Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP) çalışmasında BGT'li ve APG düzeyi ≥95 mg/dL olan 3234 kişi yoğun diyet ve egzersiz grubu, metformin grubu ve plasebo grubuna ayrılmış ve ortalama 2.8 yıl izlenmişlerdir. Bu çalışmada yaşam tarzı grubunda diyabet açısından göreceli risk %58 azalmıştır (82). Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmeye çalışılmasının oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da kanıtlanmıştır (83). Tip 2 diyabetin önlenmesinde ilaç tedavilerine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, orlistat ve tiazolidindionların kullanıldığı bu çalışmalarda diyabetin %25-60 arasında değişen farklı oranlarda önlenebildiği gösterilmiştir (84-89). Klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak 2014 yılında ADA tarafından BAG veya BGT veya HbA1c %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olan tbt hastalarında %7 kilo kaybı sağlamayı ve haftada en az 150 dakika orta derecede fizik aktiviteyi hedefleyecek

şekilde yaşam tarzı değişikliği yapılması önerilmiştir (25). Metformin ile prediyabetik hastalarda diyabet riskinin azaldığı ve uzun dönemde güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (90). Bu nedenle özellikle VKİ ≥35 kg/m^2 olanlarda, 60 yaş altındakilerde ve GDM hikayesi, ciddi obezite, progresif hiperglisemi gibi yüksek riskli prediyabetik hastalarda yaşam tarzıdeğişikliklerine ek olarak metformin verilebilir. Prediyabetik hastaların en az yılda bir diyabet gelişimi açısından izlenmesi ve modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (25).

2.8. DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Halen geniş çapta kabul gören önerilere göre erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri Tablo 8'de özetlenmiştir. Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir.

Tablo 8. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef[*]	Gebelikte
A1C	≤%7 (≤53 mmol/mol)	%6 - 6.5 (42 -48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	60-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl[**] (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

[*]Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.
[**]Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.
"A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz."

2.8.1. Yaşlılarda veya yaşam beklentisi kısa olan hastalarda

İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VA-DT çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:

1. Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise A1C ≤%7 (≤53 mmol/mol)

2. Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C ≤%7.5 (≤58 mmol/mol)

3. Yaşam beklentisi <5 yıl ve major komorbidite var iseA1C ≤%8.5 (≤69 mmol/mol)olarak hedeflenebilir.

Yaşlı diyabetli hastalarda kısa yaşam beklentisi dışında, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük dinç hastalarda A1C hedefinin gençlerdeki gibi %7 (53 mmol/mol) olması; buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda A1C'nin %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) aralığında hedeflenmesi önerilmektedir.

2.8.2. Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda

Hedef A1C, pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı %6-6.5 (42-48 mmol/mol) olmalıdır.

2.9. DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir. TBT eğitimi başlangıçta 3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-4 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en

az bir görüşme ile devam eder. Tıbbi beslenme tedavisi, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

2.9.1. Genel değerlendirme

Diyabetli bireye verilecek öneriler için ilk planda antropometrik ölçümler, sosyal yaşam anamnezi, besin tüketim anamnezi ve tıbbi tedavi gibi parametrelerin bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Besin tüketim anamnezi ile bireyin beslenme durumunun ve diğer parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda beslenme tanısının belirlenmesi, birey için uygun enerji ve makronutrient gereksinim düzeyinin saptanması ile birlikte tedaviye başlanır.

2.9.2. Eğitim

Basit ve ardından ayrıntılı eğitimin verilmesi için diyabetli birey ile yapılacak görüşmeleri içerir.

2.9.3. Hedef saptama

Diyabetli birey ve diyetisyen, ulaşılabilir hedefleri ve uygulanabilir spesifik davranışları birlikte belirler.

2.9.4. Tedavinin değerlendirilmesi

Uygulamaların, uyumun ve klinik sonuçların değerlendirilmesi, mevcut sorunların saptanması ve çözümüne odaklanılması gereklidir. Besin tüketimi ile açlık ve tokluk kan glukozu izlem sonuçları bu aşamada birlikte değerlendirilir. Tıbbi tedavide mevcut değişikliklere göre gerekirse öğün zamanı ve öğün içeriği yeniden planlanır.

2.10.KANITA DAYALI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

Kanıta dayalı TBT önerileri, Amerikan Diyetisyenler Birliği, ADA ve İngiliz Diyabet Birliği tarafından yayınlanmıştır. Mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında Diyabet Diyetisyenliği Derneği'nin hazırlanmış olduğu kanıta dayalı TBT önerileri aşağıda özetlenmiştir.

A. Enerji dengesi, kilo fazlalığı ve obezite için öneriler

Kilolu ve insülin direnci olan obez bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle, diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere kilo kaybı önerilir.

Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapısallaşmış programlar ile hastanın başlangıçtaki kilosu %5-7 oranında azalabilir.

Kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'nin altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'lı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar, ancak LDL-kolesterol düzeylerini yükseltir.

Düşük KH'li, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler ile lipid profili, böbrek fonksiyonları ve protein alımı (özellikle nefropatili bireylerde) izlenmeli, hipoglisemi riski değerlendirilmelidir. Fiziksel aktivite ve davranış değişikliği, ağırlık kaybı programlarının önemli birleşenleridir. Kilo kontrolünün sağlanmasına da yardımcıdırlar.

Vücut ağırlığının azaltılmasında ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ile fiziksel aktivite kombine edildiğinde %5-10 oranında ağırlık kaybı sağlanabilir.

Bariyatrik cerrahi: BKİ >35 kg/m2 olan tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi müdahale düşünülebilir. Prediyabetli ve diyabetli bireylerde bariyatrik cerrahi riski ve uzun dönemli faydaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Bariyatrik cerrahi deneyimli hekimin bulunduğu, donanımlı merkezlerde yapılmaldır. Bu kişilerin cerrahi öncesinde; daha önceki diyet girişimleri, obeziteye ilişkin sekonder nedenler ve obezite ile ilişkili riskler yönünden multidisipliner, ayrıntılı bir incelemeden geçirilmesi ve perioperatuvar dönemden başlayarak metabolik ve spesifik nutrisyonel gereksinimleri açısından ömür boyu takipleri gereklidir.

B. Diyabetin önlenmesi için öneriler

Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylerde, %7 ağırlık kaybı sağlayacak, haftada 150 dk düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yağ ve enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişliklerini sağlamayı hedefleyen yapısallaştırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltılabilir.

Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireyler, her 1000 kcal için 14 g diyet lifi tüketimi sağlamaları ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir.

Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylere, şeker ile tatlandırılmış içecek tüketimini sınırlandırmaları için gerekli eğitim verilmelidir.

Düşük glisemik yüklü diyetlerin diyabet riskini azalttığına dair yeterli veri yoktur. Ancak, liften ve diğer önemli besin öğelerinden zengin düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi önerilebilir.

Gözlemsel çalışmalar, az miktardaki alkol alımının tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini bildirse de klinik veriler, diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesini desteklememektedir.

Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur.

Gençlerde tip 2 diyabetin önlenmesi ile ilişkili spesifik öneri olmamakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve koruyacak beslenme önerileri ile yetişkinler için etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar uygulanabilir.

C. Diyabetin tedavisi için öneriler

Diyabet tedavisinde makronutrientler

Enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Standart bir dağılıma göre öneriler vermek doğru değildir. Ancak enerjinin <%30'unun yağlardan, <%7'sinin doymuş yağlardan sağlanması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.

Çok düşük KH'li diyetler vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.

Karbonhidratlar

Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düşük yağlı süt gibi KH'lı besinleri içermelidir.

Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'lı diyetler önerilmez.

Sadece TBT alan veya TBT ile birlikte OAD veya insülin kullanan bireylerde KH alımı öğün ve ara öğünlere dağıtılmalı, günden güne değişmemeli ve benzer miktarlarda olmalıdır.

KH sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır.

Öğün zamanı insülinini kendisi ayarlayan veya insülin pompası kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetliler insülin doz ayarını KH alımına (karbonhidrat/insülin: KH/İ oranı) göre yapmalıdır. Bunun için bireye KH sayımı ve KH/İ oranının ve insülin duyarlılık faktörünün hesaplanması için ayrıntılı beslenme eğitimi verilmeli, bireye özgü kan glukoz ölçüm sonuçları ve besin tüketim kayıtları ilişkilendirilerek KH'lerin kan glukozu üzerine etkisi açıklanmalıdır.

Öğün planlama yöntemi olarak KH sayımı uygulayan bireylere, enerji alımındaki artışın ağırlık artışına neden olacağı, KH dışında protein ve yağ tüketiminin tedavide verilen miktarları aşmaması gerektiği vurgulanmalıdır.

Alınan günlük toplam KH miktarı yanında, KH'lerin glisemik indeks ve glisemik yükünün dikkate alınması glisemik kontrolde ek yarar sağlayabilir.

Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılabilir, eğer öğün planına bir yer değiştirme olmadan ilave edilirse insülin veya OAD dozu ayarlanmalıdır. Aşırı enerji alımından sakınılması gerektiği de unutulmamalıdır.

Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diyabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan (14 g/1000 kcal/gün, 7-13 g çözünür posa) daha fazla miktarlarda posa tüketimi önermek gerekmez.

Diyabet tedavisinde yağ ve kolesterol

Doymuş yağ alımı, toplam kalorinin %7'sinden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.

LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve HDL-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile trans yağ alımı çok azaltılmalıdır.

Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır. Her ne kadar ADA'nın son yayınlanan 'Diyabetli Bireylerde Beslenme Tedavisi Önerileri'nde

diyabetlilerde günlük kolesterol alımının non-diyabetik toplum gibi olması önerilse de Türk toplumunun beslenme alışkanlıkları ve diyabetli hastaların yüksek KV riski göz önüne alındığında günlük kolesterol alımının sınırlandırılması mantıklı görünmektedir.

Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmelidir.

Diyabet tedavisinde protein

Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin (0.8-1 g/kg/gün) proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.

Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindirimi kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle proteinler, akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Kilo kaybı sağlamak için yüksek proteinli diyetler önerilmez. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabet tedavisi ve komplikasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tip diyetler kısa dönemde kilo kaybı sağlayabilir ve glisemiyi iyileştirebilir. Ancak bu faydaların uzun dönemde de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca protein alımındaki artış doymuş yağ alımını da artırmaktadır.

Diyabet tedavisinde mikronutrientler

Diyetisyen, öğün planı ile diyetle alınması önerilen vitamin ve minerallerin düzeylerinin karşılanmasını sağlamalıdır.

Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur.

Uzun dönemli kullanımının güvenirliliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez.

Diyabetli bireylerde veya obezlerde krom takviyesinin faydaları açıkça kanıtlanmamıştır, bu nedenle de önerilmemektedir.

Diyabet tedavisinde yapay tatlandırıcılar

Enerji değeri azaltılmış tatlandırıcılar (şeker alkolleri; poliyoller): Eritritol, izomalt, laktilol, maltilol, sorbitol, mannitol, ksilitol, tagatoz ve hidrojenize nişasta

hidrolizatları kalorisi azaltılmış (enerji değerleri 0.2-3.0 kcal/g arasında değişen), Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tatlandırıcılardır. 2008 yılında stevia (rebaudioside A)'nın gıda katkısı olarak kullanımı, FDA tarafından emniyetli bulunmuştur.

Tip 2 diyabetlilerde beslenme

Tip 2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve KB değerlerinde iyileşme sağlaması için yaşam tarzlarında enerji, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını ve fiziksel aktivitelerini arttırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir.

Plazma glukoz monitorizasyonu, yiyeceklerde ve öğünlerde yapılan ayarlamaların hedef kan glukoz düzeylerini sağlamada yeterli olup olmadığını veya ilaç tedavisinin TBT ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu belirlemede kullanılabilir.

2.11.DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE

Diyabetlilerde daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) ve kas gücünü artırmak için rezistans (esneme hareketleri) yapılması tercih edilmelidir. Buna karşılık derin suya dalma ve yüksek irtifada yalnız uçma gibi sporlar tavsiye edilmez. Tablo 9'da 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kcal enerji harcaması için yapması gerekli aktivite örnekleri verilmiştir.

Tablo 9. Erişkinlerde 150 kcal enerji harcanmasını sağlayacak fiziksel aktivite örnekleri

Egzersiz tipi	Miktar	Süre
Yürüme	5 km	40 dk
Bisiklete binme	8 km	30 dk
Dans ve masa tenisi	-	30 dk
Yüzme ve basketbol oynama	-	20 dk
Bisiklete binme	6 km	15 dk
İp atlama	-	15 dk
Koşma	2.5 km	15 dk
Merdiven çıkma	-	15 dk

Egzersizin çok aç karına veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır. Günün hangi saatinde yapılacak egzersizin daha uygun olacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu konuda hastanın koşulları belirleyici olmakla beraber, akşam

yemeğinden 1 saat sonra yapılacak egzersiz, hem PPG hem de ertesi sabah APG düzeylerini düşürmede etkili olacağı için özellikle tip 2 diyabetli hastalarda yararlı olabilir.

Erişkin diyabetlilerin, en azından haftada 3 gün, gün aşırı olmak üzere, haftada toplam 150 dakika olacak şekilde, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları sağlanmalıdır (Maksimal kalp hızı = 140 - Yaş).

Diyabetik ve prediyabetik bireyler gün içinde 90 dakikadan fazla hareketsiz oturmamalı, gereğinde ara verip fizik aktivite yapmalıdır.

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa diyabetli hastaların haftada 2 gün rezistans egzersizleri yapmaları sağlanmalıdır.

2.12.DİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

2.12.1. TİP 1diyabet tedavisi

ADA önerileri aşağıdaki gibidir(91):

1)Multipl doz insülin tedavisi (günlük 3–4 injeksiyon, bazal ve prandiyal

İnsülin) veya CSII (devamlı subkutan insülin infüzyonu)

2) Prandiyal insülinin karbonhidrat alımı, açlık kan şekeri ve aktiviteye göre ayarlanması

3) Birçok hastada özellikle hipoglisemi sorunu varsa insülin analoglarının kullanımı

2.12.2. TİP 2 DM tedavisi

Tablo 10. Tip 2 DM de antihiperglisemik tedavi algoritması (American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2016)

Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü, egzersiz, diyabet eğitimi

MONOTERAPİ

	METFORMİN*
ETKİNLİK	Yüksek
HİPOGLİSEMİ	Düşük risk
KİLO	Azalma / etkisiz
YAN ETKİ	GI/ laktik asidoz
MALİYET	düşük

eğer 3 ay sonra hba1c değeri istenilen değere ulaşmazsa, iki ilaç kombinasyonuna geç

İKİ İLAÇ KOMBİNASYONU

	Metformin + Sulfanilüre	Metformin + tiazolidindion	Metformin + DPP-4 inh	Metformin + GLP1agonist	Metformin + insülin	Metformin + SGLT2 inhibitörü
ETKİNLİK	yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek	en yüksek	Orta
HİPOGLİSEMİ	orta risk	düşük risk	düşük risk	düşük risk	yüksek risk	Düşük risk
KİLO	artış	artış	etkisiz	azalma	artış	Azalma
YAN ETKİ	hipoglisemi	ödem, kalp yetmezliği	nadir	GI	hipoglisemi	GU, dehidratasyon
MALİYET	düşük	yüksek	yüksek	Yüksek	değişken	Yüksek

Eğer 3 ay sonra hba1c değeri istenilen değere ulaşmazsa,üç ilaç kombinasyonuna geç

ÜÇ İLAÇ KOMBİNASYONU

Metformin + sulfanilüre	Metformin + Tiazolidindion	Metformin + DPP-4 inh	Metformin + GLP1agonist	Metformin + insülin	Metformin + SGLT 2 inh
TZD ya da DPP-4İ ya da GLP1 ya da İNSÜLİN	SU ya da DPP-4İ ya da GLP1 ya da İNSÜLİN	SU ya da TZD ya da İNSÜLİN	SU ya da TZD ya da İNSÜLİN	TZD ya da DPP-4İ ya da GLP1	SU ya da TZD ya da DPP4 inh ya da İNSÜLİN

Eğer bazal insülini de içeren kombinasyon tedavisi ile 3-6 ayda istenilen hba1c değerine ulaşılamazsa daha kompleks insülin rejimlerine geçilir, genellikle bir yada iki non insülin ajanla kombine edilerek

DAHA KOMPLEKS İNSÜLİN STRATEJİLERİ

Bazal insülin + Kısa etkili insülin ya da GLP 1 res agonisti

***** Başlangıçta katabolik süreçlerle birlikte (kilo kaybı,ketoz vs) veya tek başına ciddi hiperglisemi (kan şekeri değerleri 16.7–19.4 mmol/L [300–350 mg/dL]; HbA1c (10.0–12.0%) olması halinde direk insülin tedavisi ile başlanabilir.

Günümüzde klinisyenlere tip 2 diyabet tedavisi için çok geniş yelpazede oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin seçenekleri sunulmaktadır. Bu oral antidiyabetik ilaçlar; insülin sekresyonunu stimüle edenler (sülfonilüreler ve hızlı etkili sekretagoglar), hepatik glukoz üretimini azaltanlar (biguanidler), intestinal karbonhidrat sindirimi ve emilimini geciktirenler (α-glukozidaz inhibitörleri), insülin etkisini iyileştirenler (tiazolidindionlar) ve insülinomimetikler (GLP-1 Agonistleri, DPP-4 inhibitörleri), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri olarak ayrılabilir. İnsülinler ise günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Orijinal insan insülini ile aynı ami-noasit zincirine sahip olduklarından"insan insülini" olarak adlandırılmaktadırlar. Bunlar kısa etkili (regüler insülin) ve orta etkili (NPH: nötral protamin Hagedron) insülinlerdir. Aminoasit zincirinde yapılan değişikliklerle değişik farmakolojik özelliklere sahip insülinler üretilmiştir. Etki süreleri ve etkilerinin başlama süresi insan insülinlerine göre farklılık gösteren bu insülinlere "analog insülinler" denir. Hızlı etkili insülin analogları lispro, aspart ve glulisindir. Uzun etkili insülin analogları ise glargin ve detemirdir(92).

2.13.ORAL ANTİDİYABETİK AJANLAR

2.13.1. İnsülin Sekretogogları

Tablo 11. İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicron MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl 1,2,3,4,6 mg; Diameprid, Glimax, İnsuprid 2 mg; Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 1,2,3,4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; İncuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

Bilinen insülin sekretogogları iki grupta toplanır.

1) Sülfonilüreler

2) Meglitinid grubu

İnsülin sekretogoglarının en önemli yan etkileri (93);

-Hipoglisemi

-Kilo artışı

-Alerji

-Deri döküntüleri

-Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir)

-Hepatotoksisite

-Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

İnsülin sekretogoglarının kontrendikasyonları (93);

-Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)

-Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler)

-Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)

-Gebelik

-Travma, stres, cerrahi müdahale

-Ağır infeksiyon

-Sulfonilüre alerjisi

-Ağır hipoglisemiye yatkınlık

-Karaciğer ve böbrek yetersizliği

2.13.1.1. Sülfonilüreler

Sülfonilürelerin asıl etki mekanizması insülin salınımını arttırmak yolu ile olur. Ayrıca hepatik glukoz üretimini azaltırlar ve periferik glukoz kullanımını da arttırırlar.

Sulfonilüreler, diyabet tedavisinde 1950'lerden itibaren kullanılmakta olan eski ajanlardandır. İkinci jenerasyon sülfonilüreler (gliburid, glipizid, glimepirid) 1.

jenerasyon sülfonilürelere göre (klorpropamid, tolbutamid, asetohekzamid ve tolazamid) daha potent ve muhtemelen daha güvenlidir. Sulfonilüreler, plazma membranında lokalize olan sulfonilüre reseptörlerine bağlanırlar. Reseptörlerine bağlandıkları zaman K-ATP kanallarını kapatırlar ve bir dizi mekanizma ile insülin sekresyonunu uyarırlar (94).

Terapötik etkilerini önerilen maksimal dozun yarısında göstermektedirler. Lipid düzeyini ve kan basıncını etkilemezler. Tek başlarına kullanıldıklarında Hemoglobin A1c (HbA1C)'yi %1-2 oranında düşürürler(94).

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu artırarak etki gösterirler. Fakat zamanla insülin sekretuar kapasitesinde progressif bir kayıp görülür. Bu azalma 'sekonder yetersizlik' olarak tanımlanır ve bu durum sülfonilüre tedavisinin β hücrelerinde yol açtığı yorgunluk ve reseptör downregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir(95).

Farklı sülfonilüre tipleri arasında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. Plazma insülin artışının kan şekerini düşürme aktivitesine oranı glimepirid < glipizid < gliklazid < glibenklamid şeklindedir. Glibenklamid günde tek doz verilirken glipizid iki kez verilir. Glibenklamid bazal insülin sekresyonunu glipizide göre daha fazla arttırır ve bu nedenle hipoglisemi riski glipizide göre daha fazladır. Miligram dozları karşılaştırıldığında glibenklamid glipizide göre iki kat daha potent etkiye sahiptir(96)

Sülfonilüre tedavisi gören hastalar mutlaka hipoglisemi hakkında bilgilendirilmelidirler. Hedef Hb A1C düzeyi çok düşük tutulduğu takdirde hastaların hipoglisemi yaşama riski daha fazladır. UKPDS çalışmasında sülfonilüre kullanan hastaların %20sinde hipoglisemi yaşandığı tespit edilmekle beraber, ciddi hipoglisemi sıklığı %1 civarında hesaplanmıştır (97).

Tablo 12. Sülfonilüre grubu ilaçlar ve etkinlikleri

Sulfonilüreler	Günlük dozaj(mg)	Etki süresi	Metabolitlerin aktivitesi	Eliminasyon yolu
1. Kuşak				
Klorpropamid	100-500	Uzun	Aktif	İdrardan >%90
Tolbutamid	500-2000	Kısa	İnaktif	Tamamı idrar ile
2. Kuşak				
Glibenklamid	2.5-15	Orta-uzun	İnaktif	Safradan˜˜%50
Glimeprid	1-6	Orta	Aktif	İdrardan˜ %80
Glipizid	2.5-20	Kısa-orta	İnaktif	İdrardan˜ % 70
Glikuidon	15-180	Kısa-orta	İnaktif	Safradan˜ %95
Gliklazid	40-320	Orta	İnaktif	İdrar˜ %65

2.13.1.2. Glinidler (Meglitinidler, Nonsülfonilüre insülin sekratagogları)

Meglitinidler, repaglinid (benzoik asid türevi) ve nateglinid (fenilalanin türevi) non-sülfonilüre insülin sekretagoglarıdır ve sülfonilürelere benzer mekanizma ile etki gösteririler (96).

SUR1 reseptörüne farklı noktalardan ve farklı kinetiklerle bağlanarak ve bu sayede pankreatik beta hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu artırırlar. Hızlı bir şekilde absorbe edilmeleri ve KATP kanallarına hızlı bağlanma kinetikleri ile özellikle erken dönem yemekle ilişkili insülin salınımını arttırarak postprandial plazma glukozunu azaltırlar (94). Etkileri daha hızlı başlar, yarılanma ömürleri daha kısadır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek safra ile atılmaktadırlar. Repaglinid yemekten 15 dk. önce alınınca bariz olarak insülin salınımı yapar fakat etkisi 3 saate sınırlıdır ki bu da bir öğünün

sindirim süresine denk gelmektedir. Her öğünden önce 0,5-4 mg dozda uygulanabilir. Nateglinid ise daha hızlı etki başlangıcına sahip olmakla beraber, etkinlik süresi daha kısadır. Genellikle günde 3 kez yemeklerden 10 dk önce 120 mg dozda verilir. Etki mekanizmaları ortamdaki glukoza bağlı olduğu için öğün atlanması durumunda ilacın o öğün için alınmamasına dikkat edilmelidir (96).

2.13.2. İnsülin duyarlaştırıcılar

Tablo 13. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Glukofen, İnsufor, Matofin 500, 850 mg; Metfull 500, 850, 1000 mg eff; Diaformin, Glange, Glifor, Gluforce, Metvel 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez aç, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg´dan başlanıp doz tedricen artırılır)(**)
Metformin uzun salınımlı	Diaformin XR(*), Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR(*), Glumetza(*) 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez aç, yemekte veya tok, tercihen akşam(**)
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Dropia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

(*)Ülkemizde yok. (**)Metformin aç karnına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

2.13.2.1. Metformin

Kan şekerini düşürmek dışında da çok sayıda etkisi vardır. Hücre düzeyinde metformin, post reseptör sinyalizasyon üzerinden insülin direncini kırar. Yeni bilgilere göre metforminin etkisi adenozin 5 monofosfat protein üzerindendir. Metforminin hücre içi hedefi AMP tarafından aktive olan protein kinaz, AMP-aktive protein kinaz (AMPK), glukoz ve lipid metabolizmasında ve hücresel enerji regülasyonunda rol oynar. Metformin, kan şekerini aşikâr hipoglisemi yaratmadan düşürdüğü için en popüler oral antidiyabetiklerdendir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD)'nin son konsensusunda; diyabet tanısı konulduğunda diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin tedavisine başlanması önerilmiştir (98).

