



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SERUM C-PEPTİD DEĞERİ;TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BAŞARILI GLP-1 AGONİST TEDAVİSİNİ ÖNGÖRMEDE YARARLI BİR PARAMETREDİR.

Dr. Yener Gün

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SERUM C-PEPTİD DEĞERİ;TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BAŞARILI GLP-1 AGONİST TEDAVİSİNİ ÖNGÖRMEDE YARARLI BİR PARAMETREDİR.

Dr. Yener Gün

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, bana iç hastalıkları nosyonu adına önemli bilgiler kattığını düşündüğüm ve tez yazım süresince danışman olarak yardımlarını esirgemeyen, eğitimci kişiliğine her zaman saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR başta olmak üzere;

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, mesleğimin temellerini atmamı sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi iç hastalıkları bölümünün tüm kıymetli hocalarına,

İlk günden itibaren, asistanlığın o çetin ,zorlu balıngıç dönemlerinde bana ağabeylik yapan,beni motive eden ve hiç yalnız bırakmayan Dr. Abdurrahman YILMAZ ve Dr. Berk BAŞ'a,

Bilgi birikiminden yararlandığım ve hiçbir sorumu yanıtsız bırakmayan Doç Dr. Aydın ATAKAN ve Doç. Dr. Seda SANCAK'a,

FSM ailesine katıldıktan sonra beni ilk baştan beri aileden biri olarak hissetmemi sağlayan , FSM ortamına alışmamı kolaylaştıran ve yine mesleğim adına yeni şeyler öğrendiğim Dr. Ali Burkan AKYILDIZ, Dr. Kerem Yiğit ABACAR ve Dr. Nalan OKUROĞLUNA,

Asistanlığımın son zamanlarını mutlu geçirmeme vesile olan, Dr. Necat Alper ÇELİKER , Dr. Cafer AKKÖZ, Dr. Yunus Emre YAYMAN ,Dr. Ervin İBRAHİMOV'a ve diğer asistan arkadaşlarıma.

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim, benden maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen sevgili eşim Didem GÜN' e ve sevgili annem Cihan GÜN'e en içten teşekkürlerimle…

Dr. Yener GÜN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……i

KISALTMALAR VE SİMGELER…….……iii

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ……..…..v

ÖZET…….……..vii

ABSTRACT……..……...…ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….……...….1

2.GENEL BİLGİLER…….…..…….…...2

3.GEREÇ VE YÖNTEM…….....……..44

4.BULGULAR……...…..…..46

5.TARTIŞMA…….…...57

6.SONUÇLAR……...….…..60

7.KAYNAKLAR……..……..…61

KISALTMALAR VE SİMGELER

DM: Diabetes mellitus

GLP-1: Glukagon like peptide

GİP: Gastrik inhibitör polipeptide

FDA: Food and drug administration

SGLT-2: Sodyum-glucose linked transporter 2

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFG/BAG: Bozulmuş açlık glukozu

IGT/BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

GLT: Glukoz yükleme testi

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

DCTT: Diabetes Control and Complications Trial

PG: Plazma glukozu

APG: Açlık plazma glukozu

GDM: Gestasyonel Diabetes Melliitus

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği

NIH: National Institutes of Health (American)

MODY: Maturity onset diabetes of the young

LADA: Latent autoimmune diabetes of adult

DKA: Diyabetik ketoasidoz

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KAH: Koroner arter hastalığı

AKS: Akut koroner sendrom

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

DR: Diyabetik retinopati

DN: Diyabetik nefropati

DNP: Diyabetik nöropati

LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

TG: Trigliserid

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi

GLUT: Glucose transporter

BUN: Kan üre azotu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

OAD: Oral antidiabetik ilaçlar

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLOLAR

1. *Tablo 1.1: Diabetes Mellitus tanı kriterleri ……..…4*
2. *Tablo 1.2: Gestasyonel DM tek aşamalı yaklaşım tanı kriterleri……..5*
3. *Tablo 1.3: Gestasyonel DM iki aşamalı yaklaşım tanı kriterleri……..…6*
4. *Tablo 1.4: Prediyabet tanı kriterleri……..…….7*
5. *Tablo 1.5: Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması……..……..8*
6. *Tablo 1.6: Tip 2 DM patogenezinde sorumlu tutulan faktörler……...12*
7. *Tablo 1.7: DKA predispozan durumlar, semptom, fizik muayene, laboratuvar bulguları……..……..14*
8. *Tablo 1.8: HHD predispozan durumlar, klinik ve laboratuvar bulgular… ……15*
9. *Tablo 1.9: Diyabetik mikro ve maskovasküler komplikasyonlar… ……..……17*
10. *Tablo 1.10: Diyabetik periferik ve otonom nöropatiler… ……..…….21*
11. *Tablo 1.11: Diyabetik hastada hedef biyokimyasal parametreler ve kan basıncı değerleri……..22*
12. *Tablo 1.12: İnsülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……..26*
13. *Tablo 1.13: Metforminin yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……..27*
14. *Tablo 1.14: Tiazolidindionların yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……...28*
15. *Tablo 2.1: C-peptit değerlendirme yöntemleri,avantajları ve dezavantajlar……..41*
16. *Tablo 2.2: 1990'dan sonra c-peptit değerine göre insülin tedavisinin kesilmesi ile ilgili çalışmaların özeti ……..……42*
17. *Tablo 4.1: Hastaların ortalama yaş ,kilo(bazal,1-3-6.ay),VKİ ,bazal-3.ay HbA1c ve açlık-tokluk c-peptit değerleri……..…… 46*
18. *Tablo 4.2: Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonra ortalama verdiği kilolar(1-3-6.ay) ……..……49*
19. *Tablo 4.3: İnsülin kullanmayanlar ve insülin kullananlar arasında anlamlı fark bulunmayan parametreler……...52*

ŞEKİLLER

1. *Şekil 2.1: Glukozun multihormonal regülasyonu……..……..35*
2. *Şekil 2.2: Proinsülin ve c-peptidin şematik gösterimi……..40*
3. *Şekil 4.1: Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonraki kilo değişim(bazal-1-3-6.ay)……..47*

4. *Şekil 4.2: Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonra ortalama verdiği kilolar(1-3-6.ay)……..48*
5. *Şekil 4.3: Hastalara eksenatid( ) başlandıktan sonra 3.aydaki HbA1c değişimi……..49*
6. *Şekil 4.4: Hastalık yaşı ile açlık c-peptit arasındaki korelasyon ……..50*
7. *Şekil 4.5: Hastalık yaşı ile tokluk c-peptit arasındaki korelasyon……..50*
8. *Şekil 4.6: Hastalık yaşı ile bazal HbA1c düzeyi arasındaki korelasyon……..51*
9. *Şekil 4.7: İnsülin kullanmayan ve kullananlar arasındaki tokluk c-peptit ilişkisi…53*
10. *Şekil 4.8: İnsülin kullanmayanlar ve kullananlarda tokluk- açlık c-peptit farkı ilişkisi……..53*
11. *Şekil 4.9: İnsülin kullanmayanlar ile insülin kullananların ortalama bazal HbA1c düzeyleri……54*
12. *Şekil 4.10: İnsülin kullanmayanlar ile insülin kullananların ortalama bazal HbA1c düzeyleri……54*
13. *Şekil 4.11: Açlık C-peptid ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon……55*
14. *Şekil 4.12:Tokluk C-peptid ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon……55*
15. *Şekil 4.13: Tokluk-Açlık C-peptid ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon……56*

ÖZET

AMAÇ:

Tip 2 diyabet farklı patolojilere sahip heterojen bir hastalıktır ve glikoz düşürücü tedaviye yanıtı için biyolojik belirteçler saptanmıştır. Tedaviye yanıtın klinik özelliklerini veya biyolojik belirteçlerini belirlemek, tedaviden en çok yararlanacak kişilerin seçilmesinde yardımcı olabilir; bu nispeten yüksek maliyeti ve kısa vadeli yan etkilerin sıklığı göz önüne alındığında, inkretin bazlı tedaviler için özellikle yararlı olacaktır. GLP-1 agonistlerin önemli etki mekanizmalarından biri beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırmasıdır. Biz bu çalışmada Tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda β-hücre yetmezliği ile ilişkili klinik özelliklerin ve biyolojik belirteçlerden C-peptid düzeylerinin GLP-1 agonistlere verilen glisemik yanıtla ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde endokrinoloji ve metabolizma polikliniğinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, VKİ> 30 kg/m² olan, hastalar dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra muayeneleri yapıldı. Hastaların kullandıkları metformin, ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve/veya SGLT-2 inhibitorleri ve/veya insülin glarjin/detemir veya NPH veya insülin aspart/glulisin/lispro'ya ek olarak GLP-1 agonisti eklendi. Tedavi başlamadan önce zaten Tip2 DM hastalığının takibi için gerekli olan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, TSH, ST4,ST3, lipid profili, ürik asit, açlık glukozu, hemoglobin A1c, C-Peptid(açlık),C-Peptid (tokluk), insülin(açlık), insülin(tokluk), ALT, AST, tam kan sayımı, kreatin klirensi tetkikleri yapıldı. Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kiloları ile 3. Ayda bakılan HbA1c değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR:

Çalışmamıza dahil edilen 92 hastanın 64'ü sadace oral antidiyabetik ajan(DPP-4 inhibitörü hariç) , 28'i hem oral andiyabetik ajan(DPP-4 inhibitörü hariç) hem de herhangi bir insülin tedavisini kullanıyordu. Hastalara eksenatid ( ) tedavisi başladıktan sonra 1.ay ,3.ay ve 6.ay kilo değişimleri anlamlıydı($p<001$). Hastalık yaşı ile açlık($r=-0,340$, $p=0,001$) ve tokluk c-peptit($r=-0,318$, $p=0,002$) düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Ek olarak açlık c-peptit($r=-0,262$, $p=0,012$) , tokluk c-peptit($r=-0,393$, $p<0,001$) ve tokluk-açlık c-peptit farkı($r=-0,357$, $p<0,001$) düzeyleri ile 3.ay Hba1c düzeyleri arasında anlamlı negatif korleasyon mevcuttu.

SONUÇ:

Çalışmamızın sonucunda insülin dahil herhangibir antidiyabetik kullanan ve belli insülin rezervine sahip olduğunu düşündüğümüz hastalara eksenatid eklendikten sonra HbA1c ve 1.ay ,3.ay ve 6. Ay kilolarında anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Hastaların belli bir insülin rezervi olduğunu düşünüyoruz. Çünkü serum açlık c-peptit, tokluk c-peptit ve tokluk –açlık cpeptit farkı düzeyi ile 3. Ay sonundaki HbA1c düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptadık. Bu durum serum c-peptit düzeyi ne kadar yüksek olursa GLP-1 analog tedavisine yanıtın o kadar başarılı olduğunu göstermektedir. Olgu sayısını artırarak ve çalışmaya daha çok insülin kullanan hasta dahil edilerek serum c-peptit için bir eşik değer saptanabileceği kanısındayız. Ayrıca bu çalışmalar artıkça c-peptit düzeyinin tip 2 diyabette tedavi yönetimi için önemli bir parametre olacağı kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELER:

Tip 2 Diabetes Mellitus, GLP-1 Agonist, Serum C-peptit, Eksenatid

ABSTRACT

AIMS:

Type 2 DM is a heterogeneous disease which has different pathologies and response to anti-diabetic treatment has markers. To define clinical and biological aspects of response to the treatment with incretin therapy will be helpful to detect who can benefit the most from treatment. Considering acut adverse reactions and high costs of treatment. Most important mechanism of the GLP-1 agonists increasing to secrete insulin from beta cells. We would like to perform this study to observe effects of GLP-1 agonists on patients who diagnosed type 2 dm has clinical findings of insufficient beta cell reserve and variation of c-peptid levels as a biological marker to response the anti diabetic treatment.

METHODS:

In this prospective study, we collected data of 92 patients has BMI(Body Mass Index) >30 kg/m² who were admitted to Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Diabetes Policlinic. After patiented informed and taken consent, performed an full medical examination. We add patients regular anti-diabetic treatment with metformin, with/or sulfanilüre with/or pioglitazon with/or SGLT-2 inhibitors with/or insülin glarjin/detemir with/or NPH or insülin aspart/glulisin/lispro a GLP -1 agonist(exenatide). Before start to treatment we checked BUN, creatinin, sodium, potasium, calsium, phosphor, TSH, fT4, fT3, lipid panel,uric acide, fasting glucose, hemoglobin A1c, C-peptid (fasting), C-Peptid (postprandial), insulin(fasting), insulin(postprandial), ALT ,AST, CBC, creatinin clearence tests which are already necessary to eveluate tip2 DM. Weight before the treatment of patients are compared with that 1st, 3rd ,6th month weight after treatment and 3rd month HbA1c

RESULTS:

64 of 92 patients who attend to our study treated with only oral anti-diabetic drugs (except DPP-4 inhibitors), 28 of them were treated with oral antidiabetic drugs (except DPP-4 inhibitors) and any kind of insulin treatment.After the exenatide ( ) treatment started the 1st month,3rd and 6th month weight loss were significant($p<001$). Age of the disease and c-peptid for fasting($r=-0,340$, $p=0,001$) and postprandial levels ($r=-0,318$, $p=0,002$) has negative corelation.Additionally fastinging c-peptid ($r=-0,262$, $p=0,012$) ; post prandial c-peptid ($r=-0,393$, $p<0,001$) and difference of between postprandial-fastinging c- peptid levels ($r=-0,357$, $p<0,001$) has a negative corelation with 3rd month HbA1C levels.

CONCLUSIONS:

In the light of our study's results, adding exenatide to patients treated with any kind of insulin or oral antidiabetic regime who has enough insulin reserve, significantly lowers patients HbA1C levels and 1st ,3rd and 6th month weight. We have to reason to believe that patients had enough insulin reserve. Because their fastinging c-peptid, postprandial c-peptid and difference of between postprandial-fastinging c- peptid levels had a negative corelation with 3rd month HbA1c levels. That shows us; patients who have the high level of c-peptid ,have better response to GLP-1 agonist therapy.We believe that by expanding the number of patients mostly treated with insulin and the other anti-diabetic regimes we can define a treshold for c-peptid levels. In time we believe by the increasing number of studies c-peptid levels will become an important parameter for Type 2 DM treatment.

KEYWORDS:

Type 2 Diabetes Mellitus, GLP-1 Agonists, Serum C-peptide, Exenatide

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu veya insülinin periferik etkisinin mutlak veya kısmi kaybı ile karakterize, yaşam boyu takip ve tedavi gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sebep olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya üzerinde 2017 yılı itibarı ile DM tanısı almış 425 milyon insan bulunmaktadır ve bu sayının 2045 yılında %48 artarak 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). 2012 yılında dünya genelinde direkt DM ilişkili 1.5 milyon ölüm görülmüştür ve dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır (2). Mikro ve makrovasküler ve yüksek kan şekerine bağlı diğer komplikasyonlar (artmış tüberküloz riski vb.) göz önünde bulundurulduğunda 2012 yılında DM ilişkili ölümlerin 3.7 milyona kadar ulaşmış olduğu tahmin edilmektedir (3).