Esas etkisi hepatik glukoz çıkışını azaltmaktır. Glukoneogenezi, insüline hepatik sensitiviteyi azaltarak gerçekleştirirler. Hepatik glukojenoliz de metformin ile azaltılır. İskelet kasında insülin ile stimüle olan uptake de metformin ile artırılır ve sonuç olarak

glukojen sentezi artar. Ayrıca kas ve karaciğer gibi periferik dokularda özellikle yemeklerden sonra insülin aracılı glukoz utilizasyonunu arttırır. Antilipolitik etki ile serum serbest yağ asidi konsantrasyonunu düşürür (99).Plazma trigliserid, yağ asidi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde azalmaya, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde artışa neden olur. Lipid profilindeki iyileşme insülin duyarlılığında ve glukoz-yağ asidi siklusunda yararlı olmasına rağmen bu etkinin antihiperglisemik etkiden bağımsız olduğu düşünülmektedir (100).

Tablo 14. Metformin metabolik ve vasküler etkileri

Antihiperglisemik etki
Hepatik glukoz çıkışını suprese eder
İnsülin aracılıklı glukoz utilizasyonunu artırır
Yağ asidi oksidasyonunu azaltır.
Splanknik glukoz turnoverını artırır.
Kilo stabilizasyonu ve kaybı
Lipid profilinde iyileşme
Hipertrigliseridemi azalır
Plazma yağ asidi ve LDL kolesterol azalırken, bazı hastalarda HDL artar.
Ciddi hipoglisemi riski yok.
İnsülin direncini azaltır.
Endojen ve eksojen insülin ihtiyacı azalır
Bazal insülin konsantrasyonları azalır.
Vasküler etkiler
Artmış fibrinoliz
PAI-1 düzeylerinde azalma
Endotelyal fonksiyonda düzelme

Metformin ince bağırsaktan emilir ve pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat içinde ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz, metabolize edilmez ve böbrekler tarafından hızlıca temizlenir (12 saat içinde %90) (99-101). Renal klirensi glomerüler filtrasyondan çok tubular sekresyon ile olur. Plazma proteinlerine düşük miktarda bağlanır. Normal renal fonksiyonu olan bireylerde yarı ömrü 2-5 saattir. Tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde metformin etkisine ait doz yanıt çalışmaları maksimum etkinin günlük 1700-2000 mg dozlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Metformin günde 2 kez yemekle birlikte alınır, böylece gastrointestinal yan etkiler en aza iner (101).

Tablo 15. Metformin tedavisi için kontrendikasyonlar

Metformin tedavisi için kontrendikasyonlar (ADA, 2016)
Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1.4 mg/dl veya eGFR <30 ml/dk altında ise kullanılmamalı, eGFR 30-45 ml/dk ise doz azaltılmalı)
Karaciğer yetersizliği
Laktik asidoz öyküsü
Ağır hipoksi, dehidratasyon
Kronik alkolizm
KV kollaps, akut miyokard infarktüsü
Ketonemi ve ketonüri
Tedaviye dirençli (sınıf 3-4) konjestif kalp yetersizliği
Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
Periferik damar hastalığı
Major cerrahi girişim
Gebelik ve emzirme dönemi
İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)

2.13.2.2. Tiazolidindion

Tiazolidindionlar ilk olarak 1970'li yılların sonuna doğru keşfedilmiştir. Çeşitli türevler geliştirildikten sonra 3 molekül; troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon klinik kullanım için onay almıştır. Troglitazon ender de olsa hepatik yetmezlik ve ölüme ilerleyebilecek idiosinkratik karaciğer toksisitesi gelişimi ile ilişkisi bulunması üzerine 2000 yılında kullanımdan çekilmiştir (101).Rosiglitazon ise tip 2 diyabetik hastalarda

kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gerekçesi ile 2010'da piyasadan geri çekilmiştir.

Glitazonlar yağ dokuda ve kasta, karaciğerde glukoz uptakeini artırırlar, yağ dokusunda yağ asidi uptake ile lipogenezi ve de pre-adiposit farklılaşmayı stimüle ederler. Etkilerini nükleer reseptör olan ve makrofajlar ve adipositlerde yaygın olarak bulunan PPAR (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) aktivasyonu ile gösterirler (102).Tiazolidindionlar PPARγ aktivasyonu ile insülin duyarlılığını ve insülin direncini iyileştirerek, kalp kası, iskelet kası ve adipoz dokuya glukoz alımını arttırıp karaciğerden glukoz çıkışını azaltır (103).

Pioglitazon kullanımında ise dikkat edilmesi gereken durumlar karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği (kesinlikle kaçınılması gerekmektedir), insülin tedavisi ,hamilelik ve emzirmedir.

En önemli yan etkilerinden biri hepatotoksisitedir. İlaç kullanımı sırasında periodik olarak karaciğer fonksiyon testleri takibi yapılmalıdır. Bilinen bir karaciğer yetmezliği olan ya da karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan (ALT>2,5) hastalarda kontrendikedir (100).

Kullanıldıkları doz ve süre ile ilişkili olarak kilo alımına neden olurlar. Kilo alımı çoğunlukla sıvı retansiyonu nedeniyle olmakla birlikte yeni adiposit proliferasyonu sonucu da gelişebilir (104).Sıvı retansiyonu özellikle insülin ile kombine kullanıldığı durumlarda oldukça önemlidir (103).Bu nedenle New York Heart Association'a (NYHA) göre class 3 ve 4 kalp yetmezliği bulunanlarda kullanılmamalıdır (105).

2.13.3. Alfa glukosidaz inhibitörleri

Tablo 16. Alfa glukozidaz inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	Glucar, Glucobay, Glynose, Oador 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol[*]	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez, yemeğin başlangıcında

[*]Ülkemizde yok.

Sadece gastrointestinal kanalda etki eder ve postprandiyal glukozu düşürür(101-103).Alfa glukozidaz inhibitörleri, kompetitif olarak reversibl bir şekilde enzime bağlanarak, karbohidrat absorbsiyonu ve emilimini geciktirir ve gastrointestinal yol

boyunca sürmesini sağlar.Akarboz sülfonilüre ve metforminden daha az etkilidir. HbA1C'yi %0,7-1 oranında, postprandiyal glukozu 18-72 mg/dl civarında düşürür (100-103).Akarboz her öğünün başlangıcında ilk lokma ile alınmalı, öğünler kompleks karbohidratlardan zengin olmalıdır. Günde 25-50 mg dozda günde tek öğün ile başlanıp doz yavaş bir şekilde arttırılmalıdır. Maksimum doza (3x100 mg) çıkmaktaki en önemli engel gastrointestinal yan etkileridir. İnce bağırsakta karbohidrat sindirimi ve emiliminin gecikmesi ile oligosakkaridler kalınbağırsağa geçer. Bakteriler ile karbohidratlar fermentasyona uğrar ve kısa zincirli yağ asidleri, hidrojen gazı, metan ve karbondioksit üretilir(100,101).Kilo alımına ve hipoglisemiye yol açmazlar (103).

2.13.4. İnkretin bazlı tedavi

Tablo 17. İnsülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
İnkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	Byetta 5, 10 µg kartuş	5-10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid LAR(*)	Bydureon 2 mg flakon	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid(**)	Victoza 6 mg/ml kartuş(***)	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid(*)	Lyxumia 150 µg/3 ml hazır kalem	10, 20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albuglutid(*)	Tanzeum 30-50 mg/1-4 kullanımlık kartuş, Eperzan 30 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid(*)	Trulicity 0.75mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml, tek dozluk sıringa	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Amilin mimetik(****)	Pramlintid(*)	Symlin flakon veya kartuş	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u) Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
İnkretin artırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin	Januvia 100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	Galvus 50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	Onglyza 2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin(*)	Tradjenta 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin(*)	Nesina 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg	6.25-25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

(*)Ülkemizde mevcut değildir. (**)Ükemizde kullanımı onaylanmış ancak geri ödemesi yok. (***)İnjeksiyon kalemi 0.6 mg başlangıç dozu, 1 hafta sonra 1.2 ve gereğinde 1.8 mg doz ayarı yapabilecek şekilde dizayn edilmiştir. (****)insülin dozları %50 azaltılmalıdır
GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid LAR: Uzun salınımlı (etkili) eksenatid.

Günümüzde inkretin etkiden iki hormon sorumlu tutulmaktadır. Bunlar glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-I (GLP-l) olarak isimlendirilir. Her ikisi de glukagon peptit ailesinin birer üyesidir ve aminoasit dizilimleri benzerlik gösterir. Açlık durumunda plazma GIP ve GLP-I konsantrasyonu son derece düşüktür, öğün alımı ile birlikte hızla yükselir. Ancak salgılanan inkretin hormonlar, dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlerine hızla yıkılmaktadır, DPP-4 enzimi dokularda yaygın bir biçimde bulunur. Bağırsak mukozasının döküldüğü kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinin yüzeyinde de DPP-4 aktivitesi bulunur bu nedenle inkretin hormonların büyük bir kısmı daha sistemik dolaşıma ulaşamadan inaktive olmaktadır. Bu nedenle GIP'in yarı ömrü 5-7 dakika iken, GLP'nin plazmadaki yarı ömrü sadece 1-2 dakikadır. DPP-4 fizyolojik şartlar altında GLP-1 ve GIP'i ayıran ve dolayısıyla inaktive eden tek enzimdir (106).

GLP-1 agonisti olan Eksenatid, Tip 2 DM de gün boyu izlenen eleve açlık ve postprandial glukagon seviyelerinin her ikisini de azaltarak kan şekerini düşürmektedir. Aynı zamanda endojen insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu suprese eder ve sonuç olarak hepatik glukoz outputunu baskılar (107). Yapılan çalışmalarda eksenatid ile ciddi hipoglisemi nadir olarak tespit edilmiştir. En sık yan etkisi bılantı ve kusmadır. Hastaların yaklaşık %4'ünde ise gastrointestinal yan etkiler gözlenmiştir (108).

Liraglutid, uzun etkili GLP–1 analoğu olup subkutan enjeksiyon ile kullanılmaktadır. Bir hafta için günde bir kez cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır(106).

Endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktiriler. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltırlar. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde halen geçerli olan SUT'a göre DPP4-İ grubu ilaçlar; metformin, sulfonilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilmektedir. Bu grup ilaçlar genellikle günde bir (vildagliptin iki) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere göre daha maliyetli ilaçlardır. DPP4-İ grubunun ilk

ilacı olan sitagliptin, Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin mevcut olup linagliptin hariç tümü geri ödeme kapsamındadır.

2.13.5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (sglt2-i; glukoretikler; gliflozinler)

Tablo 18. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT 2-İ)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin[*]	İnvokana 100-300 mg tb	100-300 mg	Günde 1 kez kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	Farxiga, Forxiga, Forziga[**] 10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin[*]	Jardiance[*] 10-25 mg tb	10-25 mg	Günde 1 kez sabah, yemekten bağımsız

[*]Ülkemizde ruhsatlı değil.
[**]Ükemizde kullanımı onaylanmış ancak geri ödemesi yok.

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırırlar. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları, bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmeleridir. Klasik OAD'lere göre daha pahalı ilaçlardır. Yan etkileri: Genitoüriner (özellikle kadınlarda) infeksiyonlara yol açmaları, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve (başlangıçta geçici olarak) serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri yönünden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca etki mekanizması nedeniyle SGLT2-İ grubu ilaçların, eGFR<45 ml/dk/1.73 m2 olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Otoriteler, grup üyesi diğer ilaçlarla yapılan benzer çalışmalar aynı sonuçları işaret ederse, önümüzdeki yıllarda geliştirilecek olan kılavuzlarda, SGLT2-İ grubundaki ilaçların KV riski yüksek hastalarda öncelikli olarak tercih edilebileceğini belirtilmektedirler. Postmarketing dönemde daha çok tip 1 ve az sayıda tip 2 diyabetlide bildirilen DKA vakaları nedeniyle, FDA tarafından Mayıs 2015'te, sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-

orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği yönünde uyarıda bulunulmuştur. Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin ise FDA ve EMA tarafından onaylanmış ve Amerika ve Avrupa'da satışa sunulmuşlardır. Başa baş çalışmalarda A1C'yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. SGLT2-İ grubu ilaçların uzun süreli KV güvenliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu grupta sonuçları ilk açıklanan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında yüksek KV riskli tip 2 diyabet hastalarında standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin ile birincil birleşik KV sonlanım oranı ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde bu gruptan tek ruhsatlı ilaç olan dapagliflozin, diyet ve egzersiz ile birlikte tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı veya intolerans nedeniyle metformin'in kullanılamadığı hastalarda monoterapi olarak ayrıca insülin dahil, kan glukoz düzeyini düşürücü ilaçlarla birlikte erişkin (18-75 yaş) tip 2 diyabet hastalarında endikedir.

2.14. TİP 2 DM TEDAVİSİNDE İNSÜLİN KULLANIMI

Tablo 19. İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler					
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Bazal insülinler					
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Ultra uzun etkili(**) (Bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	2 st	Piksiz	40 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler					
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

(*)Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısalır, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.
(**)Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır, ülkemizde yoktur.

Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %27'si insülin tedavisi görmektedir fakat hedef Hb A1C <%7'ye ulaşanlar nadirdir (109). Karbonhidratlardan ortaya çıkan kan şekeri ince bağırsaklarda emilir ve karaciğerde üretilir. Yükselen kan şekeri insülin salınımını stimüle eder. Post prandial glukoz salınımı, öğünler arası insülin salınımından 20–30 kat fazla olabilir. Faz 1 insülin salınımı, 10 dk. sürer ve hepatik glukoz üretimini suprese ederken, 2 saat süren faz 2 salınımı kolaylaştırır. Öğünler arası, düşük doz sürekli insülin düzeyi bazal insülin olarak adlandırır ve metabolik ihtiyaçlar için kullanılır. Tip 2 diyabette faz 1 salınım yoktur ve faz 2 salınım gecikmiş veya yetersizdir. Öğün zamanında normal insanlar sivri spikelar halinde olan insülin salınımı, tip 2 diyabet hastalarında gecikmiş, uzamış veya yetersizdir. Tanı ve tedavi öncesi, beta hücreler insülin rezistansına sebep olacak kadar fazla insülin üretir fakat sonrasında beta hücrelerin yerine amiloid gelir ve insülin üretimi düşer (110).

Tip 2 diyabet klinik olarak teşhis edildiğinde yaklaşık %50 kadar normal beta hücre fonksiyonu kalır. UKPDS çalışmasında fonksiyonlardaki bozulmanın tedaviye rağmen devam ettiği gösterilmiştir. Beta hücre fonksiyonu endojen insülin seviyesine bakılarak pulsatilite ve kısa yarı ömrü nedeniyle net olarak hesaplanamaz. C-peptid düzeyi bu konuda daha yardımcıdır(111).

İnjektabl insülinler bazal veya bolus olarak kategorize edilmiştir. Bazal insülinler, nötral protamin hagedorn (NPH), isofan insülin (humulin N) , ultralente (çinko eklentisi içerir), insülin glarjindir. Bolus insülinler ise regüler insülin ve aspart analog formları, lisprodur. Premiks formulasyonlar, NPH ve regüler veya hızlı etkili analogları kapsar **(**112). Regüler insülin yemeklerden 30–60 dk. Önce injekte edilmelidir. Analoglar için böyle bir durum söz konusu değildir 15 dk içinde etkinlik gösterir. NPH 4–10 saat için hipoglisemiye yol açabildiği unutulmaması gereken önemli bir husustur**.**

Tip2 DM de insülin tedavisi, her zaman glisemik kontrolü sağlamak için herhangi bir zaman başlanabilir. İnsülin tedavisi için en sık endikasyon diyet, egzersiz ve oral antidiyabetikler ile kontrol altına alınamayan diyabettir. Ayrıca, aşırı kilo kaybı, ağır hiperglisemik semptomlar, akut miyokard infarktüsü, akut ateşli sistemik hastalıklar, hiperosmolar nonketotik durum veya ketotik koma, majör cerrahi operasyon, gebelik ve laktasyon, böbrek veya karaciğer yetersizliği OADler ile reaksiyonlar ve ağır insülin rezistansında da başlanabilir (113).

İnsülin tedavisi için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Gebelikle herhangi bir insülin için kategori A sınıflama olmamasına rağmen, regüler ve NPH insülin gebelikte daha sık kullanılmaktadır. Lispro kategori B, aspart ve glarjin ise kategori Cdir. Glarjin insülin ≥6 yaşa önerilmekle beraber, diğer hiçbir insülin için yaş sınırlaması yoktur.

İnsülin tedavisinin en ciddi ve sık yan etkisi hipoglisemi olmakla beraber, sıklığı tip 1 DMe göre azalmıştır. UKPDS çalışmasında insülin tedavisi sırasında yıllık %2,3 hipoglisemi sıklığı bildirilmiştir, bu durum süfonilürede %0.1–0.4 arasında değişmektedir. Hipoglisemi riski Hb A1C düzeyi < %7,4 olan hastalarda belirgin olarak artmaktadır. Hipoglisemi riski, analog insülin kullanımı, enjeksiyon, öğün ve egzersizlerin dikkatli zamanlaması, sıkı kan şekeri takibi ve hasta eğitimi ile minimale indirilebilir.

İnsülin tedavisinde kilo alımı genel bir yan etkidir. Egzersizi artırarak, kalori kısıtlayarak ve beraberinde metformin vererek kilo artışı kontrol altına alınabilir.

Eksojen insülin makrovasküler hastalık riskini artırmamaktadır veya insülin direncini kötüleştirmemektedir. İnsülinlerin hepsi rekombinant teknoloji ile üretildiğinden alerji nadirdir.

Osmotik diürezin azalması ve Na tutulumuna bağlı olarak insülin kullanan hastalarda başlangıçta ödem görülebilir (114-116).

İnsülinin uygulandığı bölgelerde lipoatrofi veya lipohipertrofi görülebilir, bu nedenle periyodik muayenelerde bu açıdan da hastalar değerlendirilmelidir.

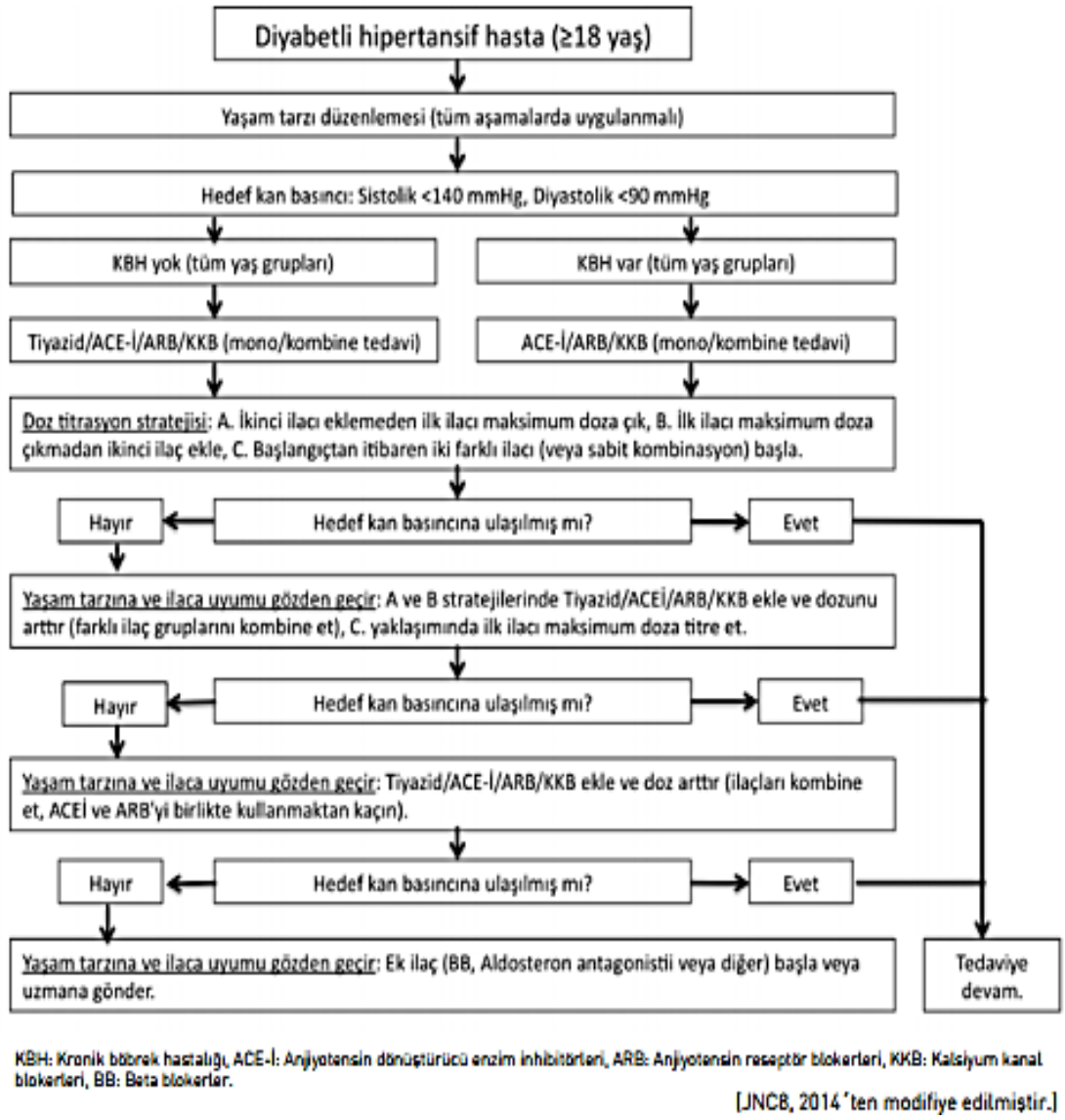
İnsülin, tip 2 diyabetiklerde çeşitli şekillerde uygulanabilir. Multipl doz insülin enjeksiyonları ya da destek tedavisi olarak uygulanabilir. Multipl insülin, günde 3 kez hızlı /kısa etkili bolus insülin ve günde 1 kez (genelde gece) orta/bazal insülin olarak ya da günde 3 kez öğün öncesi kısa etkili bolus insülin ile beraber günde 2 kez orta /uzun etkili insülin şeklinde de uygulanabileceği gibi 3 doz analog insülin de uygulanabilir. 3 doz analog daha sık olarak 2 farklı insülin tipini uygulamakta zorlanan hastalarda tercih edilir. Öte yandan günde 4 kez insülin uygulamak istemeyen veya uygulaması zor olan bireylerde, yaşlı hastalarda ve hedef HbA1c değeri günde daha az insülin uygulama ile kontrol altına alınabilecek ya da OADnin kontrendike olduğu HbA1c'si çok yüksek olmayan bireylerde günde 2 kez orta/uzun etkili + kısa etkili karışım insülin ya da bazal insülin tercih edilebilir. Tip 2 diyabette 0.3-1.5 IU/kg/gün olarak başlanabilir. Bazal-

bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. Bazal insülin desteği için 0.1-0.2 IU/kg/gün insülin başlanabilir. Hızlı etkili insülinler yemekten 5–15 dakika önce, kısa etkililer ise yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır. Ayrıca insülin, diğer oral antidiyabetiklerle de beraber kullanılabilir. Diğer oral antidiyabetiklerle beraber kullanılması durumunda oral antidiyabetiklerin doz titrasyonu yapılması gerekecektir (117).

2.15.DİYABETTE PSİKOLOJİK DESTEK

Tip 2 DM hastaları sıklıkla kan şekerlerini optimize etme sorumluluğunu hissetmeleri ve diyabet komplikasyonları konusunda kısmen de olsa bilgi sahip olmalarından dolayı kendilerini stresli hissettiklerini ifade etmektedirler (118). Eşlik eden depresyon tablosu kendi bakımlarını bozabilir. Psikoterapi, psikolojik stresi azaltmakla beraber bazı hastalarda glisemik kontrole katkı sağlamaktadır (119,120). Bir metaanalizde tip 2 diyabetik hastalardan psikolojik destek alanlar ve almayanlar değerlendirilmişlerdir. Psikolojik destek alanların Hb A1C düzeyi ve psikolojik stres skalalarından elde ettikleri puan daha düşük tespit edilmekle beraber, her iki grupta kilo kontrolü açısından anlamlı fark gözlenmemiştir(119).

2.16. DİYABETİK HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ



KBH: Kronik böbrek hastalığı, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, BB: Beta blokerler.

[JNC8, 2014'ten modifiye edilmiştir.]

Şekil 4. Diyabetli hastalarda antihipertansif tedavi algoritması

Diyabetlilerde hipertansiyon (HT), iki kat daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetlilerde prevalans %10-30 arasında değişmekte iken tip 2 diyabetlilerde ise tanı sırasında bu oran %40-50'dir. Tip 2 diyabette HT, metabolik sendromun komponentleri ile beraberdir. Tip 1 diyabette ise HT, genellikle nefropatinin göstergesidir ve renal patolojinin ilerlemesine neden olur.

Diyabetik bir hastada HT tanısı konulduğunda: HT derecesi, Sekonder HT nedenleri (renal, endokrin veya ilaca bağlı), HT'nin doku hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, KVH, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, böbrek yetersizliği, göz

dibi değişiklikleri) araştırılmalıdır. Ayrıca KVH'ye ilişkin sigara, hiperlipidemi, kötü glisemik kontrol, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi diğer risk faktörleri sorgulanmalıdır. Muayenede ayakta ve yatarak KB ölçümü, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, kalp yetersizliği, periferik nabızlar (renal sufl ve radio-femoral gecikme) ve altta yatan endokrin veya renal hastalık bulguları özellikle aranmalıdır.

Laboratuvar incelemeleri:

1.EKG (sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi)

2. Teleradyografi (kalp gölgesi boyutu, sol ventrikül genişlemesi)

3. Göz dibi incelemesi

4. Tam idrar tahlili

5. Biyokimyasal analizler (üre, kreatinin, elektrolitler, açlık lipid profili, A1C, ürik asit)

6. Mikroalbuminüri

7. Ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, iskemiye bağlı diskinezi)

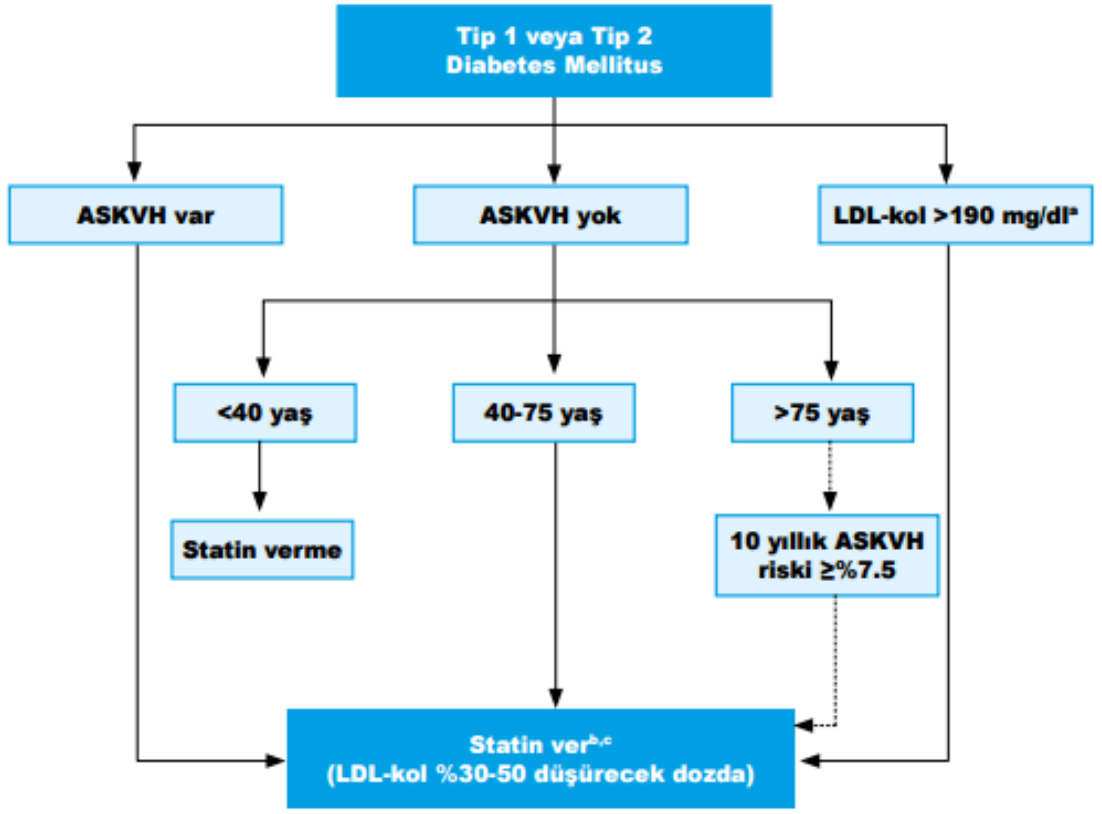
8. Gerekirse ileri tetkikler (glomerüler filtrasyon hızı, batın ultrasonografisi, üriner katekolaminler ve vanil mandelik asit, aldosteron, plazma renin aktivitesi, kortizol vb.) yapılmalıdır.

Diyabetli HT olgularında hedef KB (≤140/90 mmHg) değerlerine ulaşılması teşvik edilmelidir. Ciddi hipotansiyon riski bulunmayan, uygun vakalarda kişinin tolere edebileceği daha düşük KB hedeflerine (≤130/80 mmHg) ulaşılması düşünülebilir. Yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi yapılmasına rağmen hedef HT değerlerine ulaşılamıyorsa ilaç tedavisine başlanmalıdır. Sistolik KB ≥140 veya diyastolik KB ≥90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi aynı anda başlatılmalıdır. Diyabetli HT vakalarının farmakolojik tedavisinde klinik kontrollü çalışmalarda yararı gösterilen ajanlar ACE-İ, ARB, düşük dozda tiyazid grubu diüretikler ve KKB; koroner arter hastalarında ise ACE-İ, ARB, b-blokerler ve KKB grubu ilaçlardır. Tüm kılavuzlarda başlangıç tedavisi olarak yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması, ardından albuminürisi olanlarda renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir Albüminürisi bulunmayanlarda seçeneklerden herhangi birinin yararlı olabileceği belirtilmektedir. Tip 1 diyabetli yetişkinlerde

mikroalbüminüri varsa, HT olsun olmasın, ACE-İ'nin klinik nefropatiye ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ise HT varlığında, ACE-İ veya ARB ile mikroalbüminürinin ilerlemesinin geciktirilebileceği anlaşılmıştır. Tip 2 diyabetli, makroalbüminürisi veya klinik böbrek yetersizliği (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan HT hastalarında ise ARB'ler, son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeyi geciktirmektedir. RAS sistemini bloke eden bir ilaç tolere edilemezse diğeri ile değiştirilmelidir. Beyaz önlük hipertansiyonundan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitörizasyon yapılması önerilmektedir. Ayrıca daha önce miyokard infarktüsü öyküsü veya anginası olanlarda b-blokerler, kalp yetersizliği olanlarda ACE-İ ile birlikte diüretiklerin tercih edilmesi, b-bloker + tiyazid kombinasyonlarının metabolik kontrole olası olumsuz etkileri nedeniyle dikkatle izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Hipertansiyon süresi uzadıkça KB kontrolünü sağlamak güçleşir. Diyabetlilerin HT tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama 3.2 çeşit ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

2.17. DİYABETİK HASTALARDA HİPERLİPİDEMİ YÖNETİMİ

Son yıllarda açıklanan uluslararası lipid rehberlerinde lipid düzeyleri yanında aterosklerotik kardiyovasküler (KV) risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Buna göre daha önceden aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü olan veya 10-yıllık KAH riski >%7.5 ve LDL-kolesterol düzeyi 70-189 mg/dl olan diyabetik bireyler riskli kabul edilmekte ve statin başlanması önerilmektedir. Hastanın yaşı da tedavinin belirlenmesinde dikkate alınmalıdır.



Şekil 5. Diyabetli hastalarda lipid düşürücü tedavi algoritması

2.18. DİYABETTE ANTİPLATELET AJANLARIN KULLANIMI

Diyabet ve makrovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlerde sekonder koruyucu olarak aspirin (80-150 mg/gün) kullanılmalıdır. 10 yıllık KV riski yüksek (>%10) olan diyabetli bireylerde primer koruma olarak aspirin 80-150 mg/dl kullanılmalıdır En az bir ek risk faktörü (ailesinde KVH öyküsü ya da kendisinde HT, dislipidemi veya mikroalbuminüri, sigara kullanımı) olan >50 yaş bireyler KV riski yüksek kişilerdir. 21 yaşın altındaki diyabetlilere aspirin verilmemelidir (Reye sendromu riski!). 30 yaşın altındaki kişilerde aspirinin koruyucu rolü araştırılmamıştır.

2.19. DİYABETİK HASTALARDA SİGARANIN BIRAKILMASI

Epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmaları sigara kullanımı ile sağlık riskleri arasında bir nevi neden-sonuç ilişkisi olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelerde istatistikler, her 5 ölümden 1'inin sigara içilmesinden kaynaklandığını göstermektedir.

Sigara en önemli, değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda sigara, KVH morbiditesi ve erken mortalite riskini genel topluma oranla çok daha belirgin olarak artırmaktadır. Sigara ayrıca, mikrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Bazı ileriye dönük çalışmalarda sigaranın, tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog) diyabetli hastalara sigarayı bırakmalarını her fırsatta ve ısrarla tavsiye etmeli, kullanılan sigara miktarı ve ne zamandır kullanıldığı sorgulanmalı, sigaraya tekrar başlama riski olan hastalara destek verilmeli, rutin diyabet bakımı/eğitimi programlarında etkisi kanıtlanmış sigarayı bırakma yöntemlerine de yer verilmelidir.

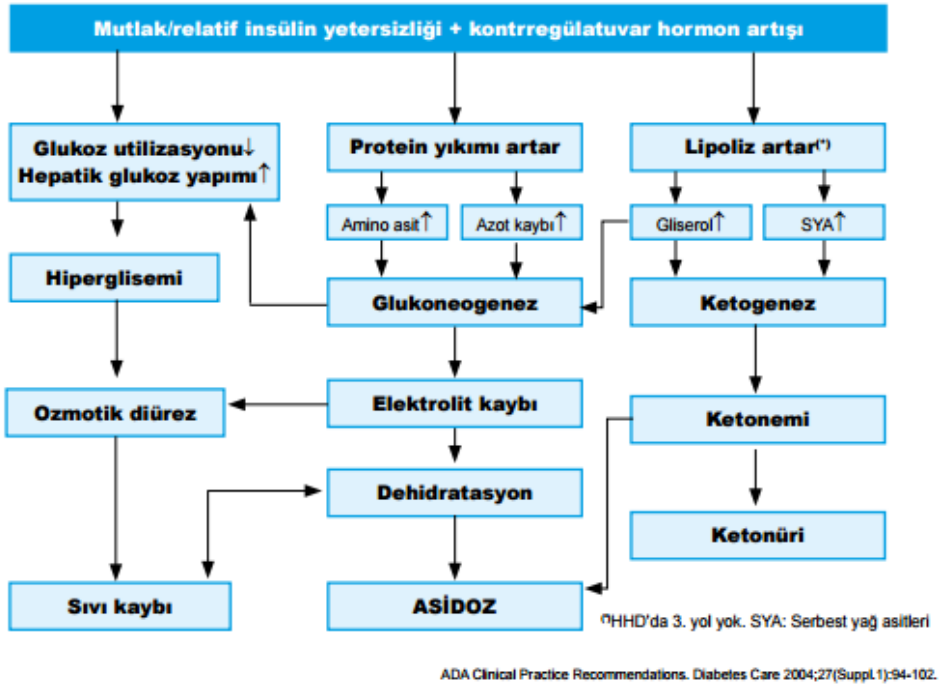
2.20.DİYABET KOMPLİKASYONLARI

2.20.1. Akut Komplikasyonlar

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir:

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
3. Laktik asidoz (LA)
4. Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve Hiperozmolar hiperglisemik durum, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortay çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.



Şekil 6. DKA ve HHD patogenezi

2.20.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır.

Tablo 20. Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
• Halsizlik, kilo kaybı • İştahsızlık, bulantı, kusma • Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri • Karın ağrısı, kramplar • Nefes darlığı • Kilo kaybı	• Taşikardi • Müköz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma • Sıcak ve kuru cilt • Dehidratasyon, hipotansiyon • Takipne, Kussmaul solunumu • Batında hassasiyet • Ağızda keton kokusu • Letarji, zihinsel küntleşme, koma

Laboratuar bulguları: Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl), Ketonemi ≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+, Kan pH ≤7.30, Serum bikarbonat (HCO3 -) düzeyi ≤15 mEq/l, Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür, Ayrıca DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz (10.000-15.000/mm3) görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir. Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

Tedavi: DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir. DKA'lı erişkinde sıvı tedavisi ile intra ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. Kardiyak bir sorunu olmayan ve şoka eğilimli olan hastalarda tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/st) verilebilir. İzleyen 2-4 saatte hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş Na+ düzeyi düşük ise %0.9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş Na+ normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl (4-14 ml/kg/st) azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 ml/st'ten az olmamalıdır. Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir. Hafif seyirli vakalar dışında, insülin eksiğinin yerine konulması için sürekli i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir. DKA'da insülin tedavisi Şekil 12.3'te görülmektedir. Çocuklarda sıvı infüzyonuna başladıktan 1-2 saat sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Ağır vakalarda, K+ >3.5 mEq/l olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/ kg ile i.v. bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir. Erişkin yaştaki hastalarda sürekli iv. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/st (veya 5-7 IU/st)'tir. Genellikle önce 20-30 mEq/l K+ verilir. DKA'da hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemi bulunmaktadır. DKA'da ortaya çıkan PO4 - açığını karşılamak için verilecek K+ 'un 2/3'ünüKCl, 1/3'ünü KH2PO4 formunda vermek önerilirse de ülkemizde KH2PO4 bulunmadığı için sadece KCl kullanılmaktadır. Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K+ kapsayan %7.5 KCl tercih edilir. Serum K+ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gereken vakalarda EKG monitorizasyonu ile intraselüler K+ izlenmelidir. Serum K+ düzeyi normal ise 20-30 mEq/l, düşük ise 40 mEq/l KCl replasmanı sağlanmalı, K+ düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir. K+ desteği hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe hücre içine geçiş nedeni ile K düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır. PG düzeyi 250 mg/dl'ye indiğinde glukoz infüzyonu yapılması gerekir. Glukoz 5-10 g/ st dozunda NaCl sıvısına eklenebilir veya ayrı damar yolundan %5-10 dekstroz 100

ml/st verilebilir. DKA tedavisinde HCO3 - verilmesi genellikle önerilmemektedir. Genel olarak pH >7.30 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO3 - desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. pH 7.0 oluncaya dek NaHCO3 infüzyonu tekrarlanır. pH >7.0 ise NaHCO3 verilmez. Glisemi 7.30 olduğunda DKA düzelmiştir. Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz s.c. insülin injeksiyon tedavisine başlanır.

2.20.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH<7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompansasyonun bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 diyabetli hastalardır. Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dl ve ozmolarite ≥320 mOsm/kg ise tanı için yeterlidir. PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. Laboratuvar bulguları: HHD'de su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır. Ortalama su kaybı 8-10 litre civarındadır. Na+ , K+, Cl- , Mg2+, Ca2+ ve fosfat kayıpları vardır. Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir. Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'a dayanmıştır. Serum Na+ düzeyi çoğu kez >140 mEq/l'dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na+ , olduğundan daha düşük ölçülebilir (psödohiponatremi). Serum K+ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte tedavi sırasında azalır. Prerenal azotemi (hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir. Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir. Eşlik eden hepatosteatoz transaminazların yükselmesine yol açabilir. 'Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroidtir. Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir. Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir. Tedavi: Tedavide en kritik unsur replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır. Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı

izotonik (Ör. %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, ilk saat 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st verilmelidir. Ozmolarite <320 mOsm/kg ise izotonik sıvıya (Ör. %0.9 NaCl) geçilebilir. Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir. Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç (SVP) izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekir. K+ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir. Glisemi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde verilen sıvıya %5 dekstroz eklenmesi uygun olur. Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, düşük doz heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir. DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insülin i.v. infüzyon olarak 0.10 IU/kg/st hızında başlanır. İlk 2 saat sonunda glisemi 50 mg/dl azalmaz ise infüzyon hızını iki katına çıkarmak gerekir. Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'ye ulaştığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve %5 dekstroz verilmeye başlanır.

2.20.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

2.20.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarda < 50 yaş KVH olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir. KAH açısından yüksek riskli olan hastalar, KV koruma programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.

KAH açısından yüksek riskli olan hastalar:

1. Yaşı ≥45 olan erkek ve yaşı ≥50 olan kadın diyabetliler

2. Ayrıca yaşı <45 yaş erkek/ <50 yaş kadın olup aşağıda ki faktörlerden en az birinin bulunması

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

-Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)

-KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)

-Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol>200 mg/dl veya KB >180 mmHg)

-Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler.

Amerikan Diyabet Birliği, ’2015 yılı Diyabetlilerde Standart Bakım Raporu’nda, KV sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Ancak özellikle Avrupa ekolü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir. Koroner arter hastalığı açısıdan yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB, periferik arter hastalığı varlığı, glisemik kontrol derecesi, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınmalıdır. Tarama istirahat EKG’si ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir. Genellikle hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı birarada bulunabilir:

-Klasik anginal semptomlar (göğüs, sol kol, omuz ve çenede ağrı ve huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme),

-Miyokard infarktüsü: Diyabetlilerde ’sessiz’ miyokard infarktüsü daha sık görülür.

-Dislipidemi: Diyabet primer KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

-Periferik damar hastalığı,

-Serebrovasküler hastalık.

Akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran KAH hastalarının yarısında IGT veya yeni diyabet saptanmaktadır. Asemptomatik hastalarda 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır. KAH olan diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmalar, tip

2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir. Ağır konjestif kalp yetersizliğinde metformin kontrendikedir. Konjestif kalp yetersizliği, ağır koroner yetersizliği veya ödem riski bulunan, yoğun insülin kullanan hastalarda mecbur kalmadıkça TZD grubu ilaçlar kullanılmamalıdır. Daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş ya da cerrahiye verilecek hastaların tedavisine b-bloker eklenmelidir.

2.20.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Retinopati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir.

Tarama:

1. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır.

2. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.

3. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

Klinik değerlendirme:

Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar

2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

4. Maküla ödemi proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

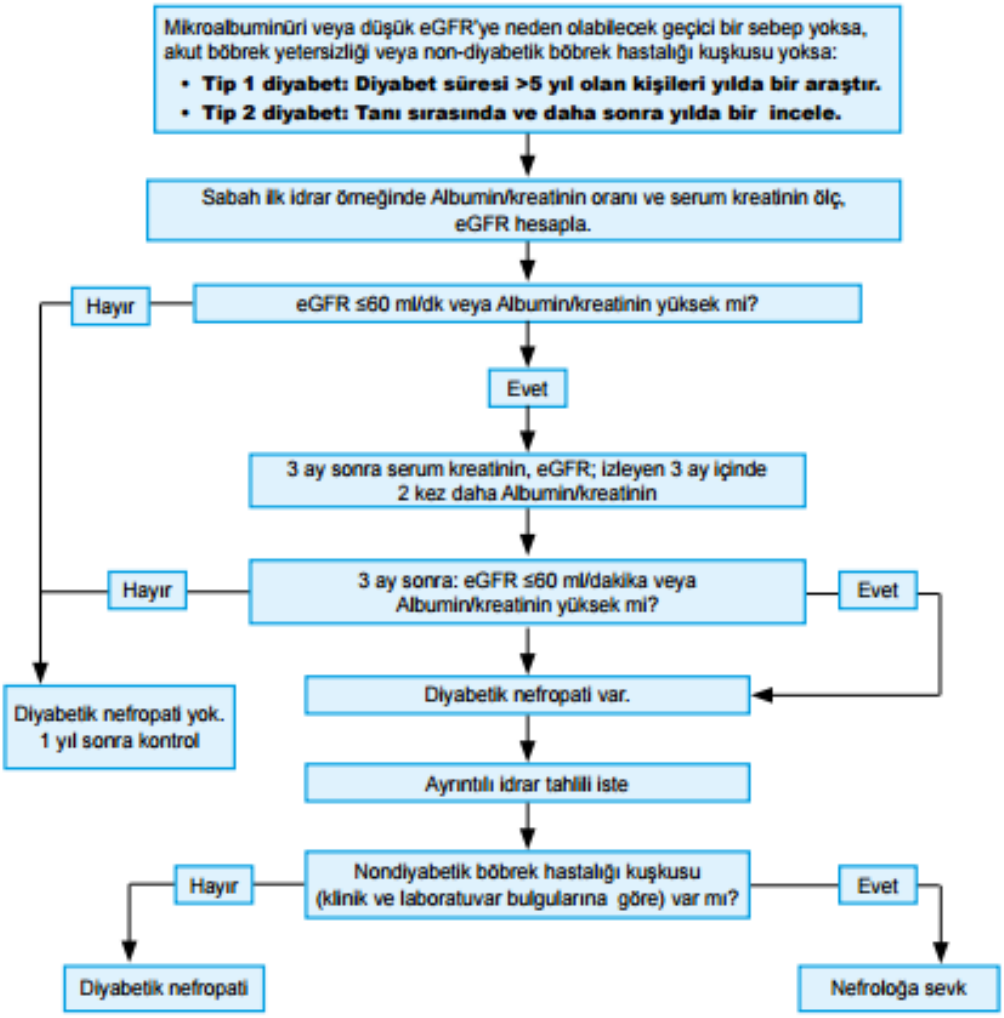
Tablo 21. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati değerlendirmesi

Rutin izlem yöntemleri	Oftalmoloğa sevk	Acil oftalmoloji konsültasyonu
Göz dibi incelemesi - Tanı sırasında - Daha sonra yılda bir kez Rutin görme keskinliği testleri Eğitimli pesonel tarafından uygun cihaz ile çekilecek retina fotoğrafı ile de takip yapılabilir.	I. Makülopati bulguları varsa: - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede eksüda veya retina kalınlaşması - Maküla içinde halka şeklinde veya grup eksüdalar bulunması[1] - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede anevrizma veya kanama nedeniyle en iyi görme keskinliğinin 6/12 veya daha düşük bulunması II. Pre-proliferatif retinopati bulguları varsa[2]: - Venöz boncuklanma - Venöz halka veya reduplikasyon-İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) - Çok sayıda derin, yuvarlak veya leke şeklinde kanamalar III. Görme keskinliğinde açıklanamayan düşme olması	Aşağıdaki durumlarda oftalmolog tarafından acil muayene gerekir: - Ani görme kaybı - Rubeosis iridis - Pre-retinal ve vitre kanaması - Retina dekolmanı - Yeni damar oluşumlarının oftalmolog tarafından hemen değerlendirilmesi gerekir.

[1]Burada merkezi fovea olan ve çapı optik diskin temporal kenarı ile fovea arasında olan daire maküla olarak tanımlanmıştır.
[2]Atılmış pamuk görüntüsü pre-proliferatif retinopatiyi göstermez.

Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine ’diyabetik böbrek hastalığı’ terimi kullanılması önerilmektedir. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR’nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır.



Şekil 7. Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi

Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi

Tarama:

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,

Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır.

Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz HT, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır.

Evreleme:

Nefropatinin en önemli sonucu son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

1. Evre: eGFR ≥90 ml/dk/1.73 m2 (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5. Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m2 veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Klinik:

Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter HT varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, ACE-İ ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır.