Kan şekeri homestasisi, pankreatik beta hücerlerinden salınan amilin ve insülin, pankreatik alfa hücrelerinden salınan glukagon, gastrointestinal peptitler olan GLP-1 ve GİP dahil olmak üzere bir çok hormonun etkileşimi ile sağlanmaktadır(4). GLP-1, ince bağırsağın L-hücrelerinde proglukagon geninden üretilir ve besin maddelerine yanıt olarak salgılanır(5). GLP-1, pankreas beta hücreleri, pankreatik kanallar, mide mukozası, böbrek, akciğer, kalp, deri, bağışıklık hücreleri ve hipotalamus dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir GLP-1 reseptörüne bağlanır(4,6). GLP-1, pankreatik adacıklardan glikoz bağımlı insülin salınımını stimüle ederek ana etkisini gösterir(4). Ayrıca gastrik boşalmayı yavaşlattığı (7), uygun olmayan yemek sonrası glukagon salınımını inhibe ettiği (5,8), ve besin alımını azalttığı gösterilmiştir (5).GLP-1 lerin beyinde iştah merkezi üzerindeki ekileri ve yavaşlatılmış mide boşalması etkilerinden dolayı bazı hastalarda bulantı ve kusma olmaksızın kilo kaybı görülmektedir(8).

Bu prospektif çalışmada Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde endokrinoloji ve metabolizma polikliniğinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, VKİ> 30 kg/m² olan, hastalar dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra muayeneleri yapıldı. Hastaların kullandıkları metformin, ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve/veya SGLT-2 inhibitorleri ve/veya insülin glarjin/determir veya NPH veya insülin aspart/glulisin/lispro'ya ek olarak GLP-1 agonisti eklendi. Tedavi başlamadan önce zaten Tip2 DM hastalığının takibi için gerekli olan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, TSH, ST4,ST3, lipid profili, ürik asit, açlık glukozu, hemoglobin A1c, C-Peptid(açlık),C-Peptid (tokluk), insülin(açlık), insülin(tokluk), ALT, AST, tam kan sayımı, kreatin klirensi tetkikleri yapıldı. Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kiloları ile 3. Ayda bakılan HbA1c değerleri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (9).

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır (10). WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır (11). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 1997 yılında başka bir sınıflama önerilmiştir. Önerilen yeni sınıflama etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisini getirmiştir (12). 1999'da WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir (9).

Tarihçe

Yunanca dia+betes ve mellitus kelimelerinden türeyen ve *"tatlı idrar yapma"* anlamına gelen diyabet, insanlığın ilk dönemlerinden itibaren tarihte yerini almıştır. Milattan önce 1500'de Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığa *"diabetes"* ismini vermiştir.

1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud-Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889'da V. Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra, 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi, insülin ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişiklikler gözlenmiştir (13).

1926 yılında Frank bugünkü oral antidiabetiklerin atası *"Synthalin"* i buldu. 1942'de Laubaiter, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuştur. 1973' de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (14).

2.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi

Son 25 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Örneğin 1976-1994 yılları arasında ABD' de erişkinlerde DM prevalansı %8,9'dan %12,3'e çıkmıştır. Bu rakamlar tanısı konmuş ve henüz tanı almamış vakalarıda içermektedir (15). Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet sıklığı dünya çapında artmakla birlikte, obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak yakın gelecekte Tip 2 diyabet sıklığında daha fazla bir artış beklenmektedir (16).

Diyabet prevalansı ve insidansı toplumlarda her geçen gün artmaktadır. Çeşitli ülke ve toplumlarda diyabet epidemiyolojisi, bilhassa Tip 2 insidans ve prevalansı değişiklik göstermektedir. Bu durum etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesi ve etkenliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik düzeyin değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklılığından kaynaklanmaktadır (13).

Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu Tip 2'dir. Buna karşılık Amerika'da yaşayan Pime Kızılderililerinde prevalans %55'in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır (17). Tip 1 DM insidansı en yüksek İskandinavya'dadır, Pasifik kıyılarında ise çok daha düşüktür. Kuzey Avrupa ve ABD'de Tip 1 DM görülme sıklığı ara değerdedir (18).

IDF'in 2017'de yayınladığı *"Diyabet Atlası"*nın verilerine göre dünya üzerinde 2017 yılı itibarı ile DM tanısı almış 425 milyon insan bulunmaktadır ve bu sayının 2045 yılında %48 artarak 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Dünya genelinde 425 milyon erişkinin veya başka bir deyişle 20-79 yaş arası erişkinlerin %8,8'inin diyabetik olduğu tahmin edilmektedir. Kişi başına düşen gelirin yüksek olduğu ülkelerde tüm DM tanılı hastaların %87-91'ini Tip 2 DM, %7-12'sini Tip 1 DM, %1-3 kadarını da diğer nedenlere bağlı DM oluşturmaktadır (1).

Ülkemizde en geniş kapsamlı diyabet epidemiyolojisi çalışması, TURDEP grubu tarafından, 1997-1998 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'nın, Türk İstatistik Enstitüsü'nün ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün katılımlarıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre diyabet prevalansı % 7,2 olarak bulunmuştur. Çalışmada prediyabet prevalansı ise % 6,7 olarak saptanmıştır. Her iki durumun da kadın popülasyonda erkeklere oranla daha fazla olduğu ve şehirlerde, kırsal kesime oranla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (19). 2013 yılında yayınlanan TURDEP II sonuçlarına göre ise ülkemizde DM prevelansı %16,5, izole bozulmuş açlık glukozu (IFG/BAG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT/BGT) ve prediyabet prevalansı ise sırasıyla %14,7, %7,9 ve %8,2 olarak rapor edilmiştir (20).

2.1.3 Diyabet Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus

ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre DM tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (21). (Tablo1.1)

Tablo 1.1: *Diyabetes Mellitus tanı kriterleri*

APG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L). (Açlık son 8 saat içinde kalori alımı olmaması şeklinde tanımlanır.)	**Aşikar DM**
OGTT esnasında 2. saat PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Test 75g anhidroz glukoz su içinde çözündürülerek WHO tarafından tanımlanan şekilde yapılmalıdır.)	
A1C ≥6.5% (48 mmol/mol). (Test NGSP sertifikalı bir laboratuvarda ce DCCT ölçüm standartlarında yapılmalıdır.)	
Klasik hiperglisemi semptomları mevcut olan veya hiperglisemik krizdeki hastada rastgele bakılan PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L).	
APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı, DCTT: Diyabetes Control and Complications Trial	

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

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, Tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir.

Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) araştırılması amacıyla geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının yanı sıra tek aşamalı tanı yaklışımı da giderek yaygınlaşmaktadır. ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre GDM için tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 1.2)

Tablo 1.2: *Gestasyonel DM tek aşamalı yaklaşım tanı kriterleri*

<table>
<tr><td colspan="2">Daha önce DM tanısı olmayan 24-28. gebelik haftasındaki gebede 75g OGTT yapılır. (Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah yapılmalıdır.)
Açlık, 1. ve 2. saat PG bakılır.
Eğer herhangi bir ölçümdeki değer aşağıda verilen kriterleri karşılıyorsa tanı konulur</td></tr>
<tr><td>APG ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L)</td><td rowspan="3">Gestasyonel DM</td></tr>
<tr><td>1.saat PG ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L)</td></tr>
<tr><td>2.saat PG ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L)</td></tr>
<tr><td colspan="2">APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi</td></tr>
</table>

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diyabetes and Pregnancy Study Groups), gebeliğin 24.-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM taraması yapılmasını önermiştir. (Tablo 1.2) Günümüzde hala gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), Amerikan NIH (National Institutes of Health) GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır. ADA 2015 yılından beri 'Diyabette Tıbbi Bakım Standartları' raporlarında, GDM tanısında tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin, seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmektedir (9). (Tablo1.3)

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler (9).

Tablo 1.3: *Gestasyonel DM iki aşamalı yaklaşım tanı kriterleri*

- Daha önce DM tanısı olmayan 24-28. gebelik haftasındaki gebede 50g GLT yapılır.(Test rastgele bir anda yapılabilir, açlık gerekmez.)
- Yükleme sonrası 1. saat PG ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ise 100g OGTT yapılır.
- Açlık, 1., 2. ve 3. saat PG bakılır.
- Tanı için aşağıda verilen 4 limit değerden en az 2 tanesinin karşılanması veya geçilmesi gerekir.

	Carpenter-Coustan	**NDDG**	**Gestasyonel DM**
Açlık	95 mg/dL (5.3 mmol/L)	105 mg/dL (5.8 mmol/L)	
1.saat	180 mg/dL (10.0 mmol/L)	190 mg/dL (10.6 mmol/L)	
2. saat	155 mg/dL (8.6 mmol/L)	165 mg/dL (9.2 mmol/L)	
3.saat	140 mg/dL (7.8 mmol/L)	145 mg/dL (8.0 mmol/L)	

PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, GLT: glukoz yükleme testi, NDDG: National Diabetes Data Group

Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥140 mg/dL ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG kesim noktası 140 mg/dL alınırsa GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.saat PG 130 mg/dL kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilir. Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dL ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (9).

Prediyabet

Prediyabet tanımı ADA tarafından PG düzeyleri DM tanı kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilmeyecek kadar yüksek PG düzeyi olan kişiler için kullanılmıştır (21). Prediyabet bir klinik antite olarak değerlendirilmemelidir, ancak DM ve kardyovasküler hastalık açısından risk oluşturduğu kabul edilmektedir.

Prediyabet tanı kriterleri ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzunda aşağıdaki tablodaki gibi belirtilmiştir (21).

Tablo 1.4: *Prediyabet tanı kriterleri*

<table>
<tr><td>APG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) -125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında ise</td><td>IFG/BAG</td><td rowspan="3">• 3 kriterden herhangi birinin karşılanması durumunda:

Prediyabet
(Artmış DM riski)</td></tr>
<tr><td>75g OGTT esnasında 2. saat PG 140 mg/dL (7.8 mmol/L) - 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında ise</td><td>IGT/BGT</td></tr>
<tr><td>HbA1c 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) arasında ise</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, IFG/BAG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT/BGT: Bozulmuş glukoz toleransı</td></tr>
</table>

2.1.4 Diyabet Sınıflaması

Diyabet klinik ve etyopatogenetik açıdan temel olarak 4 gruba ayrılabilir. ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diyabetes-2018' kılavuzunda ve literatürde bu gruplar aşağıdaki gibi belirtilmektedir (21,22).

1. Tip 1 DM (β hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetmezliği)
2. Tip 2 DM (İnsülin rezistansı ile birlikte rölatif insülin yetmezliği durumlarından herhangi birinin predominant olduğu tablolar görülebilir)
3. Gestasyonel DM
4. Diğer spesifik DM tipleri

Bunlardan ilk 3'ü primer DM olarak bilinirken spesifik DM tipleri sekonder DM olarak da adlandırılabilir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabet, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırıma uymaz. Uzmanlara göre, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, β-hücre kütlesi ve fonksiyonunu azaltır. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif çıkmasının, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini öngördüğü bilinmektedir. Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantikorların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır. Glukoz ve $HbA1_c$, DKA gelişmesinden çok önce yükselir.

Diyabetin etyolojik sınıflaması aşağıdaki tabloda verildiği gibidir. (Tablo 1.5)

Tablo 1.5: *Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması*

<table>
<tr><td colspan="3">1. Tip 1 DM
A. İmmun aracılı
B. İdiopatik</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Tip 2 DM</td></tr>
<tr><td colspan="3">3. Gestasyonel DM</td></tr>
<tr><td colspan="3">4. Diğer spesifik tipler</td></tr>
<tr><td rowspan="2">A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
20. Kromozom, HNF-4a(MODY1)
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
12. Kromozom, HNF-1a(MODY3)
13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
17. Kromozom, HNF-1β(MODY5)
2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
9. Kromozom, CEL (MODY8)
7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
11. Kromozom, INS (MODY10)
8. Kromozom, BLK (MODY11)
Mitokondriyal DNA
11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11
Diğerleri</td><td>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
Fibrokalkulöz pankreatopati
Hemokromatoz
Kistik fibroz
Neoplazi
Pankreatit
Travma/pankreatektomi</td><td>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
Anti insülin-reseptör antikorları
“Stiff-man” sendromu
Diğerleri</td></tr>
<tr><td>D. Endokrinopatiler
Akromegali
Aldosteronom
Cushing send
Feokromosit
Glukagonom
Hipertiroidi
Somatostatin</td><td>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
Alström sendromu
Down sendromu
Friedreich tipi ataksi
Huntington korea
Klinefelter sendromu
Laurence-Moon-Biedl sendromu
Miyotonik distrofi
Porfiria
Prader-Willi sendromu
Turner sendromu
Wolfram (DIDMOAD) sendromu</td></tr>
<tr><td>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
Leprechaunism
Lipoatrofik diyabet
Rabson-Mendenhall sendromu
Tip A insülin direnci
Diğerleri</td><td>E. İlaç veya kimyasal ajanlar
Atipik anti-psikotikler
Anti-viral ilaçlar
β-adrenerjik agonistler
Diazoksid
Fenitoin
Glukokortikoidler
a-İnterferon
Nikotinik asit
Pentamidin
Proteaz inhibitörleri
Tiyazid grubu diüretikler
Tiroid hormonu
Vacor</td><td>H. İnfeksiyonlar
Konjenital rubella
Sitomegalovirus
Koksaki B
Diğerleri (adenovirus, kabakulak
Diğerleri</td></tr>
</table>

2.1.5 Diyabet Patogenezi

Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmun (Tip 1B) β-hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1A diyabette, genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Erken evreleri yukarıda behsedilen tip 1A diyabetin, Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar, genellikle birinci yılın sonuna doğru kanda kaybolur (23).

Otoimmün belirteçler, adacık hücre otoantikorları ve anti-GAD (GAD65), anti-insülin, anti-tirosin fosfataz, anti-fogrin IA-2 ve IA-2β ve anti-ZnT8 (çinko transporter-8) antikorları içerir. Tip 1 diyabet, otoimmün belirteçlerden bir veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Hastalığın HLA DQA ve DQB genleri ile güçlü bağlantıları gösterilmiştir (24,25).

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

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent Otoimmün Diyabet (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidoza yatkındır (9).

Tip 2 DM

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğu ile ortaya çıkan bir hastalıktır (59). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, fakat son 10-15 yılda obezite prevalansındaki artışa bağlı olarak özellikle çocukluk veya adolesan çağlarında Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (60). İleri yaş, obezite, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık olmasına rağmen genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Hastaların çoğu obezdir. Obezite, diyabetin ortaya çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (59,61). Tip 2 DM insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'ını Tip 2 DM oluşturur (62).

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücreleri insülin sekresyonunu iki fazda salgılar; biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgılayan fazlardır. Normalde insülin

salınımı pulsatil bir şekilde sağlanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın olmayışı ve pulsatil salgı düzeninde aksama Tip 2 DM gelişimine ilk belirti olan beta hücre fonksiyon bozukluğudur ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir (63). İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukoz uptake'inde bu azalma insülin duyarlılığında da azalmaya yol açar (64). İnsülin duyarlılığını etkileyen birçok faktör vardır bunlar; yaş, cins, ırk, obezite, kan basıncı yüksekliği, ailesel DM varlığı, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır (65).

Tip 2 DM tanısı konulmadan gerek insülin etkisinde azalma, gerekse insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bundan dolayı şiddetli insülin direncinin olduğu hastalarda, insülin sekresyonları yeterli miktarda artırılabilirse glukoz seviyeleri normal seyredebilir.

İnsüline bağlı glukozun transportu, glukoz transport proteinleri ile gerçekleştirilir. Glukoz taşıyıcı ailesi (GLUT), 11 değişik proteininden oluşur ve bu proteinler D-glukozun konsantrasyon farkından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu süreçten temel olarak GLUT-4 sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasındaki glukoz taşıyıcısıdır. GLUT-4 ve glukoz taşıyıcılarının birçoğu, uyarılmamış yağ hücrelerindeki hücre içi depolarda bulunurlar (61,64). GLUT-4 seviyesindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 seviyesindeki düşüklük ise glukoza karşı oluşan erken insülin cevabının yokluğundan sorumludur (62).

İnsülin direncinin Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarından biri olduğuna daha önce değinilmişti. Hücre düzeyindeki insülin direnci, insülin fonksiyonunda azalma şeklinde tanımlanabilir ve sadece glukoz uptake'ini değil aynı zamanda insüline karşı gelişen diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla birçok hücre ve dokuda farklı defektlerin değişik kombinasyonları gelişir, bunun sonucunda bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlanır. İnsülin direnci sonucu oluşan ilk bozukluk insülin hipersekresyonudur, bunu daha sonra insülinin periferik dokulardaki etkisinde azalma takip eder. Fakat bu değişimlerin plazma glukoz düzeyinden bağımsız oldukları bildirilmektedir (63).

Tip 2 DM'da kas dokusunda insülin reseptör kinaz ve glikojen sentaz aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülin etkinliği azalmaktadır. İnsülinin etkinliği, yalnız glukoz uptake ile ilgili değildir aynı zamanda insülin sekresyonu ve insülin direnci, mitokondride enerji tüketimini, metabolik olarak aktif ve adipositlerin değişimini, hücre büyümesini sağlayan gen ağlarında değişiklikleri indükleyen genler gibi birçok süreçte insülinin etkisi söz konusudur (63,67).

İnsülin direnci ve insülin eksikliği tek başlarına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve buna bağlı glukoz homeostazisi iki yolla düzenlemektedir. Plazma glukoz artışı insülin sekresyonunu uyarmakta, bu da zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir (64).

Plazma glukozu 140 mg/dL'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı devam ettirememekte ve insülin

sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dL'nin üzerindeki Tip 2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu iki parametre ciddi insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve IGT, Tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (65).

İnsülin direncine bağlı olarak diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir: (22)

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem): Bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir, fakat periferik insülin direnci vardır. Bu direnç normale göre daha fazla insülin salgılanarak kırılmaya çalışılır. Bu dönemde açlık ve postprandiyal kan şekerleri seviyeleri normal sınırlardadır.
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Periferik insülin direnci giderek bozulur. Pankreas beta hücrelerindeki aşırı yük sebebiyle insülin salgılanması azalır ve glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık şekerleri normaldir, fakat postprandiyal hiperglisemi gelişir.
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): İnsülin direncinin artması kompansasyonda da bozulmaya sebep olur. Ayrıca karaciğerde glukoz üretimindeki artış plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.
4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): Bu dönemde insülin direnci en üst seviyededir ve oluşan glukoz toksisitesi beta hücrelerinden daha az insülin salgılanmasına yol açar. Birinci fazda oluşan insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması insülin direncine yol açar. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini daha da şiddetlendirmektedir (68). Yüksek glukoz seviyesi (glukotoksisiste) veya artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler ayrıca Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar (69). Ayrıca Tip 2 diyabet gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır. Örneğin insülin reseptörü ve insülin substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonların insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonların ise insülin eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (66). İnsülin sekresyonunu fizyolojik olarak artıran önemli bir gastrointestinal hormon olan GLP1 seviyelerinin Tip 2 diyabetlilerde normal veya yüksek olduğu fakat buna karşın etkisinin azaldığı gözlenmiştir (63).

İnsülin direnci oluşmasında bazı moleküler dikkat çekmektedir. Bunlar;

- Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α),
- İnterlökin-6 (IL-6),
- Membran glikoprotein plazma hücre antijen-1(PC-1)
- Leptin olarak sayılabilir (64).

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (27,28,29)

Tip 2 diyabet patogonezinde sorumlu mekanizmalar son dönemde *'Omnious Octet'* olarak adlandırılmıştır. (Tablo 1.6)

Tablo 1.6: *Tip 2 DM patogenezinde sorumlu tutulan faktörler*

1. İnsülin sekresyonunda bozulma.
2. Artmış glukagon sentezi.
3. Hepatik glukoz çıkışında kontr-insülin hormonlara bağlı artma.
4. İntestinal sistemde azalmış inkretin etkinliği.
5. İskelet kasında azalmış glukoz uptake'i.
6. Adipoz dokuda artmış lipoliz ve azalmış glukoz uptake'i.
7. Renal glukoz reabsorbsiyonunda artma.
8. Serebral nörotransmitter defektine bağlı iştah değişiklikleri.

Tip 2 DM çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (9,30)

2.1.6 Diyabet Komplikasyonları

2.1.6.1 Akut Komplikasyonlar

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

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)

- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. 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.

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

İnsülinin ileri derecede eksikliği nedeni ile protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının ileri derecede bozulması sonucu oluşan, zamanında tedavi edilmezse ilerleyerek ölüme neden olabilen akut bir diyabet komplikasyonudur. Mortalitesi %6-10 civarında olup daha çok çocukluk döneminde görülür (31).

DKA tablosunun oluşması için tetik çeken bir başka faktörün bulunması gereklidir. (Tablo 1.7) En sık rastlanan nedenler arasında yetersiz insülin, enfeksiyon, ağır stres (fiziksel veya emosyonel), hipokalemi (diüretiğe bağlı), myokard infarktüsü, travma, serebrovasküler ataklar, renal yetmezlik ve yetersiz sıvı alımı gösterilebilir (31, 32).

Beyin ödemi diyabetik ketoasidozun en ölümcül olan ve en korkulan, nadir olarak DKA tablosundaki çocukların %0,2–1' inde görülen komplikasyonudur. Çok hızlı hipotonik ve fazla miktarda sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değiştirilmesi, fazla bikarbonat verilmesi ve glukoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir. Baş ağrısı, davranış değişikliği, üriner inkontinans, kan basıncında değişiklik, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı, papil ödemi başlıca bulgulardır. Tedavi edilmezse konvülziyon ve herniasyon gelişebilir (30).

Tablo 1.7: *DKA predispozan durumlar,semptom, fizik muayene, laboratuvar bulguları*

Predispozan Faktörler	Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları	Laboratuvar Bulguları
• İnfeksiyonlar • Yeni başlayan tip 1 diyabet • İnsülin tedavisindeki hatalar • Diyet sırasında yapılan hatalar • Serebrovasküler olaylar • Alkol • Pankreatit • Miyokard infarktüsü • Travma, yanık • Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler) • Hipertiroidi, feokromositoma, akromegali	• Halsizlik • 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	• PG >300 mg/dL • Ketonemi ≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+ • Kan pH ≤7.30 • Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤15 mEq/l • Serum ozmolalitesi <320 mOsm/l • Anyon açığı genellikle >12) • Dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif lökositoz (10.000-15.000/mm3) • Serum amilaz ve lipazda normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselme

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (33).

Belirgin ketoasidozun yokluğunda şiddetli hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon ile karakterizedir. İnsüline bağımsız Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda, önceden diyabeti olduğu bilinmeyen yaşlı hastalar veya sadece diyet ya da diyet ve sülfonilüreler ile tedavi edilen hafif diyabetiklerde hiperosmolarite gelişebilir (34).

Hastada ketoasidozu engelleyecek kadar insülin salgısı mevcuttur bu nedenle keton düzeyi hiç artmaz ya da çok az yükselir fakat insülin hiperglisemiyi düzeltmeye yeterli değildir. İdrar hacminin ve idrarla atılan glukoz miktarının azalması, hiperglisemi ve hiperosmolaritenin ağırlaşmasına yol açar (34,35).

Tedavide ilk yaklaşım dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği için diyabetik ketoasidoza benzer şekilde sıvı replasmanı ve hiperglisemin düzeltilmesi için de insülin tedavisi esastır. Tromboembolik olayların dehidratasyondan dolayı fazla olması nedeniyle antikoagülan tedavi başlangıcında uygulanır (31,34).

Aynı DKA'da olduğu gibi HHD için de predispozan faktörlerin bulunması beklenir ve en sık olarak enfeksiyonlara sekonder olarak gelişir. Klinik ve laboratuvar bulgular olarak DKA ile benzer ve farklı yanları mevcuttur. (Tablo 1.8)

Tablo 1.8: *HHD predispozan durumlar, klinik ve laboratuvar bulgular*

Predispozan Faktörler	**Klinik ve Laboratuvar Bulgular**		
• Enfeksiyonlar • Miyokard infarktüsü • Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay) • Gastrointestinal sorunlar Böbrek yetersizliği • Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb.) • KH toleransını bozan bazı ilaçlar • Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması	• HHD'de su ve elektrolit kayıpları daha ön plandadır. • Sıvı açığı 8-10 litre civarındadır. • Na, K, Cl, Mg, Ca ve fosfat kayıpları vardır. • Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dL ve ozmolarite 360 mOsm/kg civarıdır. • Serum Na+ düzeyi çoğu kez >140 mEq/l'dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na+, olduğundan daha düşük ölçülebilir	• 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.	• Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroiddir. • Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir. • Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir

Laktik Asidoz (LA)

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Laboratuvarda kan laktat düzeyi >5 mmol/l, pH <7.30 bulunur (9,14).

Biguanid kullanan diyabetiklerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur. Metformine bağlı LA insidansı çok düşüktür (<0.003/1000 hasta yılı). Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır (37).

Hipoglisemi

Genel olarak, hipoglisemi tanısı için *'Whipple triadı'* geçerlidir. Buna göre;

- PG <50 mg/dL bulunması,
- Düşük glisemi ile uyumlu semptomlar
- Semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi tanısaldır.

Ancak, pek çok diyabetli 50 mg/dL'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.

Hipogliseminin semptomlarını iki grupta toplanabilir:

- Adrenerjik semptomlar
- Nöroglikopenik semptomlar

Adrenerjik belirtiler arasında anksiyete, sinirlilik, titreme, terleme, açlık hissi, çarpıntı, irritabilite, solukluk, bulantı, ateş basması, anjina sayılırken; nöroglikopenik belirtiler baş ağrısı, bulanık görme, paresteziler, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, kulak çınlaması, unutkanlık, koordinasyon bozukluğu, mental bozukluklar, davranış değişiklikleri, üşüme duyumu, sabah uyanma güçlüğü, senil demans, organik personalite sendromu, geçici hemipleji, geçici afazi, kas kontraksiyonları ve komadır (38).

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Başlıca nedenler:

- Aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyuşmazlık)
- İnsülin biyoyararlığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorbsiyon artışı, anti-insülin antikorları, kronik renal yetersizlik)
- İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuvar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon)
- Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması, ve/ veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral antidiabetik olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaçların kullanımı) olarak sayılabilir (9,39,40).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

Fizyopatolojinin temelini hızlanmış ateroskleroz oluşturur. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (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 (9,40).

Akut koroner sendromlar (AKS), miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır (9,41).

Diyabet süratlenmiş ateroskleroz için risk faktörüdür. Ateroskleroz riski özellikle kontrolsüz diyabetlilerde fazladır; çünkü ek olarak hiperkolestrolemi ve hipertrigliseridemileri vardır. Koroner, serebral ve periferik damarlar olaya iştirak ederler. Büyük damarlara ait değişiklikler, diyabetlilerde farklı değildir. Fakat daha erken yaşlarda başlar ve daha sık görülür. Büyük damar hastalığı ve komplikasyonları 2-3 misli daha fazladır. Erişkin diyabetlilerin % 65-75'i kalp veya büyük damar hastalıklarına bağlı hastalıklardan ölmektedir. Diyabetli olmayanlarda 40 yaşa kadar her iki cinste de ateroskleroz ve komplikasyonlarının prevalansı düşüktür (%2-5). 40-60 yaşları arasında %35-45'e kadar çıkar; 60 yaşından sonra %40-60'tır. Erkeklerde 5-7 kere daha sıktır. Diyabetlilerde ise ateroskleroz ve komplikasyonları her yaşta kadınlarda daha fazla olmak üzere artmıştır (43).

Tablo 1.9: *Diyabetik mikro ve maskovasküler komplikasyonlar*

GÖZ	1.Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik) 2.Vitreus kanaması 3.Rubeozis iritis 4.Glokom 5.Katarakt 6.Oküler kas felci
BÖBREK	1.İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson) 2.Kronik böbrek yetersizliği 3.Renal papiller nekroz 4.Kronik pyelonefritis 5.Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
PERİFERİK SİNİRLER VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	1.Somatik Diyabetik nöropati 2.Otonom Diyabetik nöropatisi 3.Diyabetik inmeler
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	1.İskemik kalp hastalıkları 2.Diyabetik kardiyomiyopati 3.Diyabetik periferik arter hastalığı 4.Diyabetik arteryal organ beslenme bozukluğu
DERİ VE BAĞ DOKUSU	1.Necrobiosis lipoidica diabeticorum 2.Xantoma diabeticorum 3.Granuloma annulare 4.Fronküloz 5.Mikotik enfeksiyonlar
GEBELİK	1.İri bebek gelişimi insidansında artış 2.Kongenital defekt 3.Gebelikte miad gecikmesi 4.Neonatal hipoglisemi 5.Neonatal ölüm değerlerinde artış

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları 3 başlıkta toplanmaktadır. Bunlar :

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati olarak sıralanabilir.

Diyabetik Retinopati (DR)

Diyabetik retinopati gözün retina bölümündeki küçük damarların hastalığıdır. Toplumdaki görme bozukluklarının önemli bir nedenidir. 16-65 yaş arasında görülen körlüklerin %20'sinden sorumludur. Diyabetlilerin yaklaşık %2'sinde retinopatiye bağlı görme kaybı oluşur. Diyabetin süresi göz komplikasyonları ile direkt ilişkilidir. Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 1 diyabetli olguların hemen hemen tümünde, Tip 2 diyabetli olguların ise %60'ından fazlasında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir (44,45).

Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir (46).

Diyabetik retinopati taraması, pubertal başlangıç gösteren DM için hastalık başlangıcından 5 yıl sonra veya 11 yaşından sonra veya puberte başladıktan sonra yılda bir kez yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. (47).

Diyabetik retinopatiye karşı en etkin önleyici tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. Yoğun insülin tedavisi ile retinopati ilerlemesinin yavaşlatıldığı ve proliferatif retinopati gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın ilerlemiş retinopati iyi metabolik kontrol ile düzeltilemez (48).