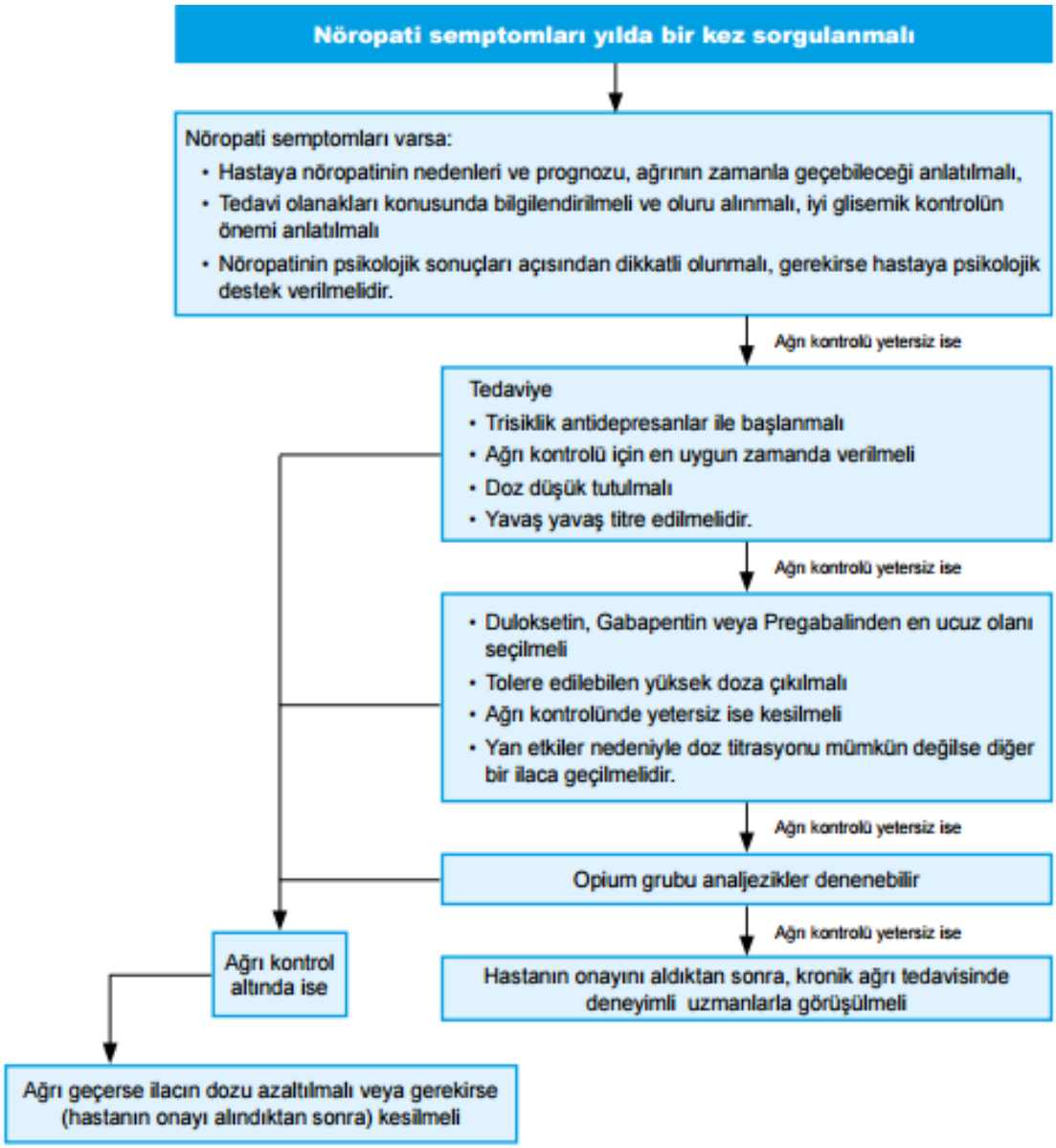
Nöropati

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Tarama:

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir.

Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.



Şekil 8. Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 2016 yılında TC Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine ayaktan başvuran ve endokrinoloji servisine yatarak takip edilen, dahil etme kriterlerini karşılayan 100 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. Tip 2 diyabetes mellitus olması

2. Dörtlü intensif insülin tedavisi almakta olması

3.İntensif insülin tedavisi altında son ölçülen HbA1c değerinin ve son üç HbA1c değerinin ortalamasının %10 ve üzerinde olması

4. 2016 yılında hastanemize başvurusunun olması.

Hariç bırakma kriterleri:

1. Gestasyonel DM

2. Sekonder diyabet

3. Uzun süreli takip edilmeyen hastalar

4. Pankreatotoksik ilaç ya da glukoz toleransını bozabilecek kortikosteroid vb. ilaç kullanmak

5. Cushing sendromu/hastalığı olan hastalar çalışmanın dışında bırıkılmıştır.

Yukarıda saydığımız özellikleri taşıyan 100 hasta (75 kadın, 25 erkek) çalışmamıza dahil edildi. Hastaların sosyodemografik, antropometrik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, diyabet eğitim durumu, HbA1C düzeyi, kullanılan insülin düzeyi, insüline ek olarak oral antidiyabetik tedavi alımıVKI) , yemek yeme alışkanlıkları, insülin tedavisine uyumları, günlük fizik aktiviteleri, uyku alışkanlıkları ve çiğneme fonksiyonları dökümante edildi, diyabet komplikasyonları açısından tarandı, vitamin D eksikliği ile korelasyonu değerlendirildi.

Diyabet tanısı için ADA 2016 kriterleri dikkate alındı. Hastaların diyabet polikliniğine başvuru anında ya da servise yatışları yapıldığında kronolojik yaşları, diyabet tanısı aldıkları yaş, bilinen diyabet süreleri, eğitim durumları, diyabet eğitimi almış olup olmadıkları, kullandıkları insülin dozları, ek oral antidiyabetik kullanma

durumları, tedavi ve diyet uyumları, günlük egzersiz alışkanlıkları, uyku düzenleleri, kahvaltı saatleri, çiğneme fonksiyonları kaydedildi.

Poliklinik tartısında oda giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlıklar ve ayakkabısız ölçülen metre birimindeki boy değerleri alındı.

Vücut kitle indeksi vücut ağırlığı (kg) /boy$(m)^2$ formülü kullanarak hesaplandı.

Göz dibi değerlendirilmesi hastanemiz göz kliniği hekimlerince gerçekleştirildi, çalışmamızda bulgular, diyabetik retinopati var/ yok olarak sınıflandırıldı.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınmış venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemolüminesan immunoassay yöntemlerle Cobas E cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

Hastaların mikroalbuminüri düzeyi değerlendirilirken spot idrar mikroalbumin/kreatinin ve 24 saatlik idrarda albumin/kreatinin düzeyleri baz alındı. Siemens Nefelometre BN prospec cihazı ile değerlendirildi. Çalışmamızda bulgular diyabetik nefropati var/yok olarak sınıflandırıldı.

HbA1c düzeyleri Japonya'da üretilen Tosoh G-8 HPLC analyzer inraassay CV ile değerlendirildi.

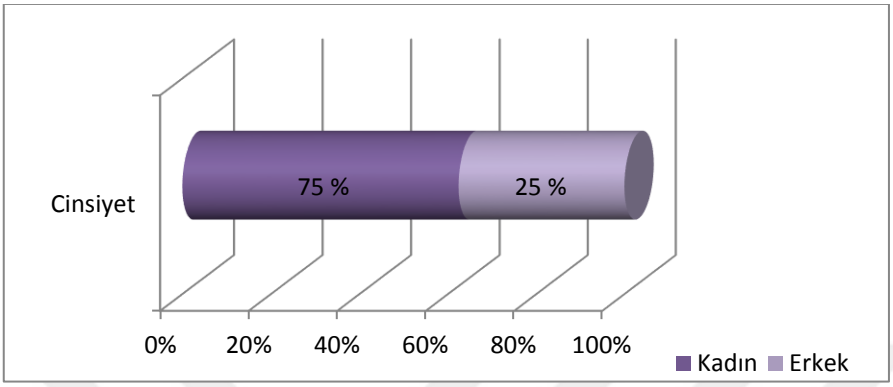
Kardiyovasküler komplikasyon değerlendirilmesinde hastanın öyküsü dikkate alındı, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı ve strok öyküsü bulunması, kardiyovasküler sorun mevcut olarak kaydedildi.

4. İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeolarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Koşulların sağlanamadığı durumda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

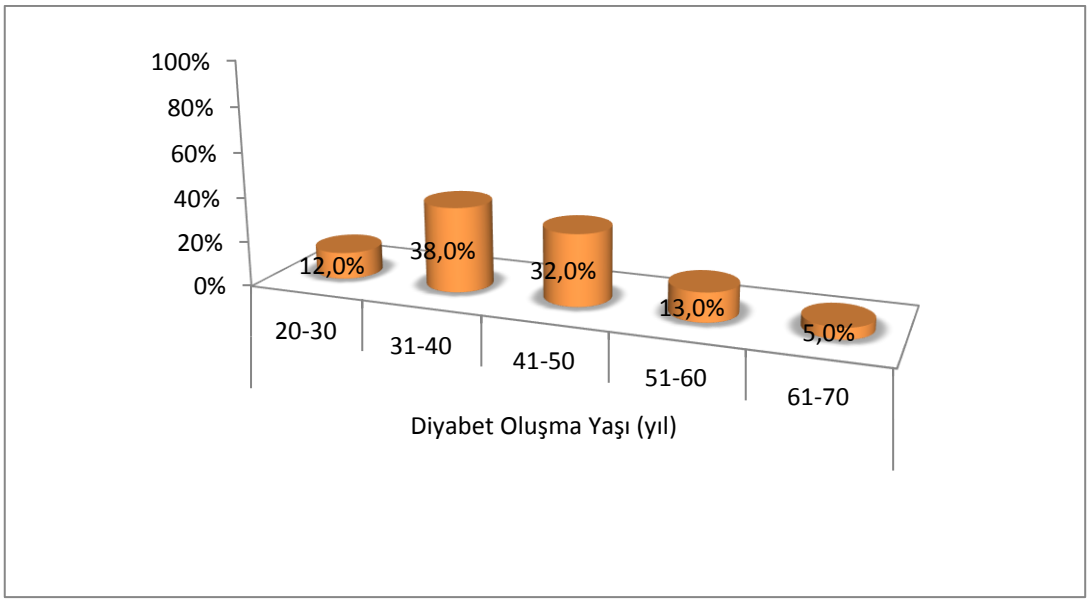
Çalışmaya dahil edilen 100 hastamızın 75'i kadın (%75), 25'i erkekti (%25) (Şekil 9).



Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları

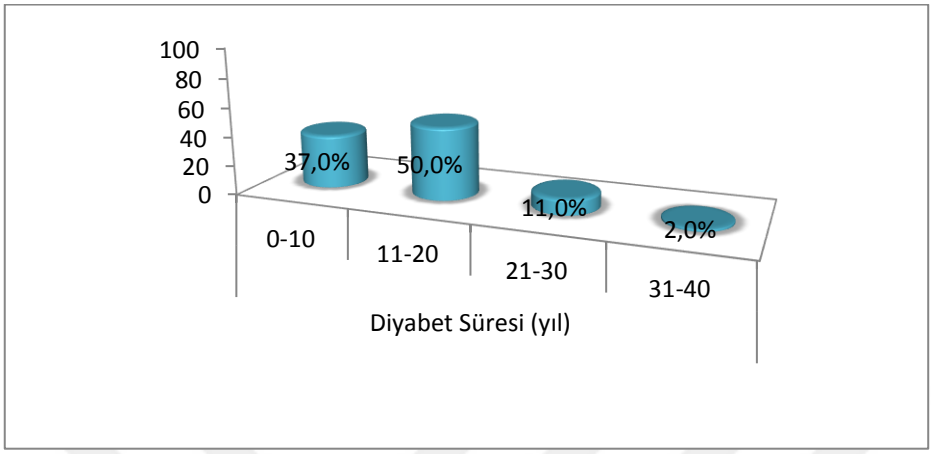
Hastaların 2 (%2)'si 30-40 yaş aralığında, 22 (%22)'si 41-50 yaş aralığındayken, 48 (%48)'i 51-60 yaş aralığında, 22 (%22)'si 61-70 yaş aralığında, 6 (%6)'sı 71 yaş ve üzerinde idi.

Diyabet oluşma yaşları; 12 (%12)'si 20-30 yaş aralığında, 38 (%38)'i 31-40 yaş aralığında, 32 (%32)' si 41-50 yaş aralığında, 13 (%13)' ü 51-60 yaş aralığında, 5 (%5)' i 61-70 yaş aralığındadır (Şekil 10).



Şekil 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet oluşma yaşlarının dağılımı

Hastalarımızdan diyabet süresi 10 yıldan az olan 37 (%37) hasta varken, 50 (%50) hastamızın diyabet süresi 11-20 yıl, 11 (%11) hastamızın 21-30 yıl, 2 (%2) hastamızın 31-40 yıl diyabet süresi olduğu görüldü (Şekil 11).

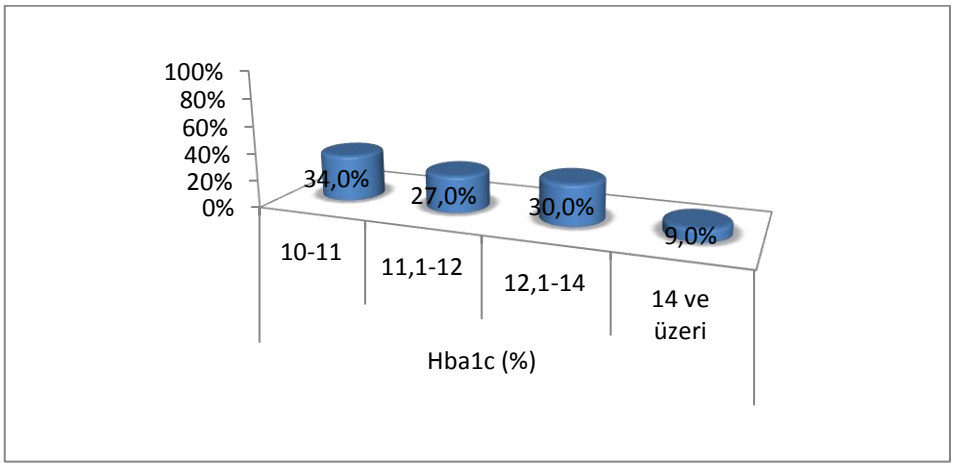


Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet sürelerinin dağılımı

Eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde hastalarımızın 35 (%35)'inin okur yazarlığı yoktu, 49 (%49)'u ilkokul, 8 (%8)'i ortaokul, 5 (%5)'i lise, 3 (%3)'ü üniversite mezunuydu.

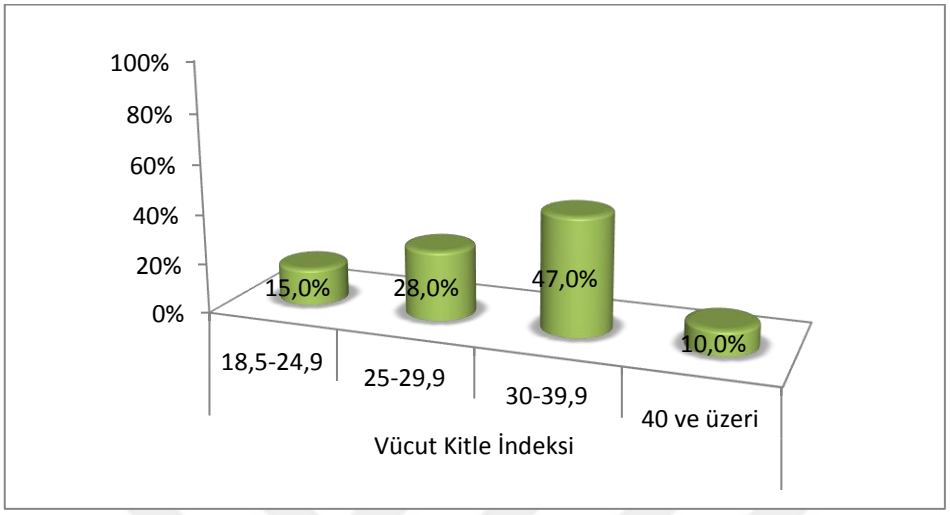
Hastalarımızın 2 (%2)'sinin diyabet eğitimi yokken, 98 (%98) hastamız daha öncesinde hastanemizde diyabet eğitim polikliniğimizde diyabet eğitimi almış olduğunu saptadık.

Ortalama HbA1c değeri 34 (%34) hastamızın %10-11 aralığında iken, 27 (%27) hastamızın %11.1-12 aralığında, 30 (%30) hastamızın %12.1-14 aralığında, 9 (%9) hastamızın %14 üzerinde idi (Şekil 12).



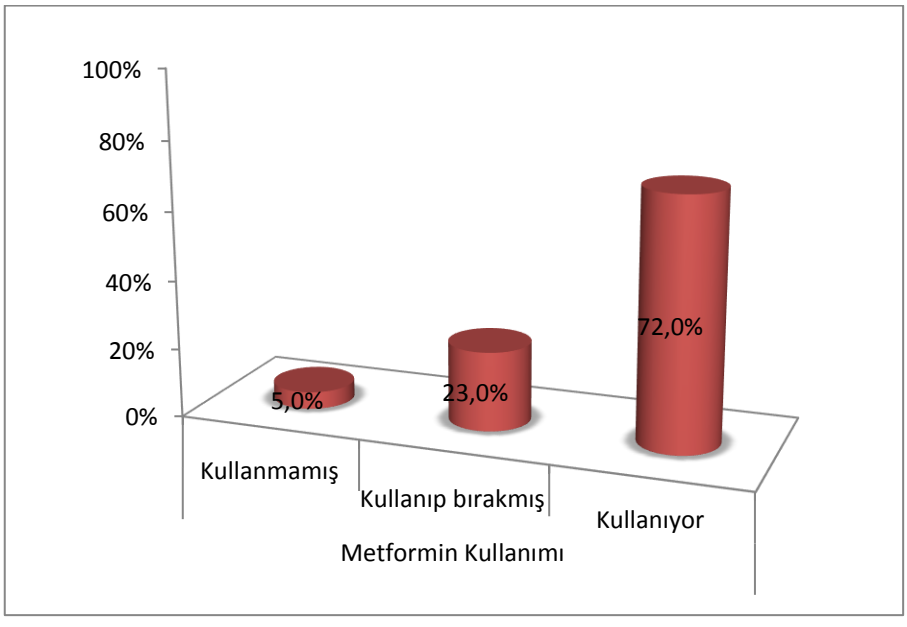
Şekil 12. Hastanemizde yapılan takiplerinde son 3 HbA1c değerlerinin ortalamasının dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların geliş vücut kitle indeksi dağılımı; 15 (%15)'inin 18.5-24.9 kg/m^2, 28 (%28)' inin 25-29.9 kg/m^2, 47 (%47)'sinin 30-39.9 kg/m^2, 10 (%10)'unun 40 kg/m^2 ve üzerinde idi (Şekil 13).



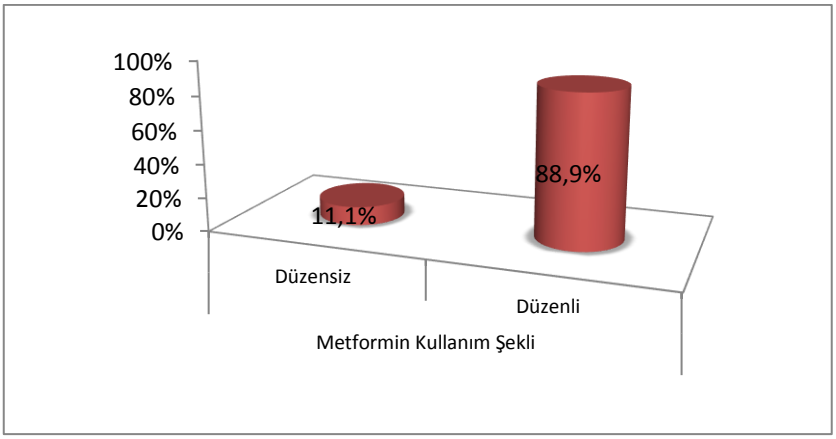
Şekil 13. Çalışmamıza dahil edilen hastaların geliş vücut kitle indeksi dağılımı

Hastalarımızın 5 (%5)'i hiç metformin kullanmamışken, 23 (%23)'ü metformin kullanıp bırakmış, 72 (%72)'si mevcut intensif insülin tedavisine ek olarak metformin kullanmaktaydı (Şekil 14).



Şekil 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanımı

Metformin kullanmakta olan 72 hastanın 64 (%64)'ü ilacını düzenli aldığını ifade etmekte iken, 8 (%8)'i ise düzensiz kullanmakta olduğunu ifade etti (Şekil 15).

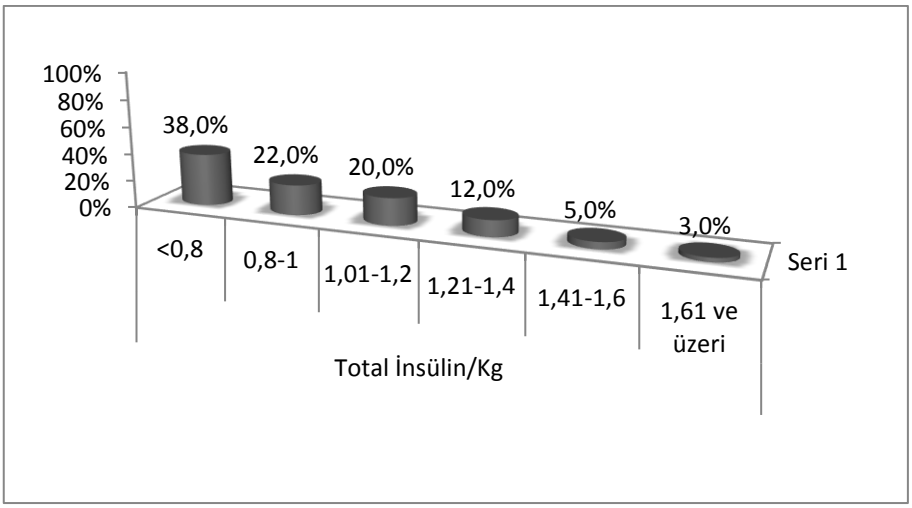


Şekil 15. Çalışmaya dahil edilen hastaların metformin kullanım şekli

Metformin dışında ek oral antidiyabetik kullanımı hastalarımızın 31 (%31)'inde mevcut idi.

Hastalarımızın 85 (%85)'i insülinini kendisi yapıyordu, 15 (%15) hastamızın insülini bir yakını yapmakta olduğu öğrenildi.

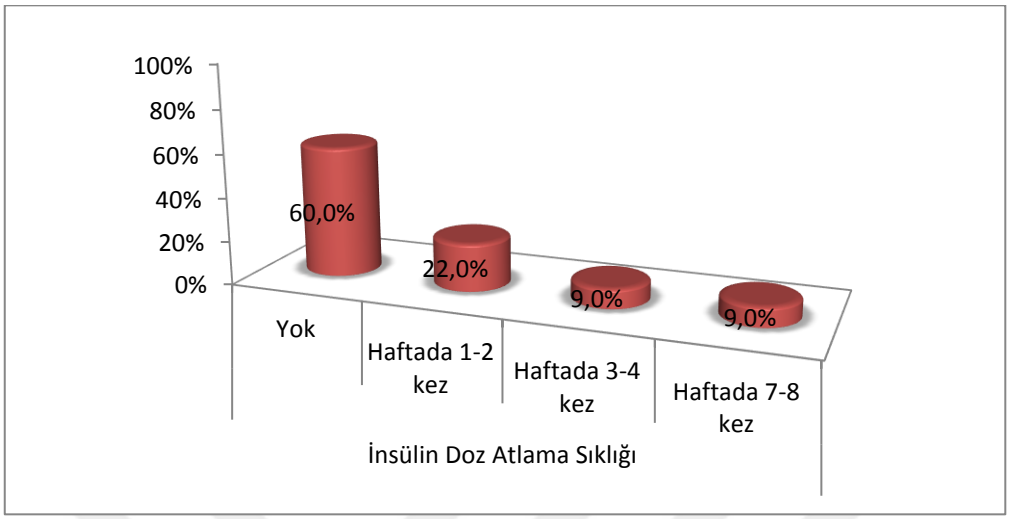
Günlük kullandıkları total insülin / kg oranlarında ki dağılım; 38 (%38) hastamızın 0.8 ünite/kg altında, 22 (%22) hastamızın 0.8-1 ünite/kg, 20 (%20) hastamızın 1.01-1.2 ünite/kg, 12 (%12) hastamızın 1.21-1.4 ünite/kg, 5 (%5) hastamızın 1.41-1.6 ünite/kg, 3 (%3) hastamızın1.61 ünite/kg ve üzerinde şeklindeydi (Şekil 16).



Şekil 16. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın günlük kullandıkları total insülin / kg oranlarında ki dağılım

İnsülin doz atlama sıklığı; hiç insülinini atlamayan 60 (%60) hastamız var iken, hastalarımızın 22 (%22)'si haftada 1-2 kez insülini atlamakta idi, 9 (%9) hastamız

haftada 3-4 kez, 9 (%9) hastamız ise haftada 7-8 kez insülini atladığını ifade etti (Şekil 17).



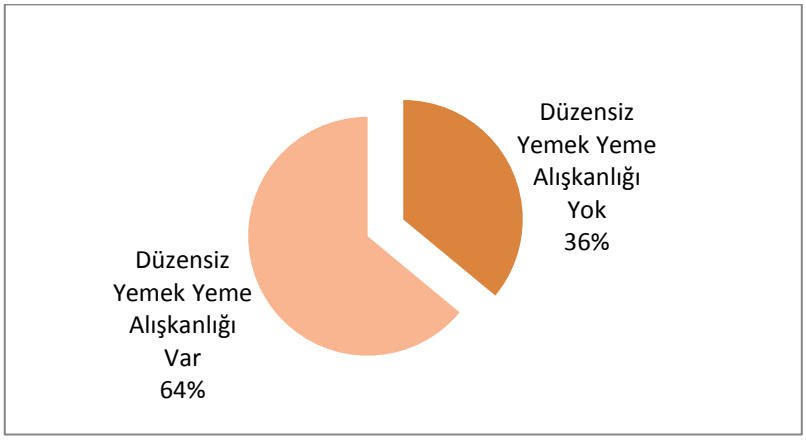
Şekil 17. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın insülin doz atlama sıklığı

Hastalarımızın 88 (%88)'i günde üç ana öğün aldığını söylerken, 12 (%12)'si almadığı ifade etti.