Diyabetik Nefropati (DN)

Diyabetik nefropati olarak adlandırılan klinik sendrom persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, GFR'de progresif azalmave kardiyovasküler morbidite-mortalitede artış ile karakterizedir . Diyabetik nefropati özellikle batı ülkelerinde terminal böbrek yetmezliğinin esas nedenidir. Diyabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'da birbirine yakındır. Tip 1 DM'lu hastaların %30-40'ında DN görülür. Bu hastaların çoğunda hastalığın başlangıcından itibaren 10 yıl içinde önemli derecede renal hasar saptanmaktadır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM'da nefropati prevalansı % 5-10'dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer

çalışmalar diyabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir (49).

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.

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 enfeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (9,50).

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 m^2 ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m^2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m^2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m^2 veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

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-i ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa, diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır (9,51).

Diyabetik Nöropati (DNP)

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

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 monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

Nöropati periferik ve otonom sinir siteminde oluşan bozukluklardır ve diyabette hiperglisemin etkisiyle yaygın olarak ortaya çıkar. Diyabetik nöropatinin görülme sıklığı farklı gruplarda %5 ile %60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ortalama olarak diyabetlilerin tanı konduğu anda %10'unda nöropati olduğu, tanıdan 20 yıl sonra bu oranın %20'ye çıktığı belirtilmektedir. Diyabetik nöropati hiperglisemi ile yakın ilişki içindedir. Diyabet kontrolü kötü olanlarda nöropati sıklığı artmaktadır (46,48).

Diyabetli hastalarda görülen nöropati temel olarak periferik ve otonom nöropati olarak 2 grupta incelenir. (Tablo 1.10)

Tablo 1.10: *Diyabetik periferik ve otonom nöropatiler*

<table>
<tr><th colspan="2">Periferik Nöropati</th><th>Otonom Nöropati</th></tr>
<tr>
<td>Distal polinöropati

1. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
2. Propriosepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir.
3. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
4. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir.
5. El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.
6. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.
7. Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir.</td>
<td>Fokal nöropatiler

1. Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.
2. <u>Kraniyal mononöropatiler:</u> Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.
3. <u>Radikülopati:</u> Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
4. <u>Pleksopati:</u> Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur</td>
<td>1. Ortostatik hipotansiyon .
2. <u>Kardiyak denervasyon sendromu:</u>
• Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.
• Disritmiler (sıklıkla taşikardi)
• Egzersiz toleransında azalma.
• Sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü, ani ölüm görülebilir.
3. <u>Gastrointestinal nöropati:</u>
• Mide boşalması gecikir (gastroparezi)
• Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir)
• Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir
• Konstipasyon (kolon atonisi)
• Gece diyareleri
• Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
4. <u>Genitoüriner nöropati:</u>
• Erektil disfonksiyon
• Retrograd ejakülasyon ve infertilite
• Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas
• Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, enfeksiyon)
5. <u>Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness):</u>
• Hipoglisemiye kontrregülatuvar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.
6. <u>Otonom sudomotor disfonksiyon:</u>
• Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
7. <u>Gustator terleme (santral hiperhidroz):</u>
• Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)</td>
</tr>
</table>

2.1.7. Diabetes Mellitus Tedavisi

Diabetes mellitus dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Son 10 yıl içerisinde Tip 1 ve Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde büyük ilerlemeler olmuş, buna karşılık tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Ancak günümüzde diyabet için tam bir iyileşmeden bahsedilemez. Özellikle Tip 1 DM'da immünolojide, moleküler biyolojide ve immünoterapide belirgin ilerlemeler olduğu için tamamen iyileşme geleceğe yönelik hedef

olmalıdır. Tip 2 DM'lu hastalarda makrovasküler hastalık gelişme riski büyük oranda artmıştır. Tedavide sadece glisemi kontrolü yeterli değildir. Aynı zamanda obezite, glukoz intoleransı, lipid anormallikleri, hipertansiyon (HT) ve sigara gibi risk faktörlerini de düzeltmeye gayret edilmelidir (52).

2.1.7.1 DM Tedavisinde Hedef Değerler

Diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c, açlık plazma glukozu, postprandiyal kan glukozu ile birlikte lipid profili açısından hedef değerler ve kan basıncı değerleri birçok kılavuz tarafından belirlenmiştir. (Tablo 1.11)

Tablo 1.11: *Diyabetik hastada hedef biyokimyasal parametreler ve kan basıncı değerleri*

Parametre	**Hedef Değerler**
$HbA1_c$	≤%7 (≤53 mmol/mol)
APG/öğün öncesi PG	80-130 mg/dL
Öğün sonrası 2. Saat PPG	<160 mg/dL
Kan basıncı	<140/90 mm Hg
LDL	<100 mg/dL (primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dL)
TG	<150 mg/dL
HDL	erkekte >40 mg/dL, kadında >50 mg/dL
Non-HDL kolesterol	<130 mg/dL (düşük riskli hastalarda), <100 mg/dL (yüksek riskli hastalarda)

PG: plazma glukozu, PPG: postprandiyal plazma glukozu, LDL: low density lipoprotein, TG: trigliserid, HDL: high density lipoprotein, KV: kardyovasküler

2.1.7.2 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Nonfarmakolojik Tedavi

Diyabet ömür boyu süren bir hastalıktır. Tedavisi mümkündür ama tam iyilişme söz konusu değildir. Bu nedenle tedavi ömür boyu sürer. Diyabetin tedavisinde olumlu yönde uygulanacak yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç yoktur. Yaşam tarzı değişiklikleri yalnız kan şekeri üzerine değil diğer tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir (53). Diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin ve non-farmakolojik tedavinin sağladığı olumlu sonuçlar şunlardır:

- Yaşam tarzı değişikliği diyabet tedavisinin yerleşmiş temel taşlarından birisidir ve diyabet gelişme riski yüksek olan bireylerde bu yaklaşım hastalığın seyrinin erken bir noktasındaki başlangıç tedavisi olarak görülebilir.
- Her ne kadar diyabet tanısında belli glukoz değerleri tanımlanmışsa da, diyabetik komplikasyon riskinin bu değerlere ulaşmadan önceki prediyabetik evrede başladığı açıktır. Tedaviye başlamak için diyabet tanı kriterlerine uygun değerlere ulaşana kadar beklemek hastalığın doğal seyri içinde geç kalmak anlamına gelmektedir.
- Yaşam tarzı ile ilgili olarak alınacak önlemler, başlıca kilo kaybını artırarak ve insülin duyarlılığını iyileştirerek tip 2 diyabet gelişiminden sorumlu temel fizyopatolojik mekanizmaları hedef almaktadır.
- Yaşam tarzı değişiklikleri dislipidemi, artmış kan basıncı, obezite, prokoagülan ve proinflamatuar aktivite de artış gibi hem diyabetin hem de komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili metabolik bozukluklarda olumlu değişikliklere yol açmaktadır (54).

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde bir diyetisyene sevk edilmesini önermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi (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.

TBT, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

1. Genel değerlendirme
2. Eğitim
3. Hedef saptama
4. Tedavinin değerlendirilmesi

Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin amaçları genel olarak bireye özgü sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oluşmasını sağlayarak ve uygulamaları destekleyerek kan glukoz düzeylerinde, KVH riskini azaltacak şekilde lipid profilinde, kan basıncı ve vücut ağırlığında bireyselleştirilmiş hedefleri sağlamak ve korumaktır. Ayrıca besin öğesi alımını yaşam tarzına uygun şekilde modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek veya komplikasyonların gelişme oranını azaltmak, bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini ve değişime istekliliğini dikkate alarak beslenme gereksinimlerini

belirlemek, besin seçiminde bilimsel kanıtlarla desteklenmiş sınırlamaları yaparken yemek yemenin zevkini sağlamak temel hedefler arasındadır.

Günlük karbonhidrat (KH) miktarı günlük total kalorinin % 50-60'ını teşkil eder. Karbonhidrat alımı kan şekerinin kontrolünde odak noktadır. Bireyin glukoz ihtiyaçları, ağırlık durumu, lipid profili ve yeme alışkanlıklarına göre karbonhidrat alımı bireyselleştirilmelidir. Günümüzde diyabetli hastanın beslenmesinde karbonhidrat kısıtlaması önerilmemektedir. Günlük enerji gereksinmesi, alınan karbonhidrat miktarından çok alınan enerji miktarı ile ilişkilidir. Karaciğerin protein, yağ ve karbonhidrat gibi değişik besin öğelerinden glukoz oluşturma özelliği bulunmaktadır. Diyette karbonhidrat alımı sınırlandığı zaman hastada kan lipid ve kolesterol düzeyleri artmakta ve koroner kalp hastalığına yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Karbonhidratların kompleks karbonhidratlar olması önerilir (31, 55).

DM'lu kişilerde de protein oranı normal kişiye önerilen kadardır. Günlük total kalorinin %10-20'sini protein oluşturur ancak nefropati durumunda bu oran %10'a kadar indirilir. Gebeler ve çocuklarda protein miktarı yüksek tutulur (56).

Total yağ günlük kalori ihtiyacının %30'undan azını teşkil etmelidir. Diyabetli bireylerin aterosklerotik hastalık gelişme riskleri, genel popülasyona göre önemli derecede yüksektir. İyi kontrol edilmeyen Tip 1 DM'lu bireylerde plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları yüksektir ve DM koroner arter hastalık riskini 3-4 kat daha arttırmaktadır. Diyabetli bireylerin beslenme programında yağlarla ilgili temel hedef doymuş yağ ve kolesterolü kısıtlamaktır (57).

Posa günde 40 grama kadar verilir. Glisemik regülasyona yardımcı olur, aterojenik lipidleri düşürür. Suda erimeyen posalar gastrointestinal sistemden geçiş zamanını ve fekal kitleyi etkilerken, kan glukoz ve kolesterol üzerine çok hafif etkilere sahiptir. Suda eriyen posalar ise dışkı miktarı üzerine hafif etkiye sahipken, saf halde yenildiklerinde serum glukoz ve insülin seviyelerini düşürürler. Kan basıncını düşürürler. Doygunluk hissi sağlar ve kilo verdirir. Gaz, diyare gibi yan etkileri olabilir (35, 47)

Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Diyabetik hastada egzersizin temel hedefi mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm hastalara önerilmesidir. Böyle bir program genel sağlık yararları ve kilo kaybını kolaylaştırması bakımından önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz öncesinden başlayarak, egzersiz sırasında ve sonrasında emniyet ilkelerine dikkat edilmelidir.

Yürüyüş, koşma, bisiklete binme gibi egzersiz tipleri maksimal oksijen tüketimini artırarak kalp atım hızını yavaşlatır ve total yağ kitlesi küçülür. Düzenli egzersiz ömrü uzatır ve komplikasyonları azaltır. Nondiyabetik gençlerde egzersiz ileride gelişebilecek Tip 2 DM'u %35-40 azaltır. Egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan enerji önce kas glikojeninden sonra kan glukoz ve serbest yağ asitlerinden sağlanır. Kas glukoz ihtiyacı artar ancak insülin gereksinimi artmaz. Artan kas glukoz gereksinimini karşılayabilmek için hepatik glukoz

yapımı artar. Hepatik glukoz yapımı glukojenoliz ve glukoneogenez yoluyla sağlanır. Kişide enerji alımı gerçekleşmez ancak egzersiz uzar ise 2-3 saat içinde hipoglisemi gelişir. Hipoglisemi gelişimini önlemek için, kan glukozu egzersiz öncesi ve sonrası ölçülmeli, anormal bir durum varsa egzersize ara verilmeli, egzersiz öncesi insülin dozu azaltılmalı ve insülin egzersiz yapılmayacak bir bölgeye uygulanmalı, egzersizin şiddet ve süresine bağlı olarak egzersiz sonrası 24 saate kadar yiyecek alımı artırılmalıdır (58).

2.1.7.3 Farmakolojik Tedavi

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılır. OAD'ler gebelikte kullanılmaz (çoğunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli verileri yoktur veya kontrendikedir). Metformin ve bazı sulfonilüre (SU)'lerin gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar varsa da, FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD bulunmamaktadır (70).

Ülkemizde başlıca,

- insülin salgılatıcı (sekretogog),
- insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer)
- insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar,
- alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ)
- sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i; glukoretikler; gliflozinler)

olarak beş grup anti-hiperglisemik ilaç bulunmaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan bir dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ile bir safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise glukoz düşürücü olarak hafif-orta derecede etkinliği olan ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildirler.

Sülfonilüreler

Bu grup bileşikler pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak kan şekerini düşürürler. Beta hücre membranı üzerindeki reseptöre bağlanarak, ATP'ye hassas potasyum kanalını kapatırlar. Böylece potasyumun hücre içinden çıkışını önleyerek hücre membranını depolarize ederler. Hücre membran depolarizasyonu sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açarak ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesi sağlanır. Sonuçta hücre içi kalsiyumda artma olur ve insülin sekresyonu uyarılır. Ayrıca insülinin hepatik klirensini azaltarak insülin miktarını artırırlar (71).

Sülfonilüre grubu ilaçlar birinci kuşak sülfonilüreler (tolbutamid, asetoheksamid, tolazamid, klorpropamid) ve ikinci kuşak sülfonilüreler (glibenklamid, gliburid, gliklazid, glikuodin, glimepirid) olmak üzere alt gruplara ayrılır. İkinci kuşak sülfonilüreler daha olumlu yan etki profilleri ve daha az ilaç etkileşiminden dolayı birinci kuşak sülfonilürelere göre daha fazla tercih edilmektedir. Sülfonilüreler tek başlarına veya insülin ya da diğer oral

antidiyabetiklerle kombine edilebilir. Ancak insülin ile kombine edildiğinde endojen insülin üretimi olmalıdır (72).

Meglitinidler

Bu ilaçlar da sülfonilüreler gibi beta hücrelerini SUR1 (sülfonilüre reseptörü) reseptörler aracılığıyla etkilerler. Farmakolojik etki profilleri sülfonilürelere benzer ancak etki süreleri daha kısadır. Tedavide kullanılan metglinidler, repaglinid ve nateglinid olmak üzere iki türdür (55).

Repaglinid, barsaktan çok çabuk absorbe edilir, bu nedenle etkisi çabuk başlar. Karaciğerde hızlı bir şekilde inaktif metabolitlerine yıkılır. Bu nedenle böbrek işlevi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Sülfonilüreler ile aynı hedef noktayı etkiledikleri için kombinasyonundan sinerji beklenmez (38). İnsülin salgılatıcı ilaçların(sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 1.12)

Tablo 1.12: *İnsülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkiler	**Kontrendikasyonlar**
• 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)	• 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 enfeksiyon • Sulfonilüre alerjisi • Ağır hipoglisemiye yatkınlık • Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği
LADA: Latent autoimmune diabetes of adult, DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum	

Biguanidler

Biguanidlerin kullanımda olan tek örneği metformindir. Bu grup ilaçların insülin sekresyonu üzerine hiçbir etkisi yoktur, antidiyabetik etkilerini başka yollardan gösterirler. Tip 2 diyabetli hastalarda metforminin bazı çalışmalarda endojen glukoz üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Etkinin insülini potansiyalize etmeleri sonucu meydana gelmesi olasılığı vardır. Ayrıca periferik dokularda insülinin uyardığı glukoz atılımını artırırlar (61).

Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını arttırır. Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür. Metformin açlık plazma glukozunda yaklaşık 50 mg/dL, $HbA1_c$'de ise %1.5 azalma sağlar. En uygun doz günde 2 gramdır. İnsülin salınımını etkilemediğinden hipoglisemi nadiren görülmektedir. Diğer antidiyabetik ajanların aksine kilo alımına neden olmaz, hatta hafif düzeyde kilo kaybına neden olur veya kilonun sabit kalmasını sağlar. Metformin kullanımın en sık görülen yan etkisi gastrointestinal yakınmalar olup birçok çalışmada ve klinik izlemde çeşitli advers etkiler izlenmiştir. (Tablo 1.13)

Tablo 1.13: *Metforminin yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkileri	**Kontrendikasyonları**
• Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir) • Kramplar • Diyare • Ağızda metalik tad • B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür. Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir) • Laktik asidoz (insidans <1/100.000 hasta yılı) • Ayrıca bol miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır	• Renal fonksiyon bozukluğu (FDA ve EMA'ya göre eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR 45-30 ml/dk ise doz azaltılmalıdır.) • 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)

Tiazolidindionlar(Glitazonlar)

PPAR-γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör-γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dL, HbA1c'yi %0.5-1.4 düzeyinde düşürürler.

Tablo 1.14: *Tiazolidindionların yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkileri	Kontrendikasyonları
• Ödem • Anemi • Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında) • Sıvı retansiyonu • Kilo artışı • LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla) • Transaminazlarda yükselme • KV olay (fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde miyokard infarktüsü riskini artırdığı belirlenmiştir. • Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir. • Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir. • Gözlemsel çalışmalarda, Pioglitazon'un erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları azaltmıştır	• Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar • New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar • Kronik ağır böbrek yetersizliği • Gebelik • Tip 1 diyabetliler • Maküla ödemi riski bulunan kişiler • Adolesanlar ve çocuklar

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

İnce barsakta α-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye'de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek alınırlar. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dL, HbA1c'de %0,5-0.7 azalma yaparlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. %20 oranında gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Gaz ve diyare yan etkilerini azaltmak için tedaviye düşük dozda başlayıp yavaş doz arttırılması önerilir. İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülser, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdırlar (73,74).

İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları)

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı

geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırdıkları için bu grup ilaçlarla hipoglisemi riski düşüktür. Bu ilaçlar, diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır; s.c. injekte edilir. Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili olanları PPG düzeyinin aşırı miktarda yükselmesini önler. Bazı KV risk faktörleri üzerine olumlu etkileri vardır (75).

Obez hastalarda, eksenatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir (76,77).

GLP-1 analogları:

- Eksenatid: Ülkemizde tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Günde 2 kez injeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer anti-hiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlar. Özellikle obez (BKİ ≥30 kg/m2) olan hastalarda tercih edilmektedir.
- Eksenatid LAR: Benzer etkili olan eksenatid LAR haftada bir kez s.c. injeksiyon şeklinde kullanılmaktadır.
- Liraglutid
- Liksisenatid

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki, çoğu kez zamanla hafifleyen bulantıdır. Bazı hastalarda kusma ve diyare de görülebilir. Bu grup ilaçlar, kalp hızında minimal artışa neden olabilir. Eksenatid ve liraglutid, piyasaya verildikten sonra, akut pankreatit riskinde artış ve pankreas neoplazi vakaları; ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. FDA'nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda uyarı konulmuş ve bu grup ilaçları kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi önerilmiştir (76,77).

İnkretin Artırıcı İlaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri;DPP4-i)

Endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirir; insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltır. Bu grupta yer alan DPP4-i (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde DPP4-i grubu ilaçlar; metformin, sülfanilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilmektedir. Bu grup ilaçlar, genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılır; kilo açısından nötr etkili olmaları (metformin ve akarboz gibi) ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır (76,77).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (Glukoretikler)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artır. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir.

Bu grup ilaçların başlıca dezavantajları; genitoüriner (özellikle kadınlarda) enfeksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesidir. Riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca etki mekanizması nedeniyle, SGLT2-i grubu ilaçların, eGFR <45 ml/dk/1.73 m2 olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Bildirilen DKA vakaları nedeniyle, sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği yönünde uyarıda bulunulmuştur. Ek olarak, canagliflozin ve daha az sayıda olmak üzere dapagliflozin ile kırık vakaları bildirilmiştir.

SGLT-2 ihibitörleri:

- Empagliflozin
- Dapagliflozin
- Canagliflozin
- Ipragliflozin
- Luseogliflozin
- Tofogliflozin
- Ertugliflozin
- Remogliflozin
- Sotagliflozin

İnsülin Tedavisi

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan anti-katabolik ve anabolik hormondur (78).

Tıp tarihinde yalnız birkaç olay insülinin keşfinden daha çarpıcıdır. 1869 yılında Alman bir tıp öğrencisi, Paul Langerhans, pankreasın 2 farklı tip hücre içerdiğini, bunlardan birinci grubun sindirim enzimleri salgıladığını, ikinci grup hücrelerin ise ada veya adacıklar oluşturduğunu rapor etmiştir. 1889 yılında Minkowski ve von Mering pankreası çıkarılan köpeklerin diyabet benzeri bir sendrom sergilediklerini göstermiştir. Daha sonraki yıllarda diyabet tedavisinde pankreas ekstreleri kullanılmış ancak hiçbir çalışma tam olarak olumlu

sonuçlanmamış ancak yapılan çalışmalar yıllar sonra takdir edilmiştir (80). İnsülinin keşfinden sonra ortopedi cerrahı Frederck Banting ve tıp öğrencisi Charles Best köpek pankreasından küçük ölçekte insülin üretmeye başladılar, ancak tedavide kullanılmak üzere büyük ölçekte ticari insülin üretiminde büyük sorunlar yaşadılar. Sonraları yapılan çalışmalarla insanların ihtiyaçlarını karşılayacak miktarlarda insülin üretimi mümkün oldu ve 1922 yılında insülin ilaç olarak tedaviye girdi. Keşfinden bu yana klinisyenler, araştırmacılar ve ilaç şirketleri arasındaki yakın işbirliği ile insülin ve insülin enjeksiyonu cihazlarına pek çok yenilik getirildi (79).

İnsülin polipeptid yapılı ve yaklaşık 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekül iki amino asit zincirinden oluşur. Kısa olan α zincirinde 21 amino asit, daha uzun olan β zincirinde 30 amino asit bulunur. Zircirler birbirine iki disülfür (S-S) köprüsü ile bağlanır. İnsan insülini yapıca domuz insülinine çok benzer; aralarındaki tek fark domuz insülininin β zincirinin karboksi ucunda, 30. pozisyonun treonin yerine alanin rezidüsü içermesidir. Sığır insülini ise bir amino asit rezidüsü bakımından değil, üç amino asit rezidüsü bakımından insan insülininden farklıdır ve bu nedenle insanda, domuz insülininden daha fazla alerjeniktir (78).

1980'li yıllarda sentetik insan insulinin üretimine dek, tedavide kullanılan insulinin ana kaynağı domuz ve sığır olmuştur. 1982 yılında rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi ile saf insan insülini sentezlenmesi insülin tedavisinde önemli bir gelişme sağlanmıştır (81).

Halen kullanılmakta olan insülin preparatları:

1. Prandiyal (bolus) insülinler

Kısa etkili (Human regüler)

- Kristalize insan insülini

Hızlı etkili (Prandiyal analog)

- Glulisin insülin
- Lispro insülin
- Aspart insülin

2. Bazal insülinler

Orta etkili (Bazal human NPH)

- NPH insan insülin

Uzun etkili (Bazal analog)

- Detemir insülin
- Glargin 100 U/ml insülin
- Glargin biyobenzer insülin
- Glargin 300 U/ml insülin

3. Hazır karışım (bifazik) insülinler

Hazır karışım human (Regüler + NPH)

- %30 kristalize + %70 NPH insan insülin

Hazır karışım analog (Lispro + NPL)

- %25 lispro + %75 insülin lispro protamin
- %50 lispro + %50 insülin lispro protamin

Hazır karışım analog (Aspart + NPA)

- %30 aspart + %70 aspart protamin
- %50 aspart + %50 aspart protamin
- %70 aspart + %30 aspart protamin

Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)

- %30 aspart + %70 degludec

Tip 2 DM tedavisinde insülin kullanım endikasyonları tanımlandığı gibidir:

1. OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
2. Aşırı kilo kaybı
3. Ağır hiperglisemik semptomlar
4. Akut miyokard infarktüsü
5. Akut ateşli, sistemik hastalıklar
6. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
7. Majör cerrahi operasyon
8. Gebelik ve laktasyon
9. Böbrek veya karaciğer yetersizliği
10. OAD'lere alerji veya ağır yan etkiler
11. Ağır klinik insülin rezistans

İnsülin tedavisine bağlı komplikasyonlar iki grupta incelenir; birincisi insülinin farmakolojik etkisine bağlı komplikasyonlar; ikincisi ise insülinin antijenik veya immunojenik özelliğine bağlı komplikasyonlardır. Farmakolojik komplikasyonlar: hipoglisemi, hipertrofik lipodistrofi, insülin ödemi, obezite ve kilo alma iken; immunojenik komplikasyonlar: insülin lipoatrofisi, insülin alerjisi, artralji-artritis-myalji sendromu ve nokturnal hipoglisemidir (43).

2.2 GLP-1 ANALOGLARI

2.2.1 Kan Şekeri Regülasyonunda İnkretinlerin Yeri

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki (GİS) özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İlk kez yirminci yüzyı- lın başlarında gıda alınımına bağlı bazı intestinal faktörlerin salgılandığı ve bunların kan şekerini düşürücü etkileri olduğu yayınlanmış, 1930'larda bu faktörlere "inkretinler" adı verilmiştir. 1964 yılında oral olarak verilen glukozun, aynı miktarda intravenöz (iv) olarak verilen glukoza göre insülin cevabının daha fazla olduğu gösterilerek inkretinlerin etkisi açıklanmıştır (82).

İnkretinler gıda alınımı sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas, mide, iskelet kasları, kalp akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanır. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. 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. GLP-1 ve GIP glukoz homeostazında rol alan inkretinlerdir. GLP-1 ve GIP inkretin ailesine ait olan bağırsak kökenli polipeptidlerdir. 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(83).

2.2.2 Gastrik İnhibitör Polipeptid veya Glukoza Bağımlı İnsülotropik Polipeptid (GIP)

GIP gastrointestinal sistemin K hücrelerinden sekrete edilir. Bu hücreler en yoğun olarak deudenum ve jejenumda bulunur. GIP sekresyonu karbonhidrat, lipid ve protein içeren gıda alımından sonra stimüle olur(şekil2.1). Tip 2 diyabette inkretin etkisi belirgin olarak azalmış olmasına rağmen GIP sekresyonu normaldir. Tip 2 diyabetli hastalarda gıdalara GIP sekresyon cevabı hemen hemen normal sınırlarda iken, GIP etkisi belirgin olarak bozulmuştur. Bu nedenle günümüzde GIP, tip2 diyabette tedavi ajanı olarak kullanılamamaktadır.

2.2.3 Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1)

Yirmi dokuz aminoasidli polipeptittir. Yemek sonrası öncül molekülü pro glukagon olan ve ileum distali ve kolonda lokalize L-hücrelerinden salgılanan bir inkretindir(şekil2.1). DPP-4'le 2-4 dakikada metabolize edilir. GLP-1 etkisi, Tip 2 diabetes mellitusta (DM) korunmuştur. GLP-1 hem erken, hem de geç faz insülin cevabını arttırır. GLP-1'in terapötik potansiyeli hızlı inaktivasyon nedeniyle sınırlanmıştır. Hızlı inaktivasyon ve kısa eliminasyon

yarılanma ömrü (~1-2 dakika) nedeniyle GLP-1'in sürekli uygulanması gerekir, bu nedenle tip 2 diyabet gibi kronik bir hastalığın tedavisi için uygun değildir(84).

2.2.4 GLP-1' in Etkileri

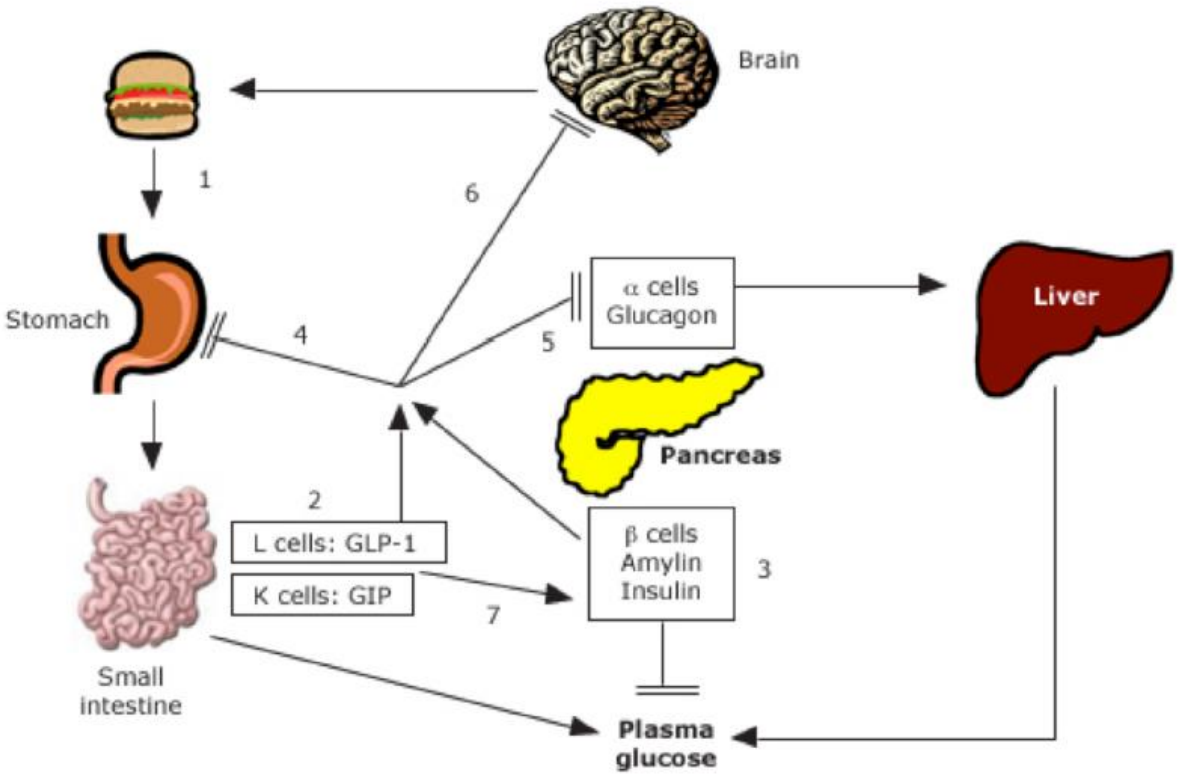
Hipergliseminin azaltılmasında GLP-1'in çoklu etkileri vardır. Bunlar; glukoza bağımlı insülin sekresyonunun uyarılması, glukoza bağımlı glukagon sekresyonunun baskılanması, mide boşalmasının yavaşlatılması, β-hücre fonksiyonunun iyileştirilmesi, β-hücre kütlesi, fonksiyonu ve adacık hücresi neogenezinde artış yapması şeklindedir. Bunlara ek olarak, GLP-1 gıda alımında ve vücut ağırlığında azalma ile ilişkili bulunmuştur. GLP-1'in; β-hücrelerinde insülin üretimini ve β-hücresinin glukoza yanıtını artırdığı, β-hücre kaybını inhibe ettiği, β-hücre neogenezini artırdığı gösterilmiştir(85). GLP-1 tip 2 DM'u olan hastalarda birden fazla metabolik etki göstermektedir. Tip 2 DM' lu hastalarda , GLP-1 infüzyonu glukoza bağımlı insülin sekresyonunu iyileştirmiş, plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltmış ve açlık durumundaki ve post-prandiyal plazma glukoz düzeylerini ve HbA1C düzeylerini azaltmıştır. GLP-1 uygulaması ayrıca α-hücrelerinin ve β-hücrelerinin glukoz duyarlılığını arttırmış, mide boşalmasını inhibe etmiş ve iştah ve besin alımını azaltmıştır(86).