Hastalarımızın 67 (%67)'si ara öğün almakta iken, 33 (%33)'ü ara öğün almıyordu.

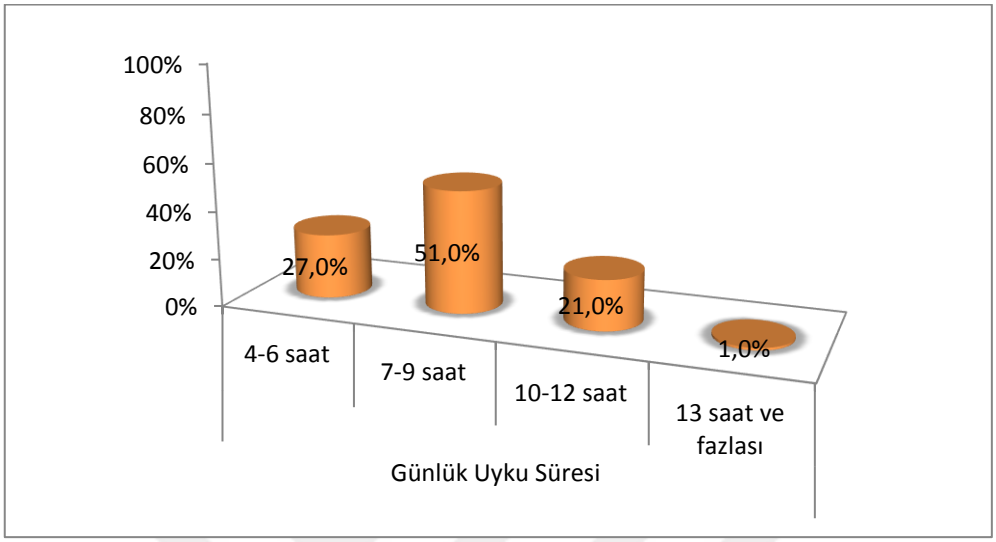
Ana öğün atlama sıklığı; 51 (%51) hasta hiç öğün atlamadığını belirtti, 33 (%33)'ü haftada 1-2 kez öğün atladığını, 4 (%4)'ü haftada 3-4 kez atladığını, 12 (%12)'si haftada 5-7 kez ana öğün atladığını belirtti.

Hastaların 36 (%36)'sında düzensiz yemek yeme alışkanlığı yok iken, 64 (%64) hastamızda düzensiz yemek yeme alışkanlığı mevcut idi (Şekil 18).



Şekil 18. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın düzensiz yemek yeme alışkanlıklarının dağılımı

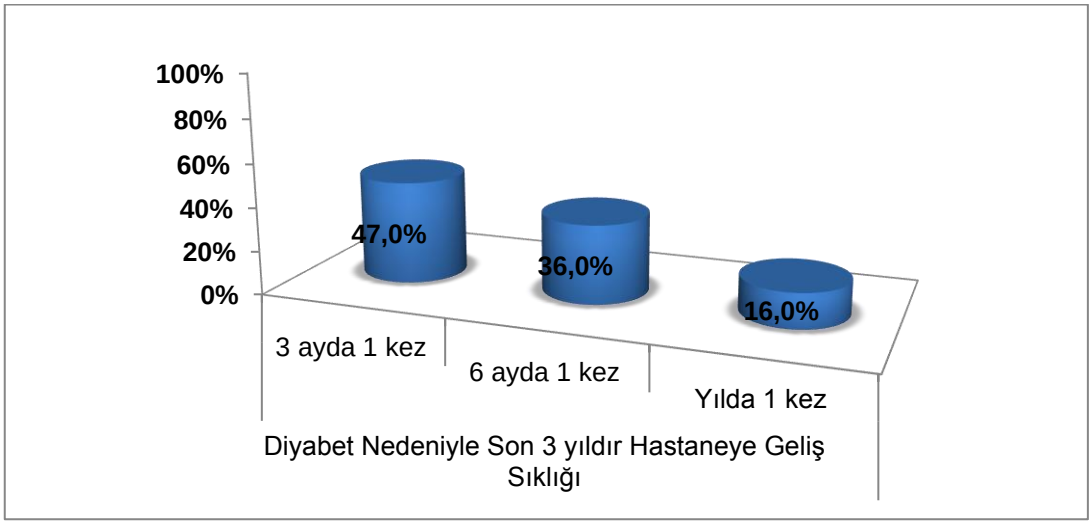
Hastalarımızın günlük uyku süresi; 27 (%27)'si 4-6 saat/gün, 51 (%51)'i 7-9 saat/gün, 21 (%21)'i 10-12 saat/gün, 1 (%1)'i 13 saat/gün ve üzerinde uyuduğunu ifade etti (Şekil 19).



Şekil 19. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın günlük uyku sürelerinin dağılımı

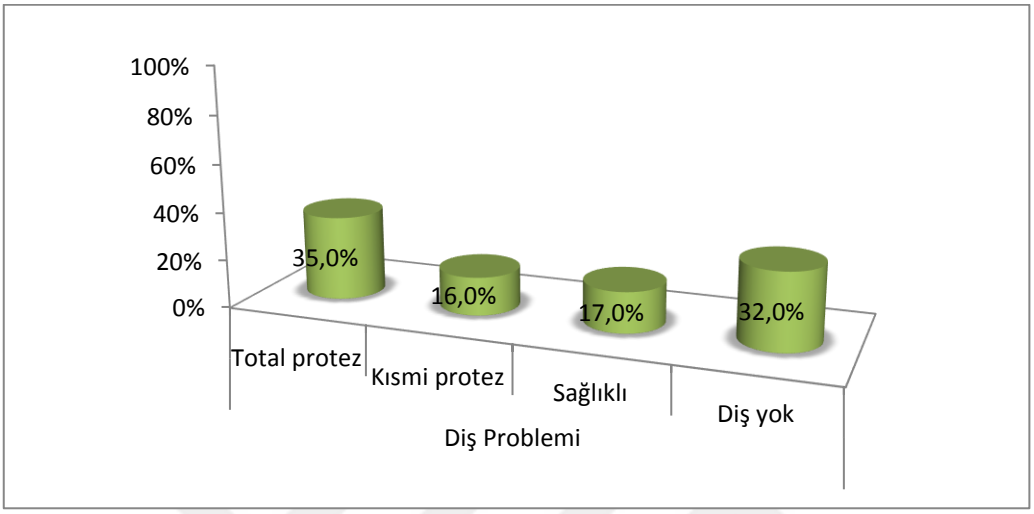
Kahvaltı saatleri; 13 (%13)'ünün 05:00-07:00 arasında, 70 (%70)'inin 08:00-10:00 arasında, 17 (%17)'sinin 11:00-13:00 saatleri arasında idi.

Hastalarımızın diyabet nedeniyle son üç yıldır hastaneye geliş sıklığı; 47 (%47) hastamız üç ayda bir kez hastaneye geldiğini ifade etti, 36 (%36) hastamız altı ayda bir kez, 16 (%16) hastamız yılda bir kez diyabet nedeniyle kontrole geldiğini ifade etti (Şekil 20).



Şekil 20. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın diyabet nedeniyle son üç yıldır hastaneye geliş sıklığı

Hastalarımızın 35 (%35)'inin dişleri total protez iken, 16 (%16)'sının kısmi protez idi, hastalarımızın 32 (%32)'sinin %50 den fazla dişi eksik iken, 17 (%17) hastanın dişleri sağlıklı idi (Şekil 21). 52 (%52) hastanın diş hijyeni yoktu, 48 (%48) hastanın diş hijyeni vardı.



Şekil 21. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın diş problemlerinin dağılımı

Hastaların 53 (%53)'ünde ortopedik diz problemi varken, 47 (%47)'sinde ortopedik diz problemi yoktu.

Hastaların günlük egzersiz durumu; 67 (%67) hasta egzersiz yapmıyor, 32 (%32) hasta günlük yarım saat egzersiz yapıyor, 1 (%1) hasta günlük bir saat egzersiz yapıyordu.

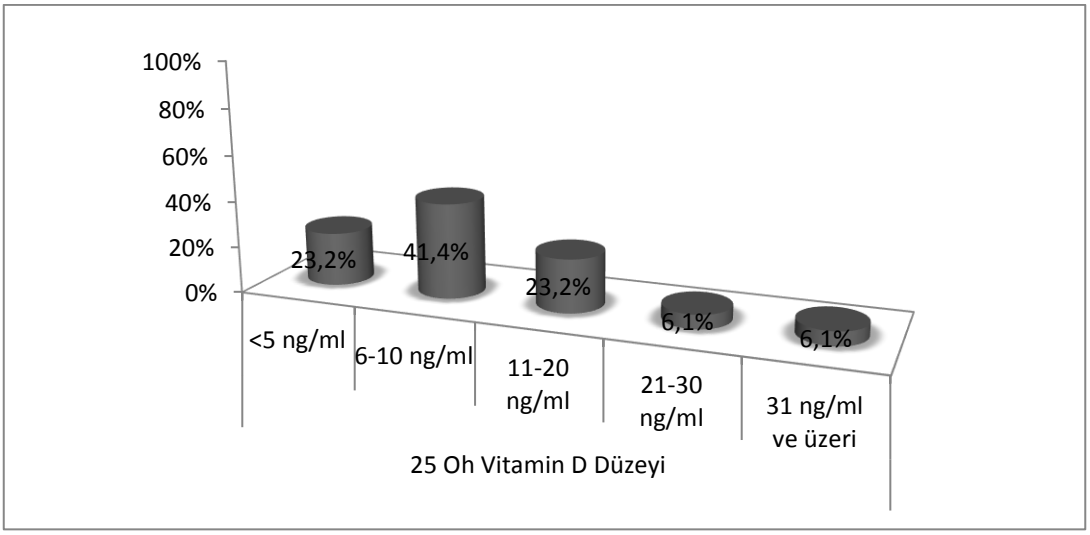
Hastalarımızın 44 (%44)'ünde retinopati saptanmadı, 56 (%56)'sında retinopati saptandı.

Hastalarımızın 62 (%62)'sinde kardiyovasküler hastalık (myokard enfarktusu) öyküsü yoktu, 38 (%38)'inde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcut idi.

Hastalarımızın 52 (%52)'sinde nefropati saptanmadı, 48 (%48)'inde nefropati saptandı.

Hastalarımızın 74 (%74)'ü diyabetik ayak nedeniyle tedavi alma öyküsü yokken, 26 (%26)'sı diyabetik ayak nedeniyle tedavi görmüş idi.

Hastalarımızın 25 OH vitamin D düzeyinin dağılımı; 23 (%23)'ünde 5 ng/ml nin altında, 41 (%41)'inde 6-10 ng/ml aralığında, 23 (%23)'ünde 11-20 ng/ml aralığında, 6 (%6)'sında 21-30 ng/ml aralığında, 6 (%6)'sında 31 ng/ml ve üzerindeydi (Şekil 22).



Şekil 22. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın 25 OH vitamin D düzeyinin dağılımı

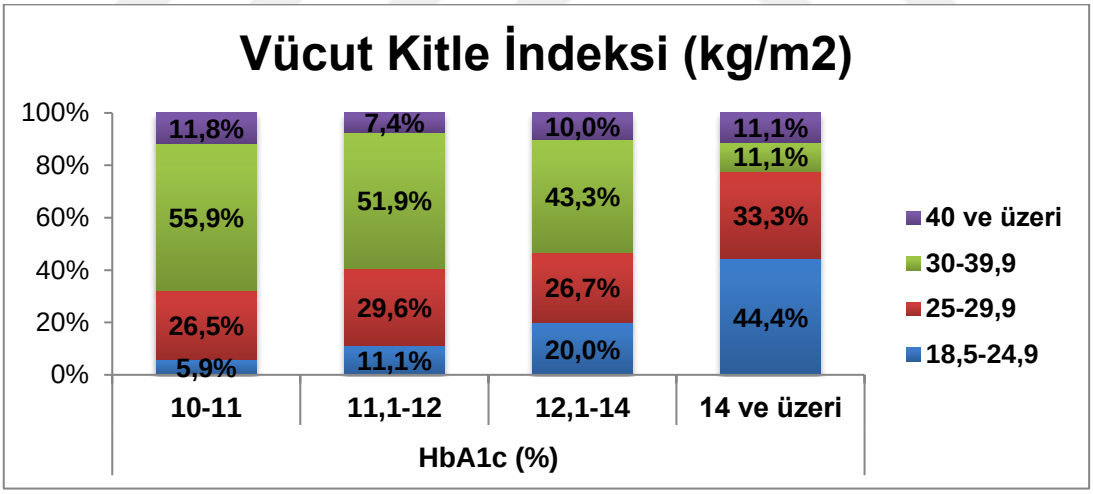
HbA1c ye göre hastalarımızın yaş dağılımları değerlendirildiğinde; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 8 (%23)' i 41-50 yaş aralığında, 14 (%41.2)' si 51-60 yaş aralığında, 7 (%20.6)' sı 61-70 yaş aralığında, 5 (%14.7)' si 71 yaş ve üzerinde idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 5 (%18.5)' i 41-50 yaş aralığında, 15 (%55.6)' i 51-60 yaş aralığında, 7 (%25.9)' si 61-70 yaş aralığında olduğu görüldü, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 1 (%3.3)' i 30-40 yaş aralığında, 7 (%23.3)' si 41-50 yaş aralığında, 15 (%50)' i 51-60 yaş aralığında, 7 (%23.3)' si 61-70 yaş aralığındaydı, HbA1c %14 üzerinde olan 9 hastadan 1 (%11.1)' i 30-40 yaş aralığında, 2 (%22.2)' si 41-50 yaş aralığında, 4 (%44.4)' ü 51-60 yaş aralığında, 1 (%11.1)' i 61-70 yaş aralığında, 1 (%11)' i 71 yaş ve üzerinde saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber tüm HbA1c gruplarında hastaların %50 den fazlası 50 yaş üzerinde idi.

HbA1c ye göre cinsiyet dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 24 (%70.6)' ü kadın, 10 (%29.4)' u erkek idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 20 (%74.1)' si kadın, 7 (%25.9)' si erkek , HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 25 (%83.3)' i kadın, 5 (%16.7)' i erkek iken HbA1c %14 üzerinde olan 9 hastadan 6 (%66.7)' sı kadın, 3 (%33.3)' ü erkek idi.

HbA1c ye göre eğitim durumunun dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 13 (%38.2)' ü okur yazar değildi, 14 (%41.2)' ü ilkokul, 5 (%14.7)' i ortaokul, 1 (%2.9)' i lise, 1 (%2.9)' i üniversite mezunu idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 13 (%48.1)' ü okur yazar değildi, 11 (%40.7)' i ilkokul, 2 (%7.4)' si lise, 1

(%3.7)' i üniversite mezunu olduğu görüldü, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 6 (%20)' sı okur yazar değildi, 19 (%63.3)' u ilkokul, 3 (%10)' u ortaokul, 1 (%3.3)' i lise, 1 (%3.3)' i üniversite mezunuyken, HbA1c %14 üzerinde olan 9 hastadan 3 (%33.3)' ü okur yazar değildi, 5 (%55.6)' i ilkokul, 1 (%11.1)' i lise mezunu idi.

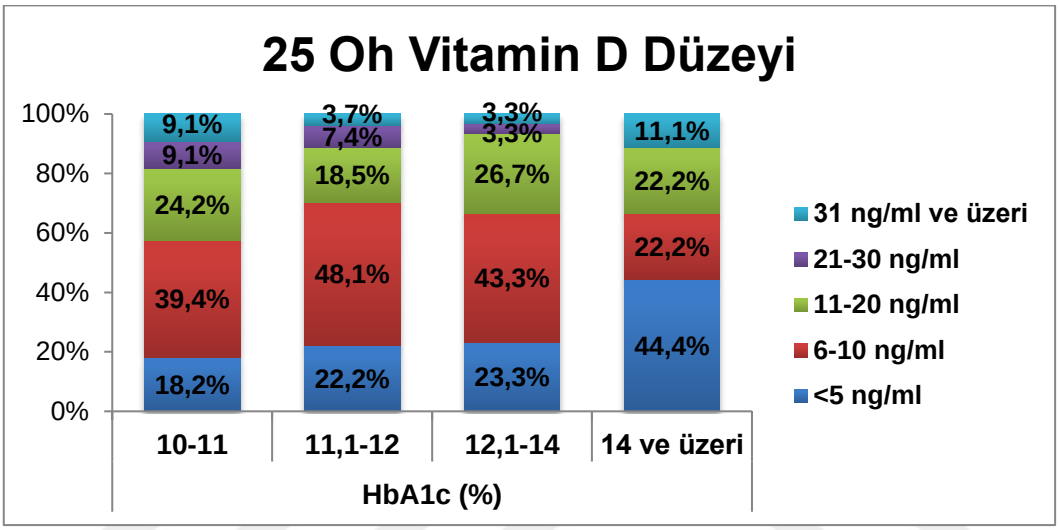
HbA1c ye göre vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 2 (%5.9)' sinin VKİ 18.5-24.9 kg/m^2 aralığında, 9 (%26.5)' unun VKİ 25-29.9 kg/m^2 aralığında, 19 (%55.9)' unun VKİ 30-39.9 kg/m^2 aralığında, 4 (%11.8)' ünün VKİ 40 kg/m^2 ve üzerinde saptandı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 3 (%11.1)' inin VKİ 18.5-24.9 kg/m^2 aralığında, 8 (%29.6)' inin VKİ 25-29.9 kg/m^2 aralığında, 14 (%51.9)' ünün VKİ 30-39.9 kg/m^2 aralığında, 2 (%7.4)' sinin VKİ 40 kg/m^2 ve üzerinde idi, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 6 (%20)' sının VKİ 18.5-24.9 kg/m^2 aralığında, 8 (%26.7)' inin VKİ 25-29.9 kg/m^2 aralığında, 13 (%43.3)' ünün VKİ 30-39.9 kg/m^2 aralığında, 3 (%10)' ünün VKİ 40 kg/m^2 ve üzerindeyken, HbA1c %14 üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ünün VKİ 18.5-24.9 kg/m^2 aralığında, 3 (%33.3)' ünün VKİ 25-29.9 kg/m^2 aralığında, 1 (%11.1)' inin VKİ 30-39.9 kg/m^2 aralığında, 1 (%11.1)' inin VKİ 40 kg/m^2 ve üzerinde olduğu görüldü (Şekil 23).



Şekil 23. HbA1c ye göre vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımı

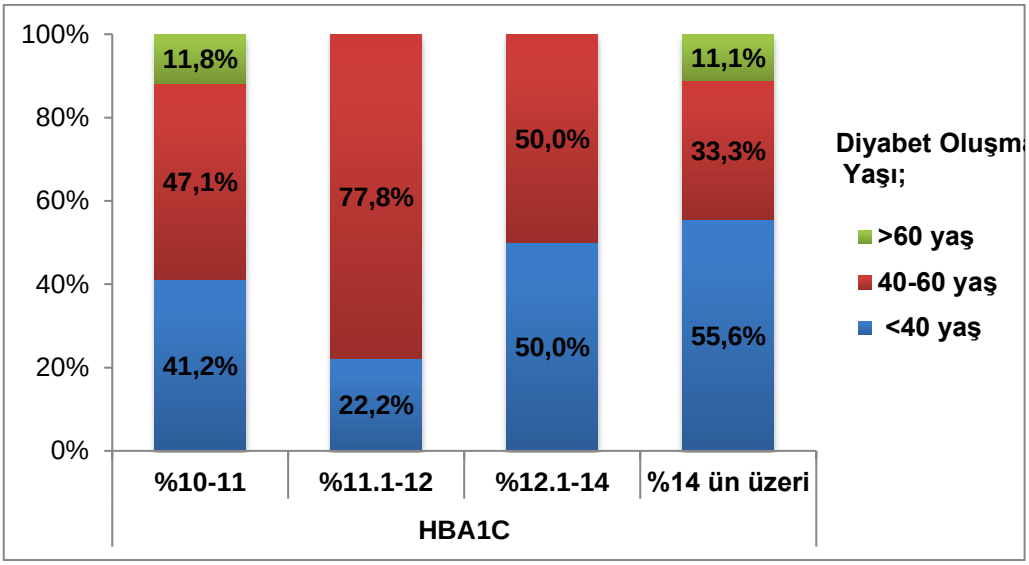
HbA1c ye göre vitamin D düzeyi dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 6 (%18.2)' sının D vitamin düzeyi <5 ng/ml, 13 (%39.4)' ünün 6-10 ng/ml aralığında, 8 (%24.2)' inin 11-20 ng/ml aralığında, 3 (%9.1)' ünün 21-30 ng/ml aralığında, 3 (%9.1)' inin 31 ng/ml ve üzerinde idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 6 (%22.2)' sının D vitamini düzeyi < 5 ng/ml, 13 (%48.1)' ünün 6-10 ng/ml aralığında, 5 (%18.5)' inin 11-20 ng/ml aralığında, 2 (%7.4)' sinin 21-30 ng/ml

aralığında, 1 (%3.7)' inin 31 ng/ml ve üzerinde saptandı, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 7 (%23.3)' sinin D vitamini düzeyi <5 ng/ml, 13 (%43.3)' ünün 6-10 ng/ml aralığında, 8 (%26.7)' sinin 11-20 ng/ml aralığında, 1 (%3.3)' inin 21-30 ng/ml aralığında, 1 (%3.3)' inin 30 ng/ml ve üzerinde idi, HbA1c 14 üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ünün D vitamini düzeyi <5 ng/ml, 2 (%22.2)' sinin 6-10 ng/ml aralığında, 2 (%22.2)' sinin 11-20 ng/ml aralığında, 1 (%11.1)' inin 30 ng/ml ve üzerinde olduğu görüldü (Şekil 24).



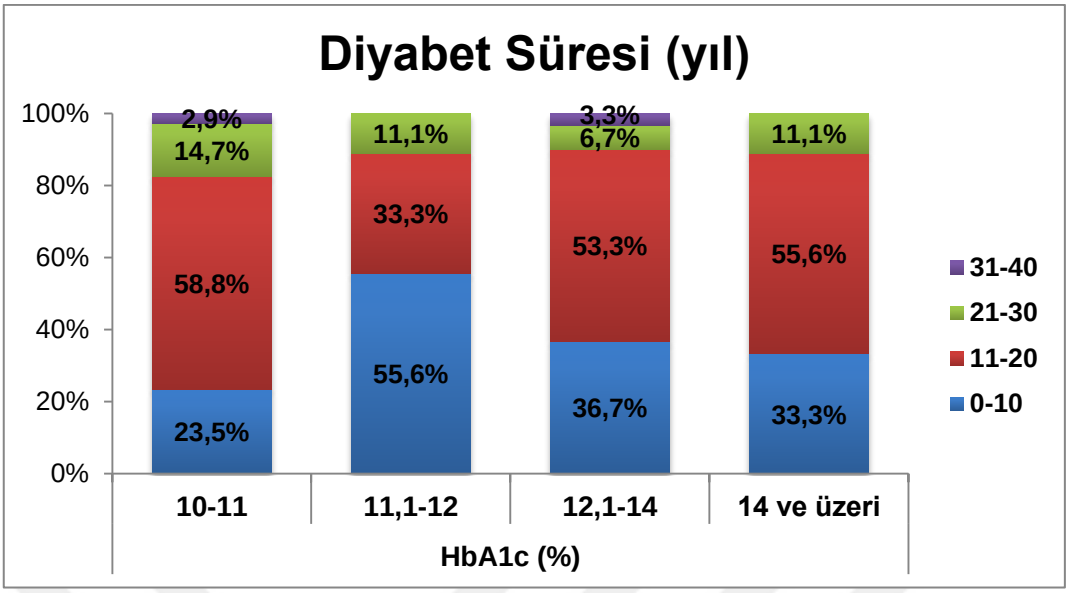
Şekil 24. HbA1c ye göre vitamin D düzeyi dağılımı

HbA1c ye göre diyabet oluşma yaşının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 14 (%41.2)' ünün diyabet oluşma yaşı <40 yaş, 16 (%47.1)' ünün 40-60 yaş aralığında, 4 (%11.8)' ünün >60 yaş idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 6 (%22.2)' sının diyabet oluşma yaşı <40 yaş, 21 (%77.8)' inin 40-60 yaş aralığındayken, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 15 (% 50)' inin diyabet oluşma yaşı <40 yaş, 15 (%50)' inin 40-60 yaş aralığında idi, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 5 (%55.6)' inin diyabet oluşma yaşı <40 yaş, 3 (%33.3)' ünün 40-60 yaş aralığında, 1 (%11.1)' inin >60 yaş idi. HbA1c %11.1-12 olan hasta grubunda diyabet oluşma yaşı 40-60 yaş hasta, HbA1c >%14 olan hasta grubunda <40 yaş hasta oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.020) (Şekil 25).