GLP-1, zucker diyabetik yağlı sıçanlarda β-hücresi kütlesini artırmıştır. Birçok klinik öncesi kanıt GLP-1'in, glukoz toleransının iyileştirilmesine ek olarak(87), var olan β-hücrelerinin proliferasyonunu(88), adacık büyüklüğünde bir artışı(89) ve insandaki adacık projenitör hücrelerinin insülin üretici hücrelere farklılaşmasını(90) tetiklediğini düşündürmektedir. GLP-1 reseptörleri olmayan farelerin glukozu tolere edemediği ve daha az sayıda β-hücresine sahip olduğu yönündeki gözlem tüm bu bulgular ile uyumludur(88).

GLP-1'in yıkılması: DPP-4 tarafından enzimatik parçalanması GLP-1'i inaktive eder. GLP-1'in etkisini terapötik olarak oluşturmak için iki olası çözüm vardır:

1-Uzun etkili DPP-4-dirençli GLP-1 analogları/inkretin mimetikleri

2- DPP-4 inhibitörleri/inkretin güçlendiriciler.



Şekil 2.1: *Glukozun multihormonal regülasyonu: Sağlıklı kişilerde (1)besin alımı ile hem (2)gastrointestinal peptitler(GLP-1 ve GIP) hem de (3) pankreas beta hücrelerinden insülin ve amilin salgılanır.GLP-1 ve amilin (4)gastrik boşalmaya,(5)glukagon salınımına ve (6)beyinde iştah merkezine inhibitör etki gösterir.(7) Alınan gıdanın emilimini takiben GLP-1 ve GIP insülin sekresyonunu sağlar.Diyabette bu basamakta sorun vardır.*

2.2.5 İnkretin Mimetikler ve Tip 2 Diyabet Tedavisindeki Yeri

Tip 2 diyabetiklerde serum GLP-1 düzeyi iki şekilde artırılabilir; GLP-1'nin salınımından hemen inaktive edilmesini sağlayan DPP-4 enzimini bloke etmek veya DPP-4 enzimine dirençli uzun ömürlü GLP-1 reseptör agonistlerini kullanmaktır. Geliştirilen ilk GLP-1 reseptör agonisti eksenatid, FDA tarafından 2005, EMEA tarafından 2007 yılında onaylanmış ve ülkemizde 2010 yılında kullanıma verilmiştir. Uzun ömürlü GLP-1 agonisti liraglutide , 2008'de FDA ve EMEA tarafından onaylanmış ve 2009'da satışa sunulmuştur. Uzatılmış salınımlı eksenatidin yeni formulasyonu olan eksenatid- ER FDA tarafından 2012 de onaylanmıştır. Diğer GLP-1 analogları olan albigulitde, dulaglutide 2014 yılında ve lixisenatide 2016 yılında FDA tarafından tip 2 diyabet tedavisi için onay almıştır. Semaglutide ise subkutan formu arlık 2016 yılında FDA den onay almıştır. Ancak oral formunun faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Eksenatid

Güneybatı Amerika ve Kuzeydoğu Meksika'da yaşayan Gila canavarının (Heloderma suspectum) tükürüğünde bulunan bir proteinin sentetik versiyonudur. Gila canavarı tükrüğünden izole edilen 39 aminoasitlik exendin-4'ün, insan GLP1'i ile %53 homoloji gösterdiği

görülmüştür(91). 2005 yılında ilk GLP-1 agonisti olarak tip2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.(92)Eksenatid, DPP-4 yıkımına dirençlidir ve bu nedenle daha uzun yarı ömüre sahiptir (t ½ 2–6 saat). "Eksenatid" olarak isimlendirilen sentetik exendin-4'ün pik düzeye ulaşması 2,1 saat, yarı ömrü 3,5-4 saattir. Subkutan injeksiyondan sonra 15 saate kadar plazmada saptanabilir. Ancak biyolojik yarı ömrü ortalama 8 saattir(93). Eksenatid etkisini kan şekeri düzeyine göre insülin sekresyonunu stimüle ederek, postprandiyal glukagon salınımını inhibe ederek, mide boşaltımını yavaşlatarak,besin emilim hızını yavaşlatarak ve iştahı azaltarak gösterir.Ayrıca beta-hücre proliferasyonunu destekler .

Eksenatid başlangıç dozu ilk 1 ay süreyle 5 mcg günde 2 kez şeklindedir. Devamında 5 veya 10 mcg günde 2 kez şeklinde devam edilir.metformin ve/veya sülfanilüre ile yerli glisemik kontrol sağlanmayan tip2 diabetli hastalara 0,08 mcg/kg subkutan eksenatid uygulanmış ve postprandiyal plazma glukozunda ve HbA1c de belirgin düzelme görülmüş(92).Eksenatid, AMIGO 1,2,3 faz 3 klinik çalışmalarda incelenmiştir. Her 3 çalışmada yalnız metformin , sülfanilüre ve metformin-sülfanilüre kombinasyonu kullanan hastalara eksenatid eklenmiş ve placebo ile karşılaştırılmış. Eksenatid eklenen grupta placeboya göre belirgin postprandiyal plazma glukozu ve HbA1c de iyileşme görülmüş. Ayrıca eksenatidin en sık görülen yan etkisi olan bulantı placeboya göre fazla görülmüş. Yalnız metformin kullanan hastaları içeren AMIGO 1 çalışmasında hipoglisemi placebo grubu ile benzer olarak saptanmış. Ancak metformin-sülfanilüre kombinasyonu kullanan hastaları içeren AMIGO 3 çalışmasında eksenatid eklenen grupta placeboya göre hipoglisemi daha çok görülmüş(%28 e-%13).kalp hızında ,kan basıncında ve elektrokardiyogramda farklılık saptanmamış(92,94).

Buse ve arkadaşlarının yaptığı açlık glukoz degeri<100 mg/dl hedeflenerek titrasyon yapılan insülin glarjin kullanan hastalara ilk 4 hafta 5mcg günde 2 kez daha sonra 10 mcg eksenatid eklenmiş. Çalışmada eksenatid eklenen grupta HbA1c %1,74 düzelme ,placebo grubunda ise %1,04 düzelme görülmüş. Belirgin kilo alımı ve hipoglisemi görülmemiş. AMIGO çalışmalarına benzer şekilde eksenatid kullanan grupta bulantı ve kusma placebo grubuna göre fazla görülmüş(95).

Eksenatid ER

Eksenatidin yeni bir formulasyonu olan uzatılmış salınımlı eksenatid tip2 diyabet tedavisi için hafta 1 kez subkutan şekilde kullanılmak üzere 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Eksenatid ER teröpatik seviyeye 2 haftada ulaşmaktadır. Tedavi kesildikten 6 hafta sonra eksenatid ER plazma konsantrasyonu anlamsız seviyelere düşmektedir(96).

Eksenatid ER nin faz 3 klinik çalışmaları DURATION serisidir. DURATION 1 ve 5 de günde 2 kez uygulanan eksenatid ile eksenatid ER karşılaştırılmış. Eksenatide ER grubunda HbA1c düşüşü ve glisemik kontrolün daha iyi olduğu saptanmış.DURATION 2 ve 4 çalışmalarında eksenatid ER ile diğer oral antidiyabetikler (pioglitazon, sitagliptin ve metformin) karşılaştırılmış. HbA1c ve kilo kaybında belirgin iyilişme saptanmış. Bulantı , kusma ve diare gibi eksenatid ilişkili gastrointestinla yan etkiler görülmüş(97,98). DURATION 2 ve 4 çalışmalarında eksenatid ER ve sitagliptin, pioglitazon veya metformin

arasında hipoglisemi sıklığında belirgin farklılık saptanmamış(99,100). Eksenatid ER ile insülin glarjinin karşılaştırıldığı DURATION 3 çalışmasında eksenatid ER kullananlarda 3 kat daha az hipoglisemi gözlenmiş(101). Eksenatid ve diğer GLP-1 reseptör agonistlerinde belirtilen olası pankreatit ris artışı olmasına rağmen bu durum DURATION çalışmalarında görülmemiştir(96). Eksenatid ER kullanan hastalarda anti-eksenadin antikor gelişiminin, klasik eksenatid gruplarına göre daha yüksek titrede olduğu görülmüş, ancak antikor titresinin 16. haftadan sonra düşmeye başladığı dikkati çekmiştir. Enjeksiyon yerinde kaşıntı eksenatid ER grubunda daha sık görülen bir yan etkidir (%19'a- %1)(102).

Liragulatid

Liraglutide bir GLP-1 analoğudur. Lipid yan zinciri aracılığı ile serum albuminine non kovalent olarak bağlanarak modifiye edilmiştir. Bunun sonucu daha yavaş yıkıma uğrar(103). GLP-1 ile %97 homoloji gösterir. Molekül özelliği nedeniyle albumine daha sıkı bağlanır ve böylece DPP-4 aktivitesine daha dirençlidir. Bu nedenle yarılanma ömrü daha uzun olup-yaklaşık 12 saat-günde tek doz uygulanabilir. Tip 2 diyabetik hastalarda oral ajanlarla kombinasyonda veya diyet ve egzersizle birlikte kullanılabilir. Liraglutid prefil kalemlerle uygulanır. Başlangıç dozu 0,6 mg. Bir hafta için günde bir kez cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır (GİS yan etkileri azaltmak için) bir hafta sonra doz 1,2 mg artırılabilir. Eğer kan şekeri hedef değerlerin üzerinde kalıyorsa günlük 1,8 mg'a kadar doz artırılabilir. Liraglutid monoterapide plasebo ile karşılaştırıldığında, liragulitidin 1,90, 1,25, 0,65 mg dozlarında HbA1C'nin 7 mg'a ulaşma oranı %46, 48, 38 iken, plasebo grubunda %5 olarak bildirilmektedir(104). Liraglutidinin (1,2 veya 1,8 mg) glimeperid (8 mg) ile karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmada HbA1C'nin %7'ye ulaşma oranı liraglutid grubunda %43,5 iken, glimeprid grubunda %28 bulunmuştur. HbA1C'deki azalma liraglutidde %0,84 ve 1,14 iken glimeperid %0,51 bulunmuştur(105). Liraglutid metformin, thiazolidinedione (TZD) veya sülfanilüre ile kombinasyonda kullanıldığında da HbA1C'de %1-1,5'luk ve plaseboya göre anlamlı düşme görülmektedir(106). Liraglutid plasebo, sitagliptin veya glimepridle karşılaştırıldığında 1,4-3,5 kg kilo kaybına neden olur(107).

3900 hastayı içeren beş liraglutid çalışmasında, liraglutid kullanan 7 hastada pankreatit bildirilmiştir. Diğer diyabet ilaçlarını kullananlarda 1 vakada pankreatit görülmüştür. Şu anki bilgilere göre yine de GLP-1 analoglarının direkt pankreatitle ilişkilendirmek için veriler yetersizdir. Bulantılı veya bulantısız karın ağrısı olan hastalarda pankreatit düşünülmeli ve doğrulanıncaya kadar liraglutid kesilmelidir. Liraglutid kullanımında hipoglisemi riski düşüktür. Bir çalışmada minor hipoglisemi liraglutid monoterapisi alan hastaların %10'unda hafif hipoglisemi gözlenmiştir. Glimeperid alan grupta %24 olarak görülmüştür(105).

Sıçan çalışmalarında, liraglutidin benign ve malign tiroid C-hücre tümörleri ile birlikteliğine rastlanmıştır. Bu konu ile ilgili veri kısıtlıdır. GLP-1 reseptörleri aracılığı ile ilgili tür spesifik bir fenomen olabilir. İnsanlarda bu türe bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. İnsanlarda sıçanlardan daha az C hücresi vardır ve insan C hücrelerinde GLP-1 reseptörleri daha azdır(108). Kısa süreli insan çalışmalarında kalsitonin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir fakat medüller kanserin gelişmesi uzun yıllar alabilir. Liraglutid veya diğer GLP-1 reseptörü agonistlerinin C hücreleri üzerine potansiyel etkileri ile ilgili

insanlarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeterli veriler oluşana kadar, medüller tiroid kanseri veya Multıbl endokrin neoplazi (MEN) 2 A veya 2 B aile hikâyesi olanlarda liragulutidin kullanımı önerilmemektedir. Liraglutid kullanımıyla antikor gelişimi orijinal moleküle yüksek homoloji göstermesi nedeniyle daha düşüktür (%4-13)(109).

Albiglutid

GLP-1 agonisti olan albiglutid diyabet tedavisi için FDA tarafından 2014 yılında onaylanmıştır. GLP-1 ile %97 homoloji gösterir. Albiglutid haftada 1 kez 30 mg ve 50 mg subkutan şeklinde uygulanır. Plazma konsantrasyonu 3 ila 5 hafta arasında kararlı hale ulaşır(110). Albiglutid HARMONY adlı faz 3 klinik çalışmalarında test edilmiştir. HARMONY 2 çalışması albuglutid monoterapisinin ,diyet ve egsersize üstünlüğünü göstermektedir(111). HARMONY 3 çalışmasında yalnız metformin kullanan ancak glisemik kontrolde yetersiz hastalara albiglutid ,sitagliptin ve glimepirid eklenmiş. Albiglutid eklenen hastalarda HbA1C azalması noninferior olarak saptanmıştır(112).HARMONY 4 ve 6 çalışmalarında oral antidiyabetik tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalara albiglutid ve insülin glarjin eklenmiş. Benzer HbA1c düşüşleri saptanmıştır(113,114). Tüm HARMONY çalışmalarında albiglutidin gastrointestinal yan etkileri diğer anti-diyabetik ajanlara göre daha sık görülmesine rağmen diğer ajanlara(sitagliptin,glimepirid,insülin glarjin,pioglitazon) göre daha fazla kilo kaybı sağlamıştır(111,115).

Dulaglutid

GLP-1 analoğu olan ,dulaglutid haftada 1 kez subkutan pozoloji ile tip2 diyabet hastaların tedavisi için 2014 yılında FDA dan onay almıştır. Başlangıç dozu olarak 0,75 mg haftada 1 kez subkutan olarak başlanır. Glisemik kontrole göre haftada bir kez 1,5 mg kadar doz artırılır. GLP-1 ile %90 homoloji gösterir. Dulaglutid, immungloblulin G4 ağır zinciri ile bağlantılı iki aynı GLP-1 analog peptid zincirinden oluşur. Bu değişim DPP-4 e karşı direnç, geliştirilmiş çözünürlük ve daha az immunojenisite sağlar. Ig G4 ün boyutun artması renal klirensi azaltır ve Ig G4 ün Fc fragmenti ilerde oluşacak immunolojik sitotoksisiteyi azaltır(116).

Dulaglutid AWARD faz 3 klinik çalışmalarında diğer antidiyabetik ajanlarla ve placebo ile karşılaştıtılmıştır. Bu çalışmalarda haftada bir kez 1,5 mg dulaglutid Hba1c düşürmede metfromin ,sitagliptin ve insülin galjine üstünlük sağlamıştır. Dlaglutidin 0,75 mg lık dozunda diğer ajanlar arasında HbA1c düşürmede farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastalarda dulaglutidi haftada bir kez 0,75 mg ve 1,5 mg kullananlarda diğer ajanları kullananlara göre daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir(117,118). AWARD 6 çalışmasında 1,8 mg liraglutid kullanan hastalarda dulaglutid 1,5 mg kullananlara göre daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir(ortalama 3,61 kg'a -2,9 kg)(119).

Diğer GLP-1 agonistlerin oluşturduğu bulantı, kusma ve diyare gbi gasrointestinal yan etkiler dulaglutidde de aynı oran görülmüş(117,118).AWARD 2 ve 4 çalışmasına göre insülin ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta hipoglisemi gözlenmiştir(120,121).

Liksisenatid

Yetişkin tip2 diyabet tedavisinde GLP-1 analoğu olarak FDA tarafından haziran 2016'da onay almıştır. Liksisenatid DPP-4'dirençli olması için 6 lizin çıkarılmas ,1 prolin çıkarılması ile C-terminal modifikasyon ile tasarlanmıştır. Renal olarak atılır ve yarı ömrü yaklaşık 2 -4 saat kadardır. Yarı ömrü kısa olmasına rağmen GLP-1 reseptörlerine sıkı bağlandığı için günde bir kez pozolojisi vardır. Liksisenatid kol , karın ve uyluk bölgelerine uygulanbilir ve absorpsiyonunda farklılık yoktur. Dozdan bağımsız olarak pik seviyelerine yaklaşık 1-2 saatte ulaşmaktadır(122). Preklinik çalışmalar göstermiş ki glarjin gibi insülin analoglar ile GLP-1 analogları birlikte kullanıldığında beta hücrelerinde koruyucu etki göstermiş. Bu yüzden kasım 2016 tarihinde liksisenatid -insülin glarjin (Soliqua 100/33) kombinasyon tedavisi onay almıştır(123).

Liksisenatidin kardiyovasküler olaylar ile ilgili faz 3 çalışması olan ELIXA çalışmasıdır. Miyokar infarktüs sonrası liksisenatid kullananlar hastalarda kardiyovasküler yan etki görülmemiştir. Ayrıca kardiyovasküler fayda da görülmemiştir(122).

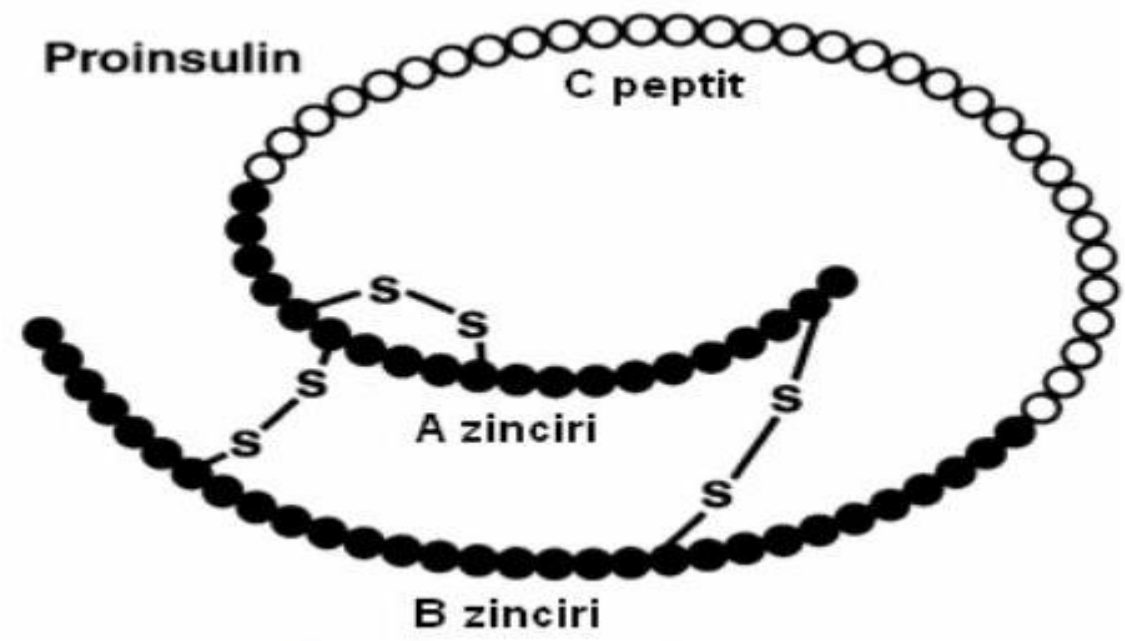
Semaglutid

Semaglutid haftada bir kez subkutan olarak ve ilk oral GLP-1 analoğu olarak geliştirilmiştir. SUSTAIN 6 faz 3 klinik çalışması HbA1c düşü,kilo kaybı ve kardiyovasküler faydalrını gösterdikten sonra, aralık 2016 tarihinde enjeksiyon formu FDA tarafından onaylanmıştır(124). Hala oral formunun faz 3 klinik çalışmaları devam etmektedir(125).

SUSTAIN 6 çalışmasında haftada bir kez subkutan semaglutid 0,5 mg ile %0,7 HbA1C düşüşü-2,9 kg kilo kaybı , 1 mg ile %1 HbA1c düşüşü-4,3 kg kilo kaybı gözlenmiştir. Semaglutid kullanan grupta non-fatal miyokard infartüsü %2,9 ,placebo grubunda %3,9 olarak görülmüştür. Non –fatal inme ise semaglutid kolunda %1,6 ,placebo kolunda %2,7 olarak meydan gelmiştir(126).

C-peptit ve Diyabetes Mellitusdaki Yeri

C-peptit , pankreatik beta hücre fonksiyonunu belirlemek için kullanışlı ve yaygın kullanılan bir metoddur(127,128). İnsülin ve 31 aminoasitten oluşan c-peptit proinsüilin ayrıştıktan sonra aynı anda oluşur(129,130)(şekil 2.2). Peki neden beta hücrelerin fonksiyonunu belirlemek için insülin yerine c-peptid tercih edilir? İnsülinle karşılaştırıldığında C-peptidin yarınlanma süresi daha uzundur(c-peptit yarılanma süresi 20-30 dakika-insülin yarılanma süresi 3-5 dakika). Sağlıklı kişilerde açlıkta c-peptid plazma konsantrasyonu 0,3-0,6 nmol/L, postprandiyal durumda ise 1-3 nmol/L yükselmektedir(130).



Şekil 2.2: *Proinsülin ve c-peptidin şematik gösterimi*

Pankreastan sekrete edilen insülinin yarısı karaciğerde ilk-geçiş metabolizması ile metabolize olur. Ancak c-peptidin karaciğer klirensi ihmal edilecek kadar azdır. Bu yüzden periferal insülin düzeyi portal insülin sekresyonunu kesin olarak yansıtmayabilir(131,132). İnsülin tedavisi almayan diyabet tanılı hastalarda bile c-peptit düzeyi periferal insülin düzeyine göre portal insülin sekresyonunu daha kesin bir şekilde yansıtmaktadır(133-136). C-peptit düzeyi böbrek yetmezliği durumlarında dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Oluşan c-peptidin yaklaşık yarısı peritübüler uptake ile geriye alınır. Total c-peptidin %5'i değişmeden idrarla atılır(137,138). Bu yüzden serum c-peptid değeri böbrek yetmezliği durumlarında yanlış çıkabilir(139). Ayrıca c-peptidin diyaliz ile çeşitli derecelerde temizlendiği rapor edilmiştir(140).

Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde c-peptit ,insülin sekresyonunu değerlendirmek için güçlü bir parametre olsa da aslında kişilerin insülin direncine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. İnsülin sekresyonu azalmış hastalarda diyabet gelişecektir ancak insülin direnci daha önce oluşmuştur(141). Bu yüzden insülin direnci gelişmiş bir obez hastada otoimmün tip1 diyabet olsa bile normal veya yüksek c-peptid değerleri olabilir ve sonunda bu hastada kesinlikle insülin yetersizliği gelişecektir(142,143). Bu örnek adacık hücre antikor ölçümü ve c-peptid ölçümü arasındaki önemli farkı göstermektedir. C-peptit hastanın şu anki durumu ile ilgili bilgi veririken, otoantikorlar prognostik açıdan bilgi vermektedir(144).

İnsülin yapımını değerlendirirken açlık serum c-peptit,rastgele serum c-peptit , stimulasyon sonrası serum c-peptit,spot idrarda c-peptid/kreatin oranı ve 24 saat idrada c-peptid ölçümlerinden biri kullanılabilir(Tablo2.1). Stimulasyon testi daha çok araçtıma amaçlı kulanılırken ,açlık ve rastgele ölçümler daha çok klinik pratikte kullanılmaktadır. Açlık c-peptit ölçümü insülin tedavisi almayan hastalarda insülin direnci belirlemek için mantıklı bir yaklaşımdır. Ancak açlık durumunda hipogliseminin etkisi ile daha düşük olabilir(145,146).

Bu yüzden beta-hücre fonksiyonunu değerlendirirken uyarılmış c-peptit daha avantajlı olabilir(147,148). Yüksek doz insülin tedavisi gören hastalarda açlık ve uyarılmış c-peptit arasında korelasyon vardır(r=0,84-0,99)(149-152). Ancak uyarılmış c-peptidin klinik yararı daha fazla gibi görünüyor(153-156).

Tablo2.1:*C-peptit değerlendirme yöntemleri,avantajları ve dezavantajları*

Test	**Eşik değer**	**Avantajları**	**Dezavantajları**
Glukagon stimulasyon testi(GST)	<0,2 nmol/L	Sensitif,spesifik,hızlı,tekrar uygulanabilir,tanı ile korele	bulantı
mix-meal tolerans testi(MMTT)	<0,2 nmol/L	Sensitif,spesifik,tekrar uygulanabilir,tanı ile korele	İş gücü kaybı,besinlere ulaşıbilirlilik az
Oral glukoz tolerans testi(OGTT)	<0,2 nmol/L	Tanı sırasında pratik	İş gücü kaybı,beta hücre fonksiyonu değerlendirmede sınırlı kanıt
Açlık c-peptit	<0,075 nmol/L	Basit, hızlı,tanı ile korele	c-peptit ince artışları tespit etmek için yetersiz
Rastgele c-peptit	<0,2 nmol/L	Uygulaması kolay,hızlıbasit,tanı ile korele	Stimulasyon testi için onay gerektirir
24 saat idrarda c-peptit	<0,3 nmol/L	Non-invaziv,insülin yetersizliğini görmek için kullanışlı	Böbrek yetmezliğinde hatalı sonuç,hasta uyumu yetersiz
Spot idrar c-peptit/kreatin oranı	<0,2 nmol/L	Non-invaziv, insülin yetersizliğini görmek için kullanışlı	Cinsiyet ile etkilenir

C-peptit ölçümünde çok farklı birimler kullanılmakta ve bunlar bazen kafa karışıklığına yol açmaktadır. Bunlar; 1nmol/L=1000pmol/L=3ng/mL.

C-peptidin Diyabet Tedavisindeki Yeri

C –peptit yetersiz beta hücre fonksiyonu olan insülin tedavisi alan hastalarda güvenli bir şekilde diğer antidiyabetik tedavilere geçiş yapmamızı sağlayabilir. İlk yapılan çalışmalarda insülin bağımlı olmayan diyabet ile insülin bağımlı diyabeti stimule c-peptid yaklaşık 0,3-0,8 nmol/L eşik değerlerinde ayrılabileceği görülmüştür(157-163). Düşük eşik değer kullanılması insülin tedavisi alması gereken hastaları yüksek spesifite de göstermek için olanak sağlayacaktır. Örneğin stimule c-peptit<0,2 nmol/L olan hastaların kesinlikle insülin tedavisine ihtiyacı vardır. 1990 yılından sonra insülin kesilmesi ile ilgili bazı çalışmalar Tablo 2.2'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo2.2:*1990'dan sonra c-peptit değerine göre insülin tedavisinin kesilmesi ile ilgili çalışmaların özeti*

Referans	**Hasta sayısı ve özellikleri**	**Test tipi**	**Yöntem özeti**	**C-peptit eşik değeri**	**İnsülin kesilmesinin başarı kriterleri**	**İnsülin kesilenlerin c-peptit eşik değerinin üstündekiler için prediktif değeri**	**İnsülin kesilenlerin c-peptit eşik değerinin altındakiler için prediktif değeri**	**Açıklamalar**
Iwao ,2012 (164)	69 antikorları negatif olan tip2 diyabetli hasta,ortalama HbA1c:%7,4 Komplex insülin tedavisi>1yıl	Açlık,post-prandiyal,24 saat idrar	Ardışık hastalar alındı, hastanede insülin kesildi,liraglutit balandı, 12 hafta süreyle	60.dakika Post-prandiyal 0,97 nmol/L	Açlık ve tokluk glukoz değeri ardışık 3 gün boyunca insülin tedavisinden iyi olması ve <17 mmol/L	%95	%93	12. haftada "başarılı insülin kesilmesi" gösterilen %82 hastada HbA1c<%7. Bazı katılımcılara oral terapi eklendi.
Maldonaado ,2003 (165)	103 diyabetik ketoasidoz ile başvuran,ağırlıklı afrikalı ve İspanyol americalı olan hasta	Açlık ve post-glukagon c-peptit	İnsülin ADA glukoz hedeflerine uyacak şekilde azaltarak kesildi.	Açlık >0,33nmol/L. Post-glukagon >0,6 nmol/L	Açlık glukoz <6,7 mmol/L Ve yatmadan önce glukoz <7,8 mmol/L	%50	%100	Özel bir klinikte takip yapıldı. %3 ve%34 ve düşük c-peptit olan hastalarda rekküren ketoasidoz yüksek
Bell ,1998 (166)	130 c-peptit pozitif diyabet hastası Hastalık süresi 10-30 yıl ortalama HbA1c %10	Açlık ve 2. Saat post-oral glukoz c-peptit	Metformin ve sonrasında sülfanilüre eklendi.insülin kademeli kesildi.ortalama takip süresi 6 ay	>0,27 nmol/L (çalışma dahil etme kriteri)	HbA1c<%10	%77 başarılı insülin kesilmesi	hesaplanamadı	Bazal c-peptit ile tedavi yanıtı arsında ilişki saptanmadı.