Şekil 25. HbA1c ye göre diyabet oluşma yaşının dağılımı

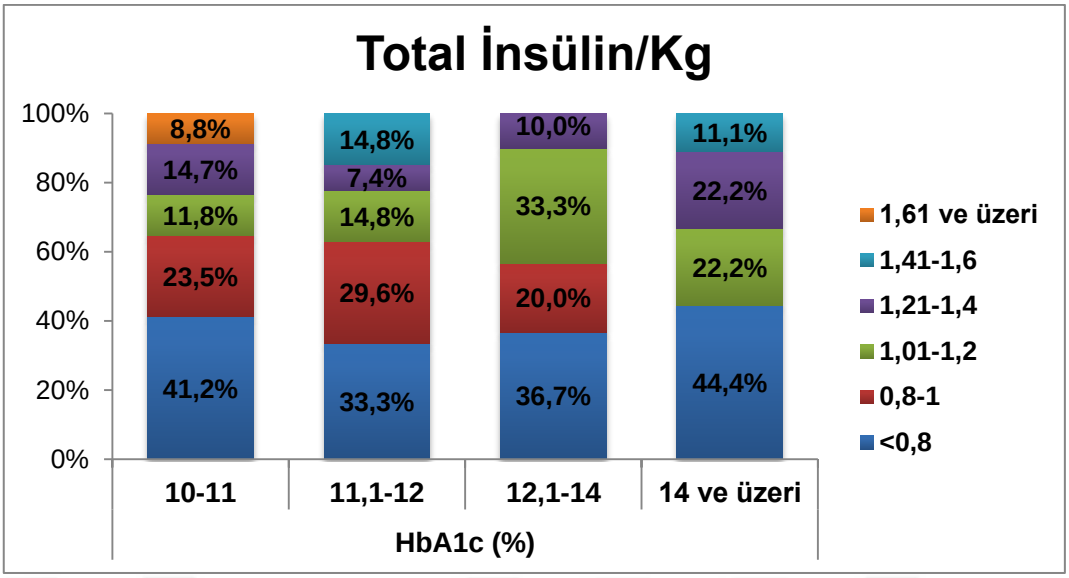
HbA1c ye göre diyabet süresinin dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 8 (%23.5)' inin diyabet süresi <10 yıl, 20 (%58.8)' sinin 11-20 yıl arası, 5 (%14.7)' inin 21-30 yıl arası, 1 (%2.9)' inin 31-40 yıl arasındayken, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan diyabet süresi <10 yıl, 9 (%33.3)' unun 11-20 yıl arası, 3 (%11.1)' ünün 21-30 yıl arasında idi, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 11 (%36.7)' inin diyabet süresi <10 yıl, 16 (%53.3)' sının 11-20 yıl arası, 2 (%6.7)' sinin 21-30 yıl arası, 1 (%3.3)' inin 31-40 yıl arasında saptanırken, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 3 (%33.3)' ünün diyabet süresi <10 yıl, 5 (%55.6)' inin 11-20 yıl arası, 1 (%11.1)' inin 21-30 yıl arasında saptandı (Şekil 26). Hastalarımızdan HbA1c 10-11 aralığında olan 34 hastadan 8 (%23.5)' inin diyabet süresi 0-10 yıl iken, 26 (%76.5)' sının 10 yıldan daha uzun diyabet süresi mevcut idi, HbA1c <%11 olan 66 hastamızın 29 (%43.9)' unun diyabet süresi 0-10 yıl, 37 (%56.1)' sinin diyabet süresi on yılda daha uzunken, HbA1c düzeyi >%11 olan grubun diyabet süresi 10 yıl ve altında olan hasta oranı, HbA1c %10-11 aralığında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.045).



Şekil 26. HbA1c ye göre diyabet süresinin dağılımı

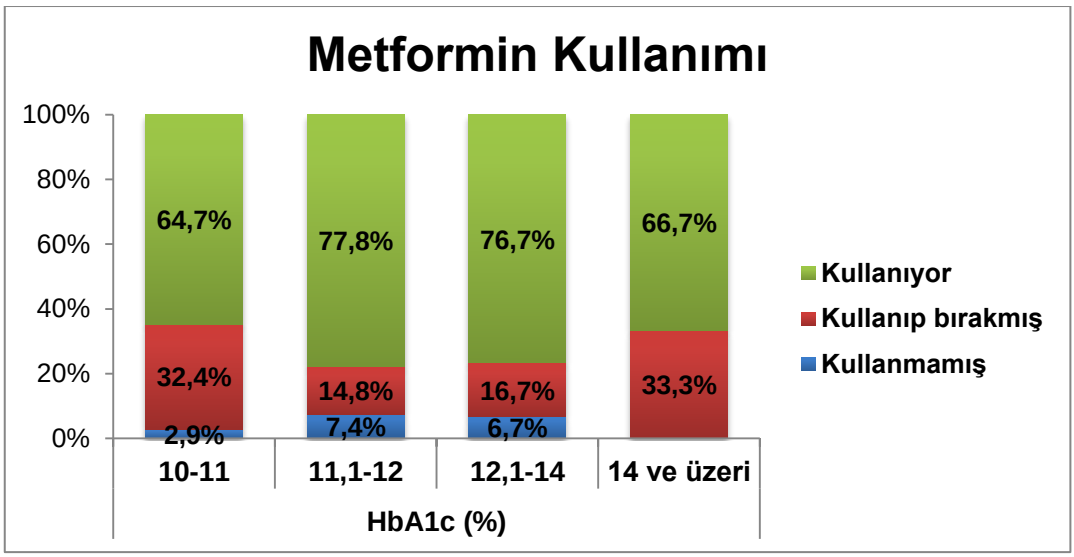
HbA1c ye göre diyabet eğitim durumu; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan1 (%2.9)' inin diyabet eğitimi yoktu, 33 (%97.1)' ünün vardı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastanın hepsinin diyabet eğitimi vardı, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 1 (%3.3)' inin diyabet eğitimi yokken, 29 (%96.7)' unun diyabet eğitimi mevcuttu, HbA1c %14 üzerinde olan 9 hastanın hepsinin diyabet eğitimi olduğu görüldü.

HbA1c ye göre kilogram başına kullanılan total insülin dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 14 (%41.2)' ünde total insülin/kg oranı <0.8 ünite/kg, 8 (%23.5)' i 0.8-1 ünite/kg, 4 (%11.8)' ü 1.01-1.2 ünite/kg, 5 (%14.7)' i 1.21-1.4 ünite/kg, 3 (%8.8)' ü 1.61 ünite ve üzerinde insülin kullanıyorken, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 9 (%33.3)' u <0.8 ünite/kg, 8 (%29.6)' i 0.8-1 ünite/kg, 4 (%14.8)' ü 1.01-1.1 ünite/kg, 2 (%7.4)' si 1.21-1.4 ünite/kg, 4 (%14.8)' ü 1.41-1.6 ünite/kg aralığında insülin kullanıyordu, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 11 (%36.7)' i <0.8 ünite/kg, 6 (%20)' sı 0.8-1 ünite/kg, 10 (%33.3)'u 1.01-1.2 ünite/kg, 3 (%10)' ü 1.21-1.4 ünite/kg aralığında insülin kullanıyordu, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ü <0.8 ünite/kg, 2 (%22.2)' si 1.01-1.2 ünite/kg, 2 (%22.2)' si 1.21-1.4 ünite/kg, 1(%11.1)' i 1.41-1.6 ünite/kg aralığında insülin kullandığı görüldü (Şekil 27).



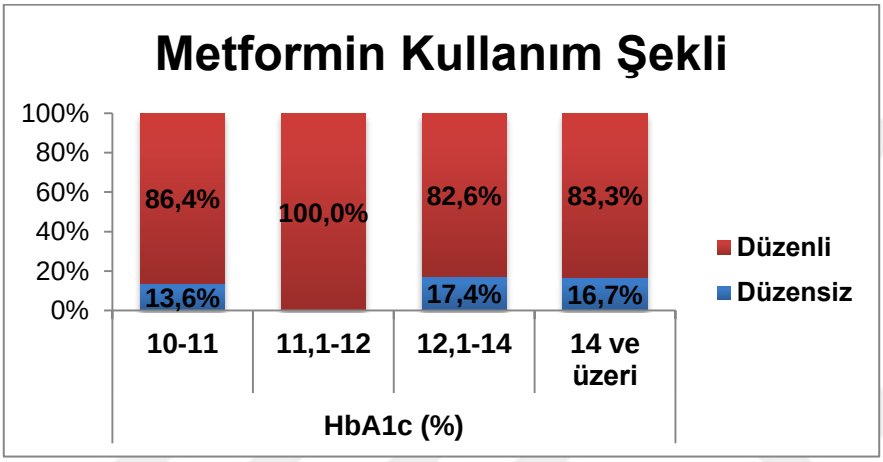
Şekil 27. HbA1c ye göre kilogram başına kullanılan total insülin dağılımı

HbA1c ye göre insüline ek olarak metformin kullanım dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 1 (%2.9)' i hiç metformin kullanmamış, 11 (%32.4)' i metformin kullanıp bırakmış, 22 (%64.7)' si metformin kullanıyordu, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 2 (%7.4)' sinin metformin hiç kullanmamış, 4 (%14.8)' ünün metformin kullanıp bırakmış, 21 (%77.8)' inin metformin kullanıyor olduğu görüldü. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 2 (%6.7)' si metformin hiç kullanmamış, 5 (%16.7)' i metformin kullanıp bırakmış, 23 (%76.7)' ü metformin kullanıyordu, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 3 (%33.3)' ü metformin kullanıp bırakmış, 6 (%66.7)'sı metformin kullanıyordu (Şekil 28).



Şekil 28. HbA1c ye göre insüline ek olarak metformin kullanım dağılımı

HbA1c ye göre metformin kullanım şeklinin dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olup metformin kullanan 22 hastadan 3 (%13.6)' ü düzensiz kullanırken, 19 (%86.4)' u metformini düzenli kullandığını ifade etti, HbA1c %11.1-12 aralığında olup metformin kullanmakta olan 21 hastanın hepsi metformini düzenli kullandığını ifade etti, HbA1c %12.1-14 aralığında olup metformin kullanan 23 hastadan 4 (%17.4)' ü metformin düzensiz kullanken, 19 (%82.6)' u metformini düzenli kullandığını ifade etti, HbA1c %14 ün üzerinde olan 6 hastadan 1 (%16.7)' i metformini düzensiz kullanırken, 5 (%83.3)' i metformini düzenli kullandığını ifade etti (Şekil 29).

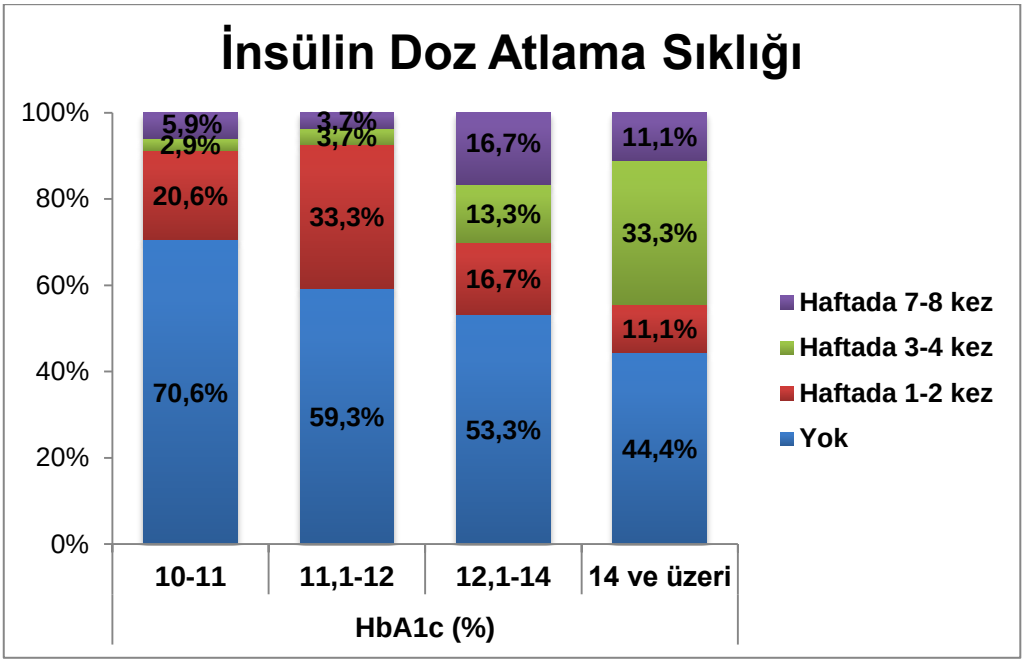


Şekil 29. HbA1c ye göre metformin kullanım şeklinin dağılımı

HbA1c ye göre insüline ilaveten metformin dışında ek oral antidiyabetik kullanımının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 21 (%61.8)' i ek oral antidiyabetik kullanmıyorken, 13 (%38.2)' ü kullandığını ifade etti, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 19 (%70.4)' u ek oral antidiyabetik kullanmıyorken, 8 (%29.6)' i kullandığını belirtti. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 23 (%76.7)' ü ek oral antidiyabetik kullanmıyorken, 7 (%23.3)' si kullandığını ifade etti, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 6 (%66.7)' sı ek oral antidiyabetik kullanmıyorken, 3 (%33.3)' ü kullandığını söyledi.

HbA1c ye insülin doz atlama sıklığının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 24 (%70.6)' ü insülin dozu atlamıyor, 7 (%20.6)' si haftada 1-2 kez insülin dozunu atlıyor, 1 (%2.9)' i haftada 3-4 kez insülin dozunu atlıyor, 2 (%5.9)' si haftada 5-7 kez insülin dozunu atlıyordu, HbA1c %11.1-12 olan 27 hastadan 16 (%59.3)' sı insülin dozu atlamıyor, 9 (%33.3)' u haftada 1-2 kez insülin dozu atlıyor, 1 (%3.7)' i haftada 3-4 kez insülin dozu atlıyor, 1 (%3.7)' i haftada 5-7 kez insülin dozunu

atlıyordu, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 16 (%53.3)' sı insülin dozu atlamıyor, 5 (%16.7)' i haftada 1-2 kez insülin dozunu atlıyor, 4 (%13.3)' ü haftada 3-4 kez insülin dozunu atlıyor, 5 (%16.7)' i haftada 5-7 kez insülin dozunu atlıyordu. HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ü insülin dozunu atlamıyor, 1 (%11.1)' i haftada 1-2 kez insülin dozunu atlıyor, 3 (%33.3)' ü haftada 3-4 kez insülin dozunu atlıyor, 1 (%11.1)' i haftada 5-7 kez insülin dozunu atlıyordu (Şekil 30).



Şekil 30. HbA1c ye insülin doz atlama sıklığının dağılımı

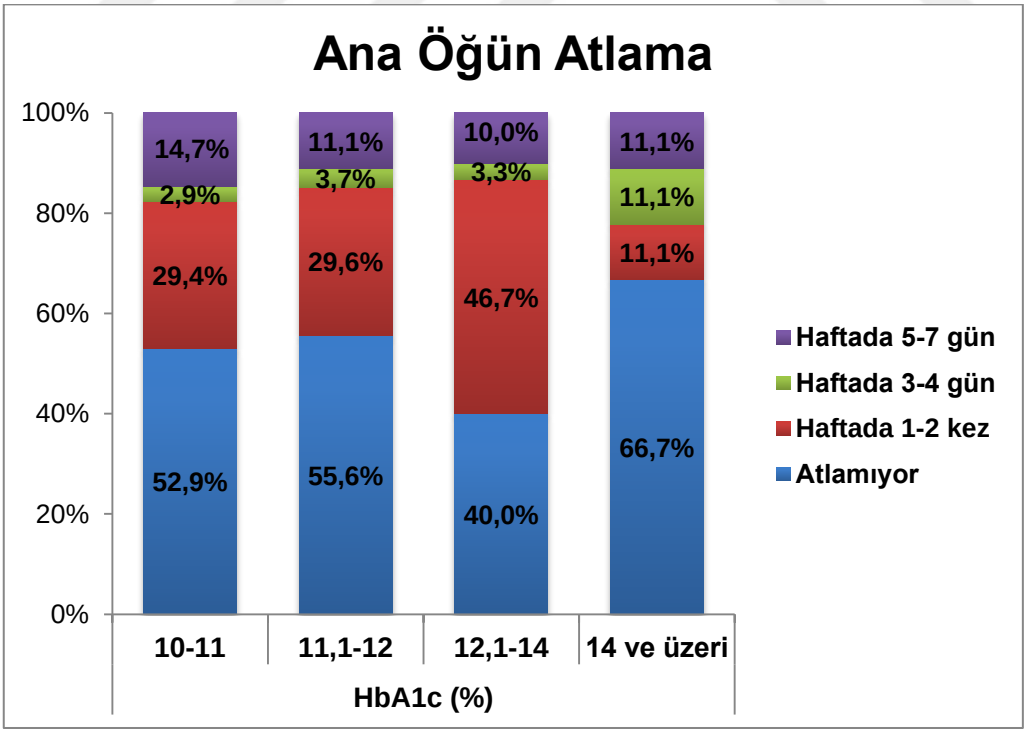
HbA1c ye göre insülini bizzat hastanın kendisinin ya da bir yakınının yapma durumunun dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 26 (%76.5)' sı insülini kendisi yapıyorken, 8 (%23.5)' inin bir yakını yapıyordu, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 23 (%85.2)' ü kendisi yaparken, 4 (%14.8)' ünün bir yakını yapıyordu, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 28 (%93.3)' i insülini kendisi yapıyorken, 2 (%6.7)' sinin bir yakını yapıyordu, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 8 (%88.9)' i insülini kendisi yapıyorken, 1 (%11.1)' inin bir yakını yapıyordu.

HbA1c ye göre günde 3 ana öğün alan hasta sayısının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 3 (%8.8)' ü günlük 3 ana öğün almıyorken, 31 (%91.2)' i günlük 3 ana öğün alıyordu, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 4 (%14.8)' ü günlük 3 ana öğün almadığını belirtirken, 23 (%85.2)' ü günlük 3 ana öğün aldığını belirtti. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 5 (%16.7)' i günlük 3 ana öğün

almıyorken, 25 (%83.3)' i günlük 3 ana öğün alıyordu, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastanın hepsi günlük 3 ana öğün alıyordu.

HbA1c ye göre ara öğün alma durumunun dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 12 (%35.3)' si ara öğün almıyorken, 22 (%64.7)' si ara öğün alıyordu, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 9 (%33.3)' u ara öğün almıyorken, 18 (%66.7)' i ara öğün alıyordu. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 11 (%36.7)' i ara öğün almıyorken, 19 (%63.3)' u ara öğün alıyordu, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 1 (%11.1)' i ara öğün almıyorken, 8 (%88.9)' i ara öğün alıyordu.

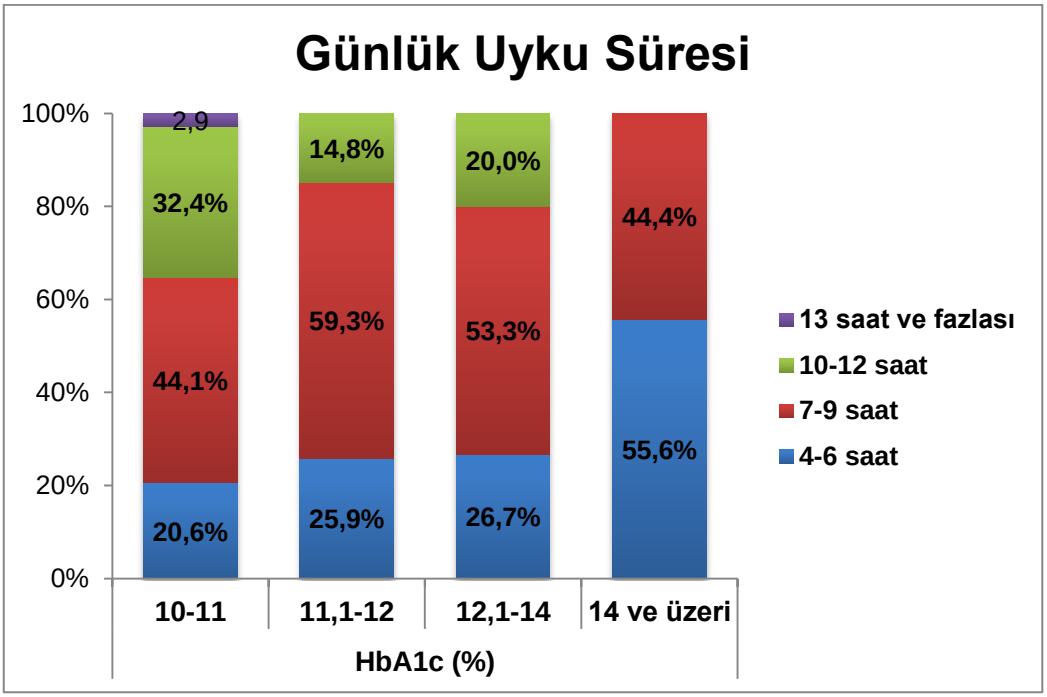
HbA1c ye göre haftalık ana öğün atlama sıklığının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 18 (%52.9)' i ana öğün atlamıyorken, 10 (%29.4)' u haftada 1-2 kez, 1 (%2.9)' i haftada 3-4 kez, 5 (%14.7)' i haftada 5-7 kez ana öğün atladığını ifade etti, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 15 (%55.5)' i ana öğün atlamadığını belirtirken, 8 (%29.6)' i haftada 1-2 kez, 1 (%3.7)' i haftada 3-4 kez, 3 (%11.1)' ü haftada 5-7 kez ana öğün atladığını belirtti, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 12 (%40)' si ana öğün atlamıyor, 14 (%46.7)' ü haftada 1-2 kez, 1 (%3.3)' i haftada 3-4 kez, 3 (%10)' ü haftada 5-7 kez ana öğün atladığını ifade etti (Şekil 31).



Şekil 31. HbA1c ye göre haftalık ana öğün atlama sıklığının dağılımı

HbA1c ye göre düzensiz yemek yeme alışkanlığının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 12 (%35.3)' si düzensiz yemek yemediğini ifade ederken, 22 (%64.7)' si düzensiz yemek yediğini ifade etti, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 9 (%33.3)' u düzensiz yemek yeme alışkanlığının olmadığı ifade ederken, 18 (%66.7)' i düzensiz yemek yediğini belirtti, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 10 (%33.3)' u düzensiz yemek yeme alışkanlığı yokken, 20 (%66.7)' si düzensiz yemek yediğini ifade etti, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 5 (%55.5)' i düzensiz yemek yeme alışkanlığının olmadığı ifade ederken, 4 (%44.4)' ü düzensiz yemek yediğini ifade etti.

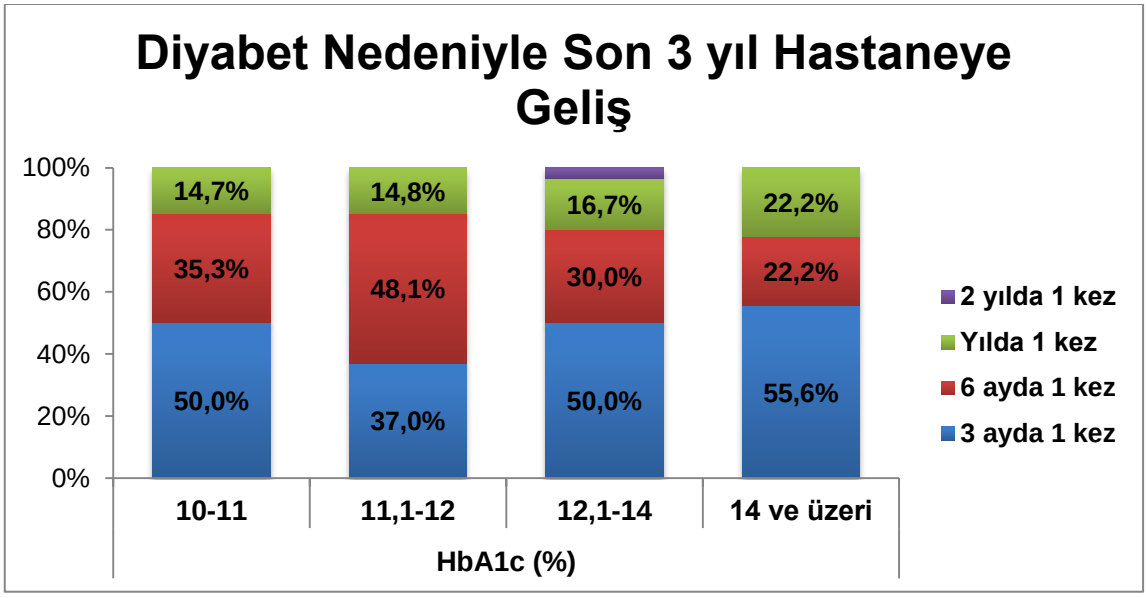
HbA1c ye göre günlük uyku süresinin dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 7 (%20.6)' si günlük 4-6 saat, 15 (%44.1)' i günlük 7-9 saat, 11 (%32.4)' i günlük 10-12 saat, 1 (%2.9)' i günlük 13 saat ve üzerinde uyuduğunu söylerken, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 7 (%25.9)' si günlük 4-6 saat, 16 (%59.3)' sı günlük 7-9 saat, 4 (%14.8)' ü günlük 10-12 saat uyuduğunu ifade etti. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 8 (%26.7)' i günlük 4-6 saat, 16 (%53.3)' sı günlük 7-9 saat, 6 (%20)' sı günlük 10-12 saat uyuduğunu belirtirken, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 5 (%55.6)' i günlük 4-6 saat, 4 (%44.4)' ü günlük 7-9 saat uyuduğunu ifade etti (Şekil 32).



Şekil 32. HbA1c ye göre günlük uyku süresinin dağılımı

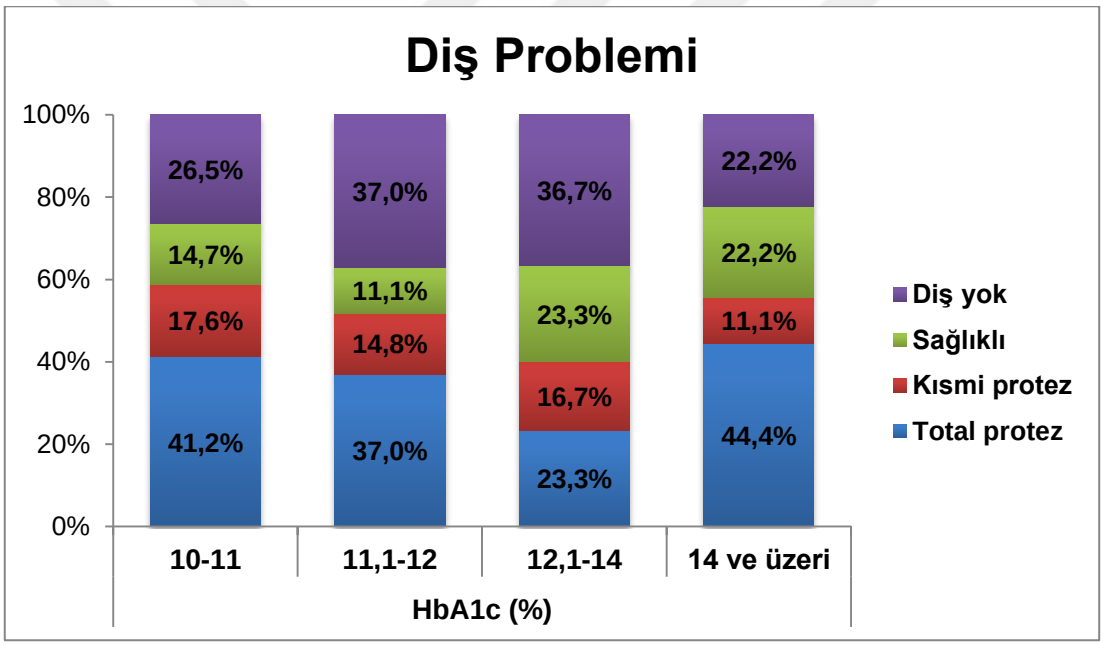
HbA1c ye göre hastaların kahvaltı saatleri değerlendirildiğinde; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 2 (%5.9)' si 05:00-07:00 saatleri aralığında, 26 (%76.5)' sı 08:00-10:00 saatleri arasında, 6 (%17.6)' sı 11:00-13:00 saatleri aralığında kahvaltı yaptığını ifade etti, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 4 (%14.8)' ü 05:00-07:00 saatleri aralığında, 19 (%70.4)' u 08:00-10:00 saatleri aralığında, 4 (%14.8)' ü 11:00-13:00 saatleri aralığında kahvaltı yaptığını söyledi. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 3 (%10)' ü 05:00-07:00 saatleri aralığında, 20 (%66.7)' si 08:00-10:00 saatleri aralığında, 7 (%23.3)' si 11:00-13:00 saatleri aralığında kahvaltı yaptığını belirtti.

HbA1c ye göre hastaların son 3 yıldır hastaneye diyabet nedeniyle geliş sıklığının dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 17 (%50)' si 3 ayda bir kez, 12 (%35.3)' si 6 ayda bir kez, 5 (%14.7)' i yılda bir kez hastaneye diyabet nedeniyle başvurduğunu ifade etti. HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 10 (%37)' u 3 ayda bir kez, 13 (%48.1)' ü 6 ayda bir kez, 4 (%14.8)' ü yılda bir kez diyabet nedeniyle hastaneye başvurduğunu, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 15 (%50)' i 3 ayda bir kez, 9 (%30)' u 6 ayda bir kez, 5 (%16.7)' i yılda bir kez, 1 (%3.3)' i 2 yılda bir kez diyabet nedeniyle hastaneye başvurduğunu belirtti, HbA1c 14 ün üzerinde olan 9 hastadan 5 (%55.6)' i 3 ayda bir kez, 2 (%22.2)' si 6 ayda bir kez, 2 (%22.2)' si yılda bir kez diyabet nedeniyle hastaneye başvurduğunu ifade etti (Şekil 33).



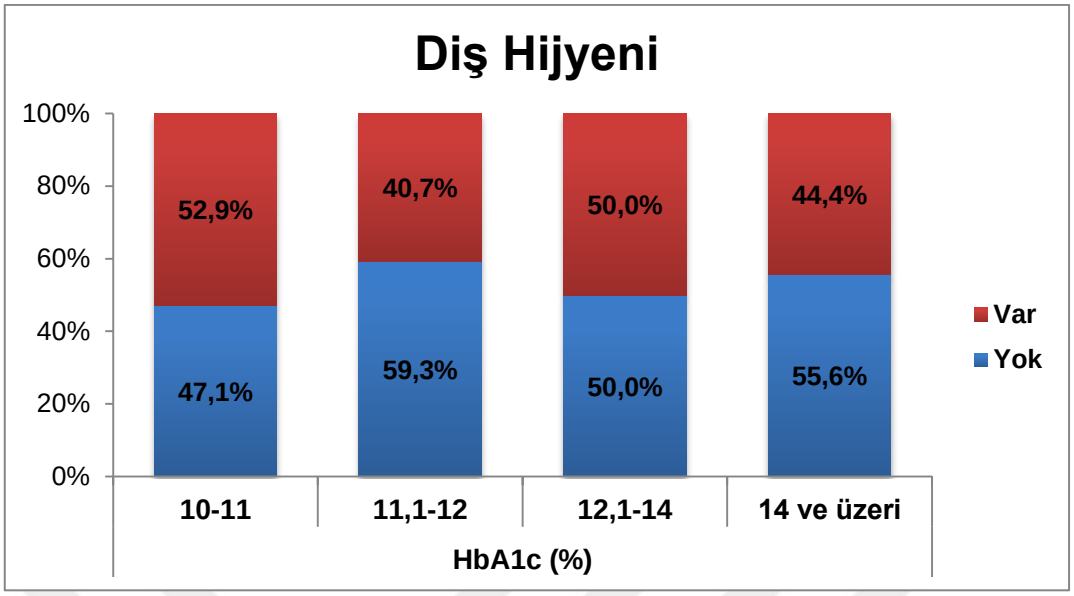
Şekil 33. HbA1c ye göre hastaların son 3 yıldır hastaneye diyabet nedeniyle geliş sıklığının dağılımı

HbA1c ye göre diş problemi olan hastaların dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 14 (%41.2)' ünde dişler total protez, 6 (%17.6)' sında dişler kısmi protez, 5 (%14.7)' inin dişleri sağlıklı, 9 (%26.5)' unun dişlerinin % 50 den fazlası eksik idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 10 (%37)' unda dişler total protez, 4 (%14.8)' ünde dişler kısmi protez, 3 (%11.1)' ünün dişleri sağlıklı, 10 (%37)'unun dişlerinin % 50 den fazlası eksik olduğu görüldü. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 7 (%23.3)' ünde dişleri total protez, 5 (% 16.7)' inde dişler kısmi protez, 7 (%23.3)' sinin dişleri sağlıklı, 11(%36.5)' inde dişlerinin % 50 den fazlası eksikken, HbA1c %14' ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ünde dişler total protez, 1 (%11.1)' inde dişler kısmi protez, 2 (%22.2)' sinde dişler sağlıklı, 2 (%22.2)' sinde dişlerin % 50 den fazlası eksik idi (Şekil 34).



Şekil 34. HbA1c ye göre diş problemi olan hastaların dağılımı

HbA1c ye göre diş hijyeni değerlendirilen hastalardan HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 16 (%47.1)' sında diş hijyeni yoktu, 18 (%52.9)' inde diş hijyeni vardı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 16 (%59.3)' sında diş hijyeni yoktu, 11 (%40.7)' inde diş hijyeni vardı. HbA1c 12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 15 (%50)' inde diş hijyeni yokken, 15 (%15)' inde diş hijyeni olduğu görüldü, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 5 (%55.6)' inde diş hijyeni yoktu, 4 (%44.4)' ünde diş hijyeni vardı (Şekil 35).



Şekil 35. HbA1c ye göre diş hijyeni durumu

HbA1c ye göre ortopetik diz problemi olan hastaların dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastanın yarısında ortopedik diz problemi yokken, yarısında ortopedik diz problemi vardı. HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 13 (%48.1)' ünde ortopedik diz problemi olmadığı öğrenilirken, 14 (%51.9)' ünde ortopedik diz problemi mevcut idi, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 14 (%46.7)' ünde ortopedik diz problemi yokken, 16 (%53.3)' sında ortopedik diz problemi vardı. HbA1c % 14 ün üzerinde olan 9 hastadan 3 (%33.3)' ünde ortopedik diz problemi yokken, 6 (%66.7)' sında ortopedik diz problemi mevcut idi.

HbA1c ye göre hastaların günlük egzersiz durumu değerlendirildiğinde; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 21 (%61.8)' i egzersiz yapmıyor, 13 (%38.2)' ü günde yarım saat egzersiz yapıyordu, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 17 (%63)' si günlük egzersiz yapmıyorken, 9 (%33.3)' u günlük yarım saat, 1 (%3.7)' günlük bir saat egzersiz yapıyordu, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 23 (%76.7)' ü günlük egzersiz yapmıyor, 7 (%23.3)' si günlük yarım saat egzersiz yapmaktaydı, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 6 (%66.7)' sı egzersiz yapmıyorken, 3 (%33.3)' ü günlük yarım saat egzersiz yapıyordu.

Hastalarımızda retinopati varlığının HbA1c ye göre dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 16 (%47.1)' sında retinopati yoktu, 18 (%52.9)' unda vardı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 11 (%40.7)' inde retinopati yokken, 16 (%59.3)' ünde vardı, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 13 (%43.3)' ünde

retinopati yoktu, 17 (%56.7)' sinde vardı. HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ünde retinopati yoktu, 5 (%55.6)' inde vardı.

Hastalarımızda kardiyovasküler hastalık öyküsünün HbA1c ye göre dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 19 (%55.9)' unda KVH öyküsü yokken, 15 (%44.1)' inde vardı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 18 (% 66.7)' inde KVH öyküsü yoktu, 9 (%33.3)' unda vardı, HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 17 (%56.7)' sinde KVH öyküsü yokken, 13 (%43.3)' ünde vardı, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 8 (%88.1)' inde KVH öyküsü yokken, 1 (%11.1)' inde mevcuttu.

Diyabetik ayak tedavisi almış olma durumunun HbA1c ye göre dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 28 (%82.4)' i diyabetik ayak nedeniyle tedavi almamışken, 6 (% 16.7)' sı almıştı, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 19 (%70.4)' u diyabetik ayak nedeniyle tedavi almamış olduğunu söylerken, 8 (%29.6)' i almış olduğunu belirtti. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 23 (%76.7)' ü diyabetik ayak nedeniyle tedavi almamış iken, 7 (%23.3)' si almıştı, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ü diyabetik ayak nedeniyle tedavi almamış, 5 (%55.6)' i ise almıştı.

Nefropatinin HbA1c ye göre dağılımı; HbA1c %10-11 aralığında olan 34 hastadan 19 (%55.9)' unda nefropati saptanmadı, 15 (%44.1)' inde nefropati gelişmiş idi, HbA1c %11.1-12 aralığında olan 27 hastadan 13 (%48.1)' ünde nefropati saptanmazken, 14 (%51.9)' unda nefropati saptandı. HbA1c %12.1-14 aralığında olan 30 hastadan 16 (%53.3)' sında nefropati gelişmemişti, 14 (%46.7)' ünde nefropati gelişmişti, HbA1c %14 ün üzerinde olan 9 hastadan 4 (%44.4)' ünde nefropati gelişmemişken, 5 (%55.6)' inde nefropati gelişmiş idi.

6. TARTIŞMA

Diabetes mellitus; pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği veya insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur (1). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı epidemiye varan oranlarda hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (3). Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı görülmüştür (4).

Epidemiye varan oranlarda artışı ve ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonları ile günümüzün en büyük sağlık sorunlarından birisi haline gelen Tip 2 diabetes mellitus hastalarında, mikrovasküler komplikasyonlar ve Hb A1C arası lineer ilişki de göz önüne alındığında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hedef Hb A1C yi %7'nin altında tutmayı önermektedir (10). Ancak hedef Hb A1C düzeylerine, sınırlı sayıda hastada ulaşılabilmektedir. Günlük pratikte klavuzlara göre verilmesi gereken tüm antidiyabetiklere hatta tip 2 diyabet tedavisinde son basamak tedavi kabul edilen bazal bolus intensif insülin tedavisine rağmen etkin diyabet kontrolünün yine de sağlanamadığı görülmektedir. Nitekim kliniğimize başvuran tip 2 diyabetes mellitus hastalarımızı değerlendirdiğimizde intensif insülin tedavisi altında, bazen metformin ve diğer oral antidiyabetik ilaçlar ile desteklenmiş olmasına rağmen bazı hastalarımızın ardışık HbA1c değerlerinin % 10 ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Diyabet tedavisinde çok fazla sayıda alternatifimiz mevcut iken, hastalarımız diyabet eğitimi ve beslenme eğitimi almalarına rağmen, bir kısım hastamızda diyabet regülasyonunun bu denli kontrolsuz olmasının nedenlerini irdeledik. Çalışmamızda kontrol sağlanamayan hasta oranının yüksekliği diyabet süresi ile doğrudan ilişkilidir. HbA1c %10 ve üzerinde olan hastalarımızın % 63'ünün diyabet süresi 10 yıldan daha uzun iken, % 37' si 10 yıl

veya daha kısa diyabet süresine sahip idi. HbA1c 'ye göre değerlendirildiğinde HbA1c %11.1-12 aralığında olan grupta %44 hastamız diyabet süresi >10 yıl iken, HbA1c >%14 olunca bu oran %66.7 ' ye yükselmektedir. Hastalarımızda diyabet süresi uzadıkça glisemik kontrolün daha da kötüleştiğini gördük. Khattab ve ark. 917 tip 2 diyabetes mellitus hastasında yaptığı çalışmada uzun süreli diyabetin kötü glisemik kontrol ile anlamlı olarak korelasyon göstermekte olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (121). Huayanay ve ark. yaptığı çalışma da Khattab ve ark. yaptığı çalışmayı ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup diyabet süresi 10 yıldan uzun olması, diyabet süresi daha kısa olan gruba kıyasla daha kötü glisemik kontrol ile korelasyon gösterdiği görülmüştür ($p<0.05$) (122). Bu durumun altında yatan neden, uzun süre devam eden hipergliseminin pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozup, insülin rezistansını artırarak diyabet regülasyonunu daha da bozması olabilir. Tabii ki beslenme uyumunun ve rutin egzersizin sürdürülebilir olmaması da glisemik kontrolün bozulmasına şüphesiz katkıda bulunmaktadır.

Günümüzde diyabet oluşma yaşının giderek aşağıya doğru inmesi de glisemik kontrolü uzun vadede etkileyen faktörlerden biridir. Çalışmamızda hastalarımızın % 50 ' sinin ilk diyabet tanı alma yaşı <40 yaş idi, % 45' i ise 40-60 arasında ilk kez diyabet tanısı almıştı. HbA1c % 11-12.1 grubunda diyabet oluşma yaşı 40-60 yaş olan hasta oranı yüksek iken, HbA1c %14 üzerinde olan grupta 40 yaşından önce diyabet tanısı almış hasta oranı yüksekti ($p=0.02$). Hastalarımızın diyabet oluşma yaşı küçüldükçe diyabet regülasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olarak kötüleşmekte olduğunu gördük. Genç yaşta diyabet tanısı alan hastalarımızın hiperglisemiye daha uzun süre maruz kalması, gençlerin sağlık bakımına özen göstermemesi bu duruma zemin hazırlayan nedenlerden bazıları olabilir.

HbA1c % 10 ve üzerinde olan hastalarımızın % 75'i 50 yaş üzerindedir. Hastalarımızı HbA1c ye göre alt gruplara ayırdığımızda (%10-11, %11.1-12, %12.1-14, >%14) her alt grupta ortalama %70 hastamızın 50 yaş üzerinde olduğunu tespit ettik. Khattab ve ark. (121) tip 2 diyabet hastalarında yaptığı çalışmada hastaları yaşlarına göre <50 yaş, 50-59 yaş, 60 yaş ve üstü olacak şekilde üç gruba ayırmış ve 60 yaş ve üzeri grupta diyabet regülasyonunun daha kötü olduğunu tespit etmiştir. Buna karşılık McBrien K. ve ark. (123) yaptığı HbA1c %10 ve üzerinde olan Tip 1 veya Tip 2 DM tanılı 169 890 hastadan oluşan epidemiyolojik çalışmada 75 yaş ve üstü olan hasta

grubu ile kıyaslandığında 18-39 yaş aralığında olan genç hastalar ile kötü kontrollü diyabet arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu kuvvetli korelasyon genç hasta grubunda tip 1 DM hastasının, tip 2 DM hastasından daha fazla olması ile ve genç hasta gruplarında tedavi uyumunun ve sağlık bakımının daha düşük olması ile açıklanabilir. Yine McBrien ve ark. yaptığı çalışmayı destekleyen bir çalışma da Polonsky W. ve Henry R. (124) yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda genç yaşta ki hastalarda yeterli glisemik kontrol (HbA1c <%7) sağlanma oranlarının, ileri yaş ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüş ve bu durum genç yaşta ki bireylerde tedavi uyumunun kötü olmasına bağlanmıştır. Bu iki çalışmadan ayrı olarak EL-Kebbi I. ve ark. (125), Nichols G., Hillier T. A. ve ark (126) ve Rothenbacher D. ve ark. (127) yaptıkları çeşitli çalışmalar da daha genç olan hastaların glisemik kontrolünün daha kötü olduğu sonucunu desteklemektedir. Yapılan bir çok çalışmanın aksine bizim çalışmamız, Khattab M. ve ark. yaptığı çalışma verileri ile korelasyon gösterecek şekilde sonuçlanmıştır. İntensif insülin kullanan hastalarda yaptımız çalışmamızda ileri yaş grubunda diyabet regülasyonunun kötü olmasının en önemli nedenlerinden biri insülin enjeksiyonuna uyum gösterememe olarak belirtilebilir. Zira çalışmamızda insülin doz atlama sıklığı %40 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Buna ek olarak hastalarımızın %85' i kendi insülinini kendisi yaparken %15 hastamızın insülin enjeksiyonları ise bir yakını tarafından yapılmakta idi. Bu bilgiler ışığında doğru enjeksiyon yapılıp yapılamadığı objektif olarak değerlendirilememektir ve ileri yaş ile bereber insülin enjeksiyonuna uyumun azalmakta olduğu öngörülmektedir. İleri yaşta diyabet regülasyonunun bozuk olmasının altında yatabilecek bir başka neden diş problemlerinin varlığı ve diş hijyeninin bozuk olması olabilir. Ülkemizde maalesef diş sağlığı oldukça kötü durumdadır.Çalışmamızda sadece %17 hastamızın dişleri sağlıklı iken %83 hastamızın çok çeşitli diş problemleri vardı. Bunlardan %51 hastamızın diş protezi mevcut idi, %32 hastamızın ise dişlerinin tamamen olmadığı görüldü. Bu durumda diyabetiklerin çiğneme fonksiyonları olmadığından veya azaldığından dolayı sulu besinlere yönelerek katı gıdalardan uzaklaşmaları glisemik kontrolü oldukça bozmaktadır. Ayrıca tarafımızca yapılan değerlendirmede hastalarımızın %52' sinde diş hijyeninin kötü olduğu da görülmüştür. Diş problemleri yaş ile beraber artış göstermekte olup ileri yaşta diyabet regülasyonunun daha da bozulmasına katkı sağlayan nedenlerden biri oduğu gözükmektedir.

Diyabet kontrolünde önemli bir tedavi yaklaşımı olan düzenli egzersiz alışkanlığı çalışma grubumuzdaki hastalar için neredeyse yok denecek kadar az bulunmuştur. Hastalarımızın %67 ' sinin düzenli bir egzersiz yapmadığı ve sadece ev içi ile sınırlı hareket yaptıkları tespit edilmiştir. Yine hastalarımızın %53'ünde yürümesini zorlaştıran/ yürümesine engel olan ortopedik diz problemi mevcut idi. Khattab M. ve ark (121) yaptığı çalışmada da fiziksel aktivite yapmayan hastaların glisemik kontrolünün daha kötü olduğunu destekler niteliktedir. Egzersiz sıklığının ileri yaşta azalması ve ortopedik diz problemlerinin yaşla birlikte artış göstermesi, ileri yaşta glisemik kontrolün kötüleşmesinin altında yatan nedenlerden olabilir. Tüm bu nedenler ile glisemik kontrol bozukluğu egzersiz alışkanlığının olmaması ile de açıklanabilir bir sonuç olarak öngörülebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın %75 ' i kadın, %25' i erkek idi. HbA1c alt gruplarında cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak kötü kontrollü Tip 2 DM hastalarından oluşan populasyonumuzda kadın cinsiyetin erkeklere kıyasla üç kat kadar fazla olduğunu gördük. Oğuz ve arkadaşlarının Türkiye de 44 ayrı merkezde takip edilen % 93.9' u Tip 2 DM hastalarından oluşan 2358 hastalık çalışmada, cinsiyetin diyabet regülasyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür (128). McBrien K. A. ve ark (123) yaptığı çalışmada HbA1c >%10 olan hastalar ile %7-8 aralığında olan hastalar kıyaslandığında, >%10 olan grupta erkek hasta oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş, erkek cinsiyetin kötü glisemik kontrol ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde Umman topluluğunda yapılan bir çalışmada ise kadın cinsiyetinde glisemik kontrolün daha iyi olduğu gösterilmiştir (129). Bunlara karşılık bizim çalışmamızı destekler nitelikte, Libyalıların yaptıkları 523 Tip 2 DM tanılı hastadan oluşan çalışmada HbA1c % 7 ve üzerinde olan hasta grubu ile HbA1c<%7 olan hasta grupları kıyasladığında, HbA1c % 7 ve üstünde olan grupta kadın cinsiyetinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunduğu tespit edilmiştir (130). Aynı toplumda Ashur ST. ve ark. (130) yaptıkları çalışmada kadınların tedavi uyumunun daha iyi olduğu gösterilmiş. Ancak Beshyah SA. ve arkadaşlarının Libyalılarda yaptıkları çalışmadan obezite ve beden kitle indeksinde artış kadın cisiyetinde daha fazla olduğu gösterilmiştir (132). 2012 de Elke Raum ve arkadaşlarının Tip 2 DM hastalarında yapılan tedavi uyumsuzluğu ve kötü glisemik kontrolün değerlendirildiği çalışmada, artmış BMI ve obezite ile kötü glisemik kontrol arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (133). Tüm bu veriler ışığında kadınların

tedavi uyumlarının daha iyi olmasına karşılık, beden kitle indeksinin ve obezite oranlarının erkeklere kıyasla daha yüksek olması nedeniyle kötü glisemik kontrolün kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (130). Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın tüm toplumu yansıtan homojen bir hasta grubu olmaması, hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle, cinsiyet dağılımı daha dengeli olan, daha büyük bir hasta grubunda bu konunun tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Yaptığımız çalışmada diyabetik kontrolü ile eğitim durumları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hastalarımızın % 35' i okur yazar değil, % 49' u ilkokul, % 8' i ortaokul, % 5' i lise, % 3' ü üniversite mezunu idi. Görüldüğü gibi hastalarımızın %84'ü okur yazar değil veya ilk okul düzeyinde eğitimleri olduğundan düşük eğitim düzeyinin glisemik kontrol bozukluğu ile ilişkili olduğu söylenebilir. Polonsky W. ve ark. (124) nın yaptığı çalışmada düşük eğitim düzeyinin, tedavi uyumunun kötü olmasına katkı sağlayan önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiş ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir. Ancak Sinorita H. ve ark. (134) yaptıkları 88 katılımcıdan oluşan tip 2 DM hastalarında diyet uyumunun ve eğitim düzeyinin glisemik kontrol üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, diyet uyumunun glisemik kontrol üzerine istatistiksel olarak anlamlı olarak etkili olduğunu tespit etmişler ancak, eğitim düzeyi ile glisemik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar. Sinorita H. ve ark. larının yaptıkları çalışma bizim çalışmamızı destekler niteliktedir ancak her iki çalışmada tek merkezli ve küçük bir hasta grubunda yapılmış çalışmalar olup diyabet regülasyonuna etki eden diğer sosyodemografik faktörler yönünden heterojenite göstermektedir. Bu nedenle bu konunun çok merkezli, toplumun tamamını daha doğru yansıtacak homojen gruplarda, daha çok hasta sayısı ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Diyabetik bakımda ve diyabetik kontrolün sağlanmasında diyabet eğitimi çok önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmaya katılan hastalarımızın % 98' i diyabet eğitimi ve beslenme eğitimi almalarına rağmen hastalarımızın % 88' i günlük üç ana öğün aldığını ifade ederken, sadece % 67' si ara öğün aldığı belirtti. % 49 hastamız haftada en az 2 kez olmak üzere öğün atladığını ifade etti. Hastalarımızın % 64'ünde düzensiz yemek yeme alışkanlığı mevcut idi. Diyabet eğitimi verilmesine rağmen düzensiz yeme alışkanlığı düşündürücüdür. Diyet uyumu ile HbA1c alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ancak çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımızın HbA1c % 10 ve üzerinde olduğu için kötü kontrollü tip 2 DM hasta grubumuzda

hastalarımız üç kez bolus insüllin yapmakta oldukları için ana öğünlerini almaya çalıştıklarını ancak onun dışında ara öğün almadıklarını, öğün saatlerini kaydırdıklarını, düzensiz yemek yediklerini gördük.

Çalışmamızda hastalarımızın % 31' inin BMI 25-29.9 kg/ m^2 aralığında iken, % 57' sinin 30 kg/ m^2 ve üzerinde saptadık, obezite ile kontrolsüz diyabet arasında bir korelasyon olduğunu gördük. Khattab M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar beden kitle indekslerine (BMI) göre <25 kg/ m^2, 25-29.9 kg/ m^2, 30 kg/ m^2 ve üzeri olmak üzere üç alt gruba ayrılmış, hastaların % 58' inin obez olduğu tespit edilmiş, artmış BMI ile kötü glisemik kontrol arasında korelasyon olduğu tespit edilmiş (121). Daha önce belirtiğimiz gibi Elke Raum ve arkadaşlarının çalışması da Maysaa Khattab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler nitelikte idi (121, 133).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın % 56 ' sında retinopati gelişmiş iken, % 48 hastamızda nefropati gelişmiş, %38' inde kardiyovasküler hastalık öyküsü (myokard infarktusu) mevcut idi. UKPDS çalışması sonuçlarına göre Tip 2 DM de mikro ve makrovasküler komplikasyonlar temel olarak HbA1c düzeyi ve glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Tip 2 DM de kötü glisemik kontrolün miyokard infarktüsünden çok mikrovasküler komplikasyonları artırdığı tespit edilmiştir (135). Kötü kontrollü Tip 2 DM hasta grubunda yaptımız çalışmamızda %50' nin üzerinde retinopati, yaklaşık %50 hastamızda da nefropati gelişmiş olması, buna karşılık %38' inde MI öyküsü olması UKPDS çalışmasını desteklemektedir. İnsülin tedavisinin diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle kötü kontrollü diyabette fizyolojik insülin salınımınına en yakın insülin protokolünün uygulanması amaçlanmaktadır. İntensif insülin tedavisinde sık insülin enjeksiyonları ile fizyolojik salınımına benzer bir kan insülin seviyesi taklit edilmeye çalışılmaktadır. Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz HbA1c % 10 ve üzerinde olup intensif insülin tedavisi almakta olan hastalarımızın kilogram başına kullanmakta oldukları total insülin dozlarını belirledik.Buna göre <0.8 ünite/kg insülin kullananlar hastalarımızın % 38'ini oluştururken, % 22 hastamız 0.8-1 ünite/kg insülin kullanıyordu. % 20 hastamız 1.01-1.2 ünite/kg dozundan insülin kullanırken, % 12 hastamız 1.21-1.4 ünite/kg, % 5 hastamız 1.41-1.6 ünite/kg, % 3 hastamız ise 1.61 ünite/kg ve üstünde insülin kullanıyordu. Hastalarımızın % 60' ı 1.01 ünite/kg dozunun altında insülin tedavisi almasına ve bu dozun da optimal sayılabilecek bir doz olmasına rağmen

glisemik kontrolün sağlanamaması insülinizasyonun eksik olmasından ziyade etkin glisemik kontrolün yapılamamasına bağlı olabilir. Kaldı ki hastalarımızın %40'ında >1.0 IU/kg insülin dozu kullanılması bu kanıyı güçlendirmektedir. Verilen total insülin dozundan ziyade dozlama düzeninin yetersizliği gibi insülinizasyon hataları ve diğer faktörler glisemik kontrolü bozmaktadır.

İnsülin tedavisine ek olarak metformin kullanımını sorguladığımızda hastalarımızın % 5' i hiç metformin kullanmamış, % 23' ü kullanıp bırakmıştı, hastalarımızın % 72' si intensif insülin ve beraberinde metformin kullanıyordu, metformin kullanan hasta grubunun % 88' i metformini düzenli olarak içtiğini ifade etmekteydi. Hastalarımızda renal yetmezlik bulunması, gastrointestinal sistem intoleransının bulunması metformin kullanımını sınırlandıran en önemli iki faktördü. Metformine ilaveten başka bir oral antidiyabetik kullanım oranı % 31' di. Ancak hastalarımızın kullanmakta oldukları ek oral antidiyabetik ilaçları ve bu tedaviye olan uyumlarını sorgulamamamız çalışmamızda eksik kalan noktalardan olmuştur.

Uyku zihinsel ve fiziksel sağlığımızı her gün yenilememiz için önemli olan ve yaşamımızın üçte birini kapsayan aktif bir dönemdir. Halkımız tarafından uyku bozukluğu çok önemsenmemesine rağmen toplumun %10'u uyku ile ilgili problem yaşamaktadır. Uyku problemleriyle birlikte iştahın, kalori alımının ve harcanan enerjinin değişmesi ve glisemik kontrolün bozulması gibi birçok olası mekanizma tip 2 diyabetin gelişmesine neden olmaktadır (136). Günümüzdeki kanıtlar obstruktif uyku apnesinin insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet riski ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların %83'ü tanı konmamış obstruktif uyku apnesi nedeniyle zarar görmektedir. Bu durum aralarında iki yönlü ilişki olduğunu göstermektedir (136,137). Yaklaşık 10.000 katılımcının olduğu ABD'de yapılan bir çalışmada gece uykusu için 7-8 saat referans alındığında 5 saat uyuyanda diyabet riskinin 1,46 kat, 5-6 saat ve 9 saat uyuyanda 1,11 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (138). Tip 2 diyabet dünya çapında korkutucu yaygınlığa ulaşmıştır ve eldeki tedavi seçeneklerine rağmen bu epideminin ekonomik ve halk sağlığı yükü önemini korumaktadır. Halk sağlığı müdahaleleri açısından obstruktif uyku apnesine müdahale tip 2 diyabet gelişiminde değiştirilebilir bir risk faktörü olması açısından önemlidir (137). Biz de çalışmamızda hastalarımızın günlük uyku süresini ve kahvaltı saatlerini irdeledik. Hastalarımızın % 27' si 4-6 saat, % 51' i 7-9 saat, % 22' si 10 saat

veya daha fazla uyumakta olduklarını ifade etti. Ancak çalışmamızda hastalarımızı uyku kalitesi ve obtruktif uyku apnesi semptomları açısıdan sorgulamamış olmamız bir eksiklik olarak düşünülebilir. Hastalarımızın % 13' ü sabah 05:00-07:00 saatleri arasında kahvaltısını yapmakta iken, % 70' i 08:00-10:00 saatleri arasında, % 17' si 11:00-13:00 saatleri arasında kahvaltı yapmakta idi. Saat 05:00-07:00 saatleri arasında kahvaltı yapmakta olan hasta grubu öğün içeriği açısından sorgulandığında sadece insülinini yapmak için birşeyler atıştırdığı, diyetisyenin önerdiği ana öğün şeklinde olmadığı görüldü. Saat 11:00-13:00 saatleri arasında kahvaltı yaptığını ifade eden hasta grubunda ise bolus insülin dozularını akşama kaydırdığı ya da zaman zaman günlük iki kez bolus insülin yaptığı, esasında sabah insülin dozunu atlamış olduğu görüldü. Hastalarımızın dört kez insülin enjeksiyonuna uyumda zorluk yaşadığı, iğne korkusunun olması, öğün içeriğinin önerilerimizi tam manasıyla karşılamaması nedeniyle dengeli bir glisemi kontrolünden ziyade hastaların hipoglisemi ve hiperglisemi ile karşı karşıya kaldıklarını farkettik, beslenme eğitiminin ve diyabet eğitiminin sık sık tekrarlanması, tedavi rejiminin her hastada, hasta - hasta yakını katılımıyla optimize edilmesi gerektiğini tespit ettik.

HbA1c % 10 ve üzerinde olan kötü kontrollü Tip 2 DM hasta grubunda yaptığımız çalışmamızda hastalarımızın % 93' ünün 25 OH Vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve altında idi, sadece % 7 hastamızın Vitamin D eksikliği yoktu. 25 OH Vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve altında olan % 93 hastamızın % 30' unun HbA1c % 10-11 aralığında iken, % 63 hastamızın >% 11 idi. 2013 yılında Dhia J. Al-Timimi ve Ardawan F. Ali yaptıkları çalışmada 337 Tip 2 DM hasta ile 147 Diyabetik olmayan hastayı kıyaslamışlar ve kontrol grubuna göre diyabetik hasta grubunda 25 OH vitamin D düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu görmüşler (53.7% vs. 29.4%, $p<0.001$) (139). Diyabetik hasta grubunu da kendi içinde glisemik kontrolü iyi ve kötü olarak ayırdıklarında glisemik kontrol kötüleştikçe 25 OH Vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu ve Vitamin D eksikliği prevalansının arttığı gösterilmiş. HbA1c ile 25 OH Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak negatif anlamlı bir ilişki bulunmuştur (139). Tahrani AA. ve Holick MF. nin yaptıkları iki ayrı çalışmada da Tip 2 DM ve glikoz intoleransı olan grupta, diyabetik olmayan hasta grubuna kıyasla Vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur (140, 141). Bizim çalışmamız da daha önce yapılmış çok sayıda çalışmayı destekler nitelikte olup 25 OH vitamin D düzeyinin HbA1c alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamakla

beraber kötü kontrollü Tip 2 DM hastalarımızda düşük olduğunu gördük. Tabi ki diyabetik olmayan kontrol grubu ile beraber daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 2 diyabet tedavisinde son basamak tedavi olarak kabul edilen bazal bolus intensif insülin tedavisi almakta olan ancak buna rağmen ardışık takiplerinde kötü kontrollü seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarımızı retrospektif olarak irdeledik ve temelde sorunun insülinizasyon eksikliği olmadığını, esas nedenlerin hastaların tedavi uyumu ve diyet uyumu ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Temelde hastalarımızın insülin enjeksiyonuna uyum eksikliği olduğunu, diyetisyen tarafından önerilen öğün takvimine uymadıklarını, hastaların büyük kısmının egzersiz yapmadıklarını saptadık. Bu verileri destekler nitelikte hastalarımızda obezite oranın yüksek olduğunu ve diyabet regülasyonunun obezite ile ilişki olduğunu tespit ettik. Çoğunlukla rutin poliklinik takiplerinde göz ardı ettiğimiz iki konu olan diş problemleri ve uyku sorunlarının diyabet regülasyon bozukluğu ile belirgin ilişkili olduğunu gördük. Kötü kontrollü diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonların belirgin attığını destekler veriler elde ettik. Çalışmamız tek merkezli, kısıtlı katılımcıdan oluşmakta olup, toplumu homojen yansıtmada yetersiz kalmaktadır, daha geniş serilerde tekrar irdelenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı, 2010-2020.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. http://www.idf.org/diabetesatlas.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180.
5. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. J Diabetes Complications. 2000;14(2):108-115.
6. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(18):2231-2239.
7. World Health Organization. The top ten causes of death http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#
8. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643–53.
9. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64).Adler AI, Stevens RJ,

Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS GROUP Kidney Int. 2003;63(1):225

10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - Diabetes Care 2009;32(Suppl 1): 13–61
11. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 12. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249–1258.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–986.
13. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman Pathologic Physiology Mechanismsof Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birli-i Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 Ankara, Cild 2.
14. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7 ; 1996 : 497-499
15. Pickup J and William G. Textbook of Diabetes. 2nd ed. Vol-1. London: Blackwell science; 1997: 3-10.
16. Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. Med Obs Inq 1776; 298-316
17. MacCracken J, Hoel D. From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. Postgraduate Medicine 1997; 101.
18. Von Mering J and Minowski O. Diabetes mellitus nach pancreas extripation. Arch Exper Path Pharmacol Leipzig, 1890; 26: 371-87.
19. Pickup JC and Willium G. The history of diabetes mellitus. In Textbook of diabetes. 4rd edn. Vol-1, 2006, Blackwell Science Limited, Oxford, London.
20. Blöch, J. Vorkommen, Vererbung, Konstitution.Diabetes mellitus, edited by R. Boller, Urban & Schwarzenberg, Wien, 1950; 180-185.

21. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010;362(9):800-811.

22. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009.

23. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yükü Çalışması, Ankara, 2004. http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf

24. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2016.

25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.

26. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-1334.

27. NathanDM, Kuenen j, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated averag glucose values.Diabettes care 2008; 31:1473-85.

28. DCCT research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. NEJM 1993;977.

29. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837–853, 1998.

30. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012;379(9833):2279-2290.

31. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010;33(7):1665-1673.

32. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diyabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Weng J Diabetes Care. 2004;27(11):2597-2602

33. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.. Diabetes Care. 1991;14(3):173-194.

34. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. Stern MP Diabetes.1995;44(12):1386-1391.

35. Burant CF (ed.) Medical management of Type 2 Diabetes. 5th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004.

36. Thorens B. A toggle for type 2 diabetes. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. N Engl J Med. 2006;354(15):1636-1638.

37. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD Cell. 2005;123(7):1307.

38. ADA 2008 guideline. Diabetes Care January 2008; 31:S55-S60.

39. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH.Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. Diabetes. 1997;46(6):1025.

40. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. Diabetes. 1997;46(8):1341.

41. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2004;350(7):664.

42. Kahn SE, Halban PA.Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. Diabetes. 1997;46(11):1725.

43. Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, Binder C. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999;22(4):609.

44. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. Diabetologia. 1992;35(4):297.

45. Mäkimattila S, Fineman MS, Yki-Järvinen H.Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2822.

46. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3629.

47. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990;363.

48. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A.Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. Ann Intern Med. 1996;125(3):221.

49. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt. 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. 1998;21(4):518

50. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care. 1996;19(8):827.

51. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA.Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia. 1981;20(2):87

52. Knowles NG, Landchild MA, Fujimoto WY, Kahn SE. Insulin and amylin release are both diminished in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(2):292

53. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, Lesage S, Stoffel M, Takeda J, Passa P. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;328(10):697.

54. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Nat Genet. 1997;17(2):138.

55. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LI, Bulman MP, Ayres S, Shepherd M, Clark P, Millward A, Demaine A, Wilkin T, Docherty K, Hattersley AT Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. J Clin Invest. 1999;104(9):33.

56. Kido Y, Burks DJ, Withers D, Bruning JC, Kahn CR, White MF, Accili D. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. J Clin Invest.2000;105(2):199.

57. Moller DE, Flier JS N. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. Engl J Med. 1991;325(13):938-948

58. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Accili D. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. Nat Genet. 1998;20(3):294.

59. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben NN. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. Engl J Med. 1995;333(6):343

60. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med. 1995;333(6):348

61. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. JP Am J Epidemiol. 2010;171(6):645.

62. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, Caro JF J. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. Clin Invest. 1992;89(2):701.

63. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. Nature. 2002;420(6913):333.

64. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB J Clin Invest. 2006;116(7):1793

65. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011;17(2):179.

66. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Wolfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD, Anderson JL. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diyabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. J Am Coll Cardiol. 2006;48(2):396.

67. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. J Clin Invest. 1995;96(3):1261.

68. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4542.

69. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;302(2):179.

70. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA. 2001;286(16):1945.

71. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk

hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial JAMA. 2002;288(23):2981.

72. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Collaborative Research Group Am J Cardiol. 2005;95(1):29.

73. Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A, Fischer HD, Juurlink DN, Gill SS, Herrmann N, Hux JE, Anderson GM, Rochon PA .Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. Arch Intern Med. 2009;169(14):1282.

74. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. Am J Psychiatry. 2000;157(6):975.

75. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. Henderson DC J Clin Psychiatry. 2001;62 :23-39.

76. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27(2):596.

77. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas Edition, Brussels, IDF Publ.,2006

78. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. Diabetologia. 1991;34:891-898.

79. Pan X-R, Li G-W, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM

in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537-544.

80. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksoon JK, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, KeinänenKiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-1350.

81. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the followup results of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368:1673-1679.

82. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.

83. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. Diabetes Care. 2012;35(4):723-730.

84. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677-1686.

85. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2072-2077.

86. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA.TRIPOD (TRoglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-

controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. Control Clin Trials. 1998;19(2):217-231.

87. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-161.

88. Knowler WC, Barrerr-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. N Eng J Med. 2002;346(6):393-403.

89. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Lancet. 2006;368(9541):1096-1105.

90. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study Diabetes Care 2012;35:731-737

91. ADA Clinical Practice Recommendations. Standarts of medical care. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl.1): S12-54.

92. İmamoğlu Ş , Ersoy C.Ö., 2009. Diabetes mellitus'ta insülin tedavisi. Diabetes Mellitus, 2. baskı, İmamoğlu, Ş., Ersoy, C.Ö, eds. Deomed, İstanbul, pp.178-188.

93. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2016; 7:72.

94. Inzucchi S.E , 2002. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA. 287, 360-372

95. Harrower, A.D., 2000. Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. Drug Saf. 22, 313-320

96. Rendell, M., 2004. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 64, 1339-1358

97. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiyabetic agents. Drug Saf 1994; 11: 223-41

98. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364–1379.

99. Bailey C.J., Turner, R.C., 1996. Metformin. N. Engl. J. Med. 334, 574-579.

100. Krentz A.J., Bailey C.J., 2005. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 65, 385-411.

101. Lebovitz H.E., 2005. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in Type 2 diabetes, in Joslin's Diabetes Mallitus, Vol 41, Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ eds, Lipincott Williams & Wilkins, Boston, pp. 687-710

102. Masharani U., German M.S., 2007. Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus, in Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Vol 18, Gardner DG, Shoback D eds, McGraw-Hill Company, USA, pp. 661-747.

103. Mizuno C.S , Chittiboyina, A.G., Kurtz, T.W., Pershadsingh, H.A., Avery, M.A., 2008. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. Curr Med. Chem. 15, 61-74.

104. Basu A., Jensen M.D., McCann F., Mukhopadhyay D., Joyner M.J., Rizza R.A, 2006. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. Diabetes Care. 29, 510-514

105. Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E., 2011. Management of type 2 diabetes: Evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. Metabolism. 60, 1-23.

106. Çolak R. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde İnkretinler: Review. Ondokuz Mayıs Üni. Journal of Experimental and Clinical Medicine 2012;29(1):30-38.

107. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diyabetic Medicine. 2000;17(10):713–719.

108. Amori RE, Lau J, Pittas AG 2007 Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 298:194–206 .

109. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. Diabetes Care. 2004;27:17-20.

110. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharma-codynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analogue glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes. 2000;49:2142-8.

111. Jennifer A, Mayfield M.D, Russel D, White M. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function. Am Fam Physician.2004;70(3):489-500.

112. Holleman F, Hoekstra JB. Insulin lispro N Engl J Med 2003;349:1487

113. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67

114. Humalog [package insert]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Co.2002. Accessed online April 9, 2004

115. NovoLog [package insert]. Princeton, N.J: Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc., 2002. Accessed online April 9, 2004,

116. Yki-Jrvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkil M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130:389-96.

117. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 1997;157:545-52.

118. Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, et al. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:30.

119. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes.

120. Williams JW Jr, Katon W, Lin EH, et al.. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. Lancet 2004; 363:1589.

121. Khattab M.Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes.Journal of Diabetes ans Its Compliations.2010;84-89.

122. Huayanay I.Metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus in public hospital in Peru:a cross-sectional study in a low-middle income country. Peer J2016; 4: e2577.

123. McBrien K.A. The association between sociodemographic and clinical characteristics and poor glycaemic control: a longitudinal cohort study. Diabet. Med. 00, 000–000 (2015).

124. Polonsky W. Henry R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Preference and Adherence 2016:10 1299-1307.

125. EL-Kebbi, I. M., Cook, C. B., Ziemer, D. C., et al. (2003). Association of younger age with poor glycemic control and obesity in Urban African Americans with Type 2 diabetes. Archives of Internal Medicine, 2, 91-98.

126. Nichols G, Hillier T, Javor K, Brown JB. Predictors of glycemic control in insülin using adult with Type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(3): 273-77.

127. Rothenbacter, D., Ruter, G., Saam, S., & Brenner, H. (2003). Younger patients with Type 2 diabetes need better glycemic control: Result of a

community-based study describing factors associated with a high HbA1c value. British Journal of General Practise, 53, 389-391.

128. Oğuz A., Gedik O., Hatemi H., Yılmaz T., İmamoğlu, &x015E;azi; Kamel N., Yılmaz C. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients.Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism . 2008, Vol. 12 Issue 2, p50-54. 5p.

129. D'souza MS, Venkatesaperumal R, Karkada SN, Amirtharaj A. Determinants of glycosylated haemoglobin among adults with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Metab. 2013; 4: 256. doi: http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000265.

130. Ashur ST., Shah SA., Bosseri S., Fah TS., Shamsuddin. Glycaemıc Control Status Among Type 2 Diabetic Patients and The Role of Their Diabetes Coping Behavıours: S Clinic-Based Study in Tripoli, Libya. Libyan Journal of Medicine. Vol 11 (2016).

131. Ashur ST, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE, Shamsuddin K. Illness perceptions of Libyans with T2DM and their influence on medication adherence: a study in a diabetes center in Tripoli. Libyan J Med. 2015; 10: 29797. doi: http://dx.doi.org/103402/ljm.v10.29797. e Collection 2015. PubMed Abstract | Publisher Full Text.

132. Beshyah SA. Non-communicable diseases and diabetes care guidelines: epidemiology and call for collective action. February, 6th 2010. Dat Elmad conference hall complex, Tripoli, Libya. Conference Report. Ibnosina J Med BS. 2010; 2: 142–8.

133. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi J, et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 97: 377–84. PubMed Abstract | Publisher Full Text.

134. Sinorita H., Saadah, Jazakillah S. (2008). Effects of Dietary Pattern and Education on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Dr. Sardjito Central General Hospital, Yogyakarta. Acta Med Indones-Indones J Internal Med,Vol 40, Number 2.

135. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64).Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS GROUP Kidney Int. 2003;63(1):225.

136. Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnea and metabolic dysfunction. European Respiratory Review October 2013;22(129):353-364.

137. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: Role in the risk and severity of diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;24(5):703-15.

138. XU Q, Song Y, Hollenbeck A, Day Napping and Short Night Sleeping Are Associated With Higher Risk of Diabetes in Older Adults. Diabetes Care 2010;33(1):78-83.

139. Dhia J., Ardafan F. Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. J Clin Diagn Res. 2013 Dec; 7(12): 2686–2688.

140. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. I. J Clin Prac. 2010;64:351–55.[PubMed]

141. Holick MF. High prevalence f vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81:353–73. [PubMed]