İnsülin kullanmayan hastalarda tedavi yanıtı öngörmede c-peptit kullanılmasını destekleyen sınırlı kanıt var. Populasyonda yeni tanı tip 1 ve tip2 diyabetlerdeki çok düşük c-peptit değerleri insülin tedavisini öngürüldüğünü göstermektedir. Ardışık toplanan 204 ortalama 31 ay takip edilen , adacık hücre antikoru pozitif olanların arasında c-peptit<0,25 nmol/L olan hastaların sonraki insülin tedavisinin düşük açlık c-peptit ile yakın prediktif değeri olduğu görülmüş(167).

Metformin ve glibenklamid kullanan tip2 diyabetlilerde yapılan bir çift kör çalışmada, stimüle c-peptit değerlerine bakarak aldıkları bu tedavinin başarılı bir glukoz kontrol sağlanabileciğini öngörülebileciği gösterilmiştir(168).

Glisemik kontrol için insülin kullanan ve kullanmayan hastalarda c-peptid seviyeler arasında geniş bir aralık var. Bu bağlamda c-peptit kullanma karşıt bir görüş var(169). Ucuz ve etkili oral antidiyabetik ilaçlara kolay ulaşılabiliyor. Bu yüzden tedavi yanıtın etkililiğini belirleyebilmek için çok vakalı çalışmalar yapılabilir. Ayrıca düşük c-peptid olan hastalarda erken insülin tedavisinin başlanmasının faydaları net olarak bilinmiyor. Belki de düşük c-peptit değerleri hangi tedavi olursa olsun zayıf glisemik kontrole bağlıdır(170,171). C-peptit spesifik antidiyabetik ajanların tedavi yanıtı tahmin etmede zayıf kanıtlar vardır. Tek kanıt insülin direnci çok yüksek ve yüksek c-peptit değerlere sahip hastalarda tiazolidinedionlara artmış tedavi yanıtıdır(172).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmada Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde endokrinoloji ve metabolizma polikliniğinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, VKİ> 30 kg/m² olan, hastalar dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra muayeneleri yapıldı. Hastaların kullandıkları metformin, ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve/veya SGLT-2 inhibitorleri ve/veya insülin glarjin/detemir veya NPH veya insülin aspart/glulisin/lispro'ya ek olarak eksenatid eklendi. Eksenatid ilk 4 hafta subkutan günde 2 kez 5 mcg olarak eklenndi. 4 hafta sonrasında tedavi subkutan günde 2 kez 10 mcg olarak düzenlendi. Tedavi başlamadan önce zaten Tip2 DM hastalığının takibi için gerekli olan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, TSH, ST4,ST3, lipid profili, ürik asit, açlık glukozu, hemoglobin A1c, C-Peptid(açlık),C-Peptid (tokluk), insülin(açlık), insülin(tokluk-2.saat), ALT, AST, tam kan sayımı, kreatin klirensi tetkikleri yapıldı. Hastalardan açlık c-peptit ve belirtilen diğer testler için örnek alındıktan sonra tüm hastalara stimule c-peptit için 1mL/kcal değere sahip 500 mL enteral mama içirildi ve tokluk(2. Saat) c-peptit için örnek alındı.Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kiloları ile 3. Ayda bakılan HbA1c değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi bakılan c-peptit değerleri ile 3 ay sonunda ki tedavi yanıtı(HbA1c,kilo değişimi) arasındaki ilişkiye bakıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Tip 2 DM tanısı ile poliklinikte takip edilmekte olan 18-75 yaş arası hastalar
2. VKİ>30 kg/m²olan hastalar,
3. Metformin ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve/veya SGLT-2 inhibitorleri ve/veya akarboz ve/veya insülin glarjin/detemir ve/veya NPH ve/veya insülin lispro/aspart/glulisin kullanan hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Evre 4-5 nefropatisi olan
2. Kanser tanısı olan
3. Ailede tiroid medüller kanser olan
4. Ciddi karaciğer yetmezliği olan
5. Pankreatit öyküsü olan

6. Gebelik veya emzirme
7. Tip 1 Diyabet
8. DPP-4 inhibitörü kullanan hastalar
9. Ek olarak dahil edilme kriterlerini karşılamamak

İstatiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statictical System) 2007 ve PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minumum, maksimum) yanısıra, niceliksel veriler karşılaştırılırken normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırılmasında Student T Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin takiplerindeki karşılaştırmalarda Repeated Measures Testi (Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların ilişkilerinin değerlendirilmesinde Bonferroni Testi kullanıldı. Sınıflandırılmış değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılırken, parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

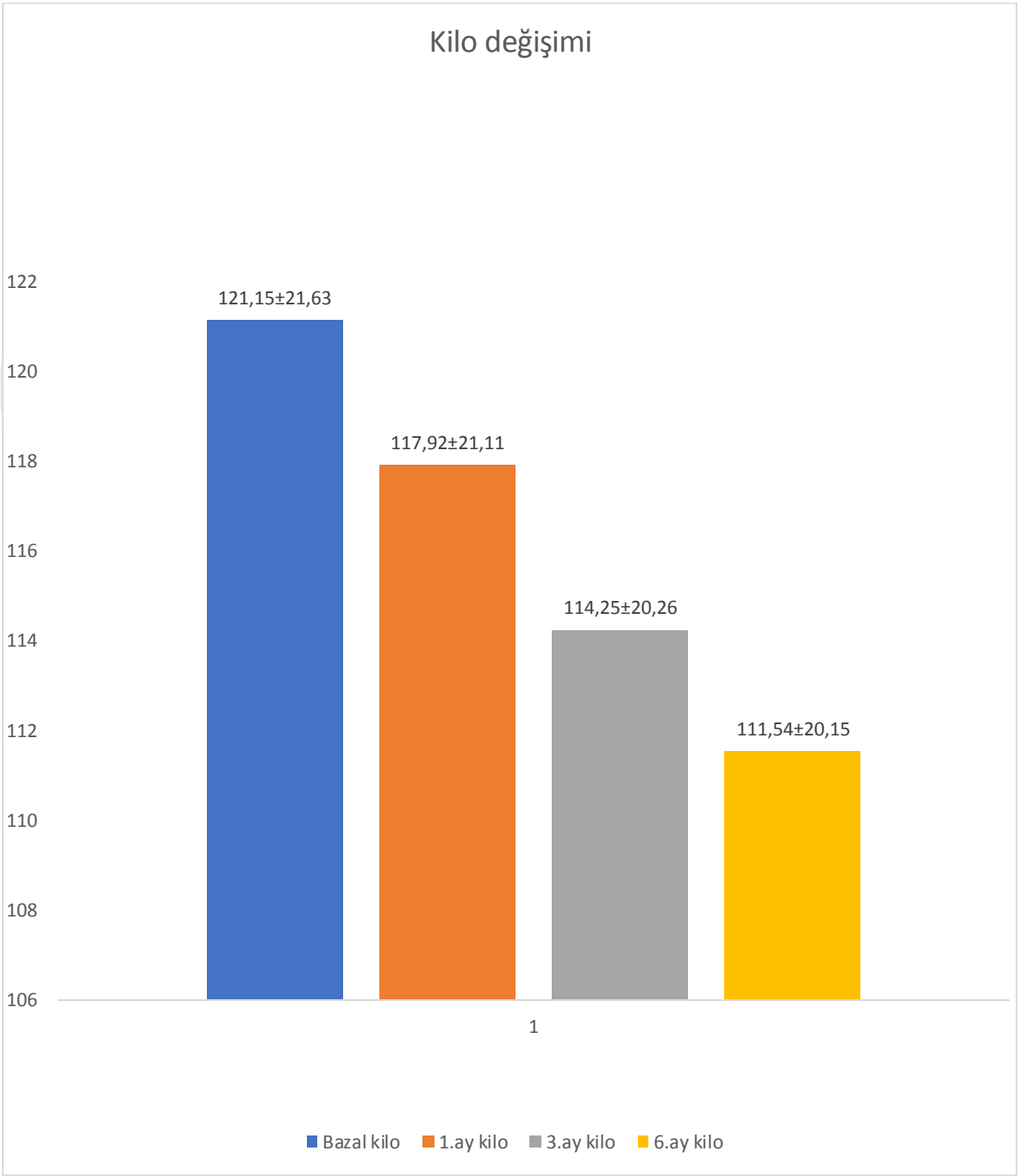
Bu prospektif çalışmada Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde endokrinoloji ve metabolizma polikliniğinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, VKİ> 30 kg/m² olan, hastalar dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra muayeneleri yapıldı. Hastaların kullandıkları metformin, ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve/veya SGLT-2 inhibitorleri ve/veya insülin glarjin/detemir veya NPH veya insülin aspart/glulisin/lispro'ya ek olarak eksenatid eklendi. Eksenatid ilk 4 hafta subkutan günde 2 kez 5 mcg olarak eklenndi. 4 hafta sonrasında tedavi subkutan günde 2 kez 10 mcg olarak düzenlendi. Tedavi başlamadan önce zaten Tip2 DM hastalığının takibi için gerekli olan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, TSH, ST4,ST3, lipid profili, ürik asit, açlık glukozu, hemoglobin A1c, C-Peptid(açlık),C-Peptid (tokluk), insülin(açlık), insülin(tokluk-2.saat), ALT, AST, tam kan sayımı, kreatin klirensi tetkikleri yapıldı. Hastalardan açlık c-peptit ve belirtilen diğer testler için örnek alındıktan sonra tüm hastalara stimule c-peptit için 1mL/kcal değere sahip 500 mL enteral mama içirildi ve tokluk(2. Saat) c-peptit için örnek alındı. Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında tedavi öncesi ve sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kiloları ile 3. Ayda bakılan HbA1c değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi bakılan c-peptit değerleri ile tedavi yanıtı(HbA1c,1. Ay -3. Ay-6. Ay kilo değişimi) arasındaki ilişki incelendi.

Yaptığımız çalışmaya toplam 92 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 72'si kadın 20 'si erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 49,96±9,27 ,yaş aralığı 23-74 idi. Ortalama VKİ'leri 45,60±7,75 kg/ m² idi. Hastaların ortalama bazal ağırlıkları 120,70±21,60 Kg' idi. Ortalama açlık c-peptit düzeyleri 3,09±1,42 ng/mL ve ortalama tokluk c-peptit düzeyleri 7,12±3,06 ng/mL'idi. Hastaların ortalama bazal HbA1C değerleri %8,35±1,64 idi(Tablo4.1).

Tablo 4.1: *Hastaların ortalama yaş ,kilo(bazal,1-3-6.ay),VKİ ,bazal-3.ay HbA1c ve açlık-tokluk c-peptit değerleri*

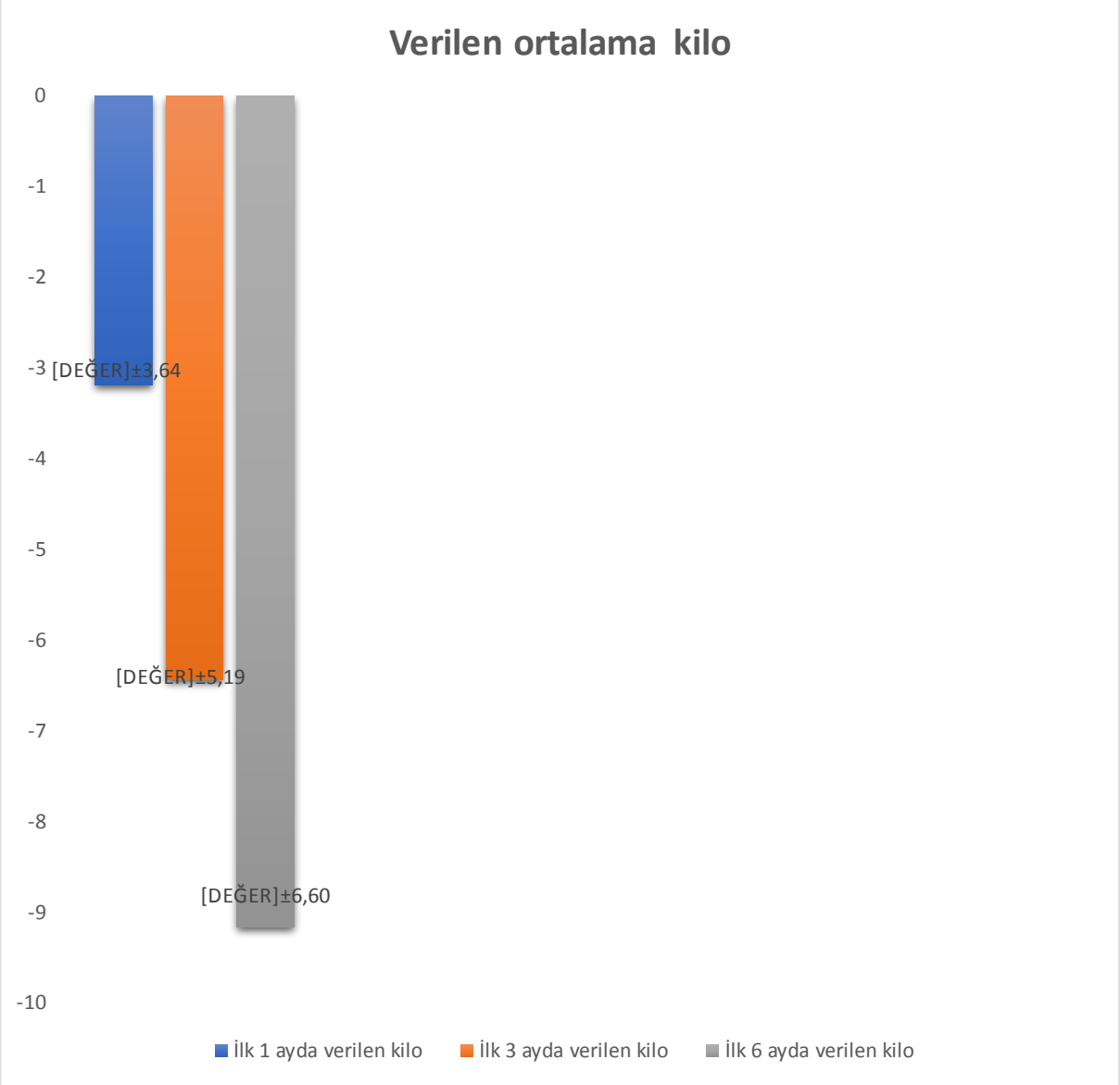
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Yas	92	49,9565	9,26640	,96609
BMI	91	45,5970	7,74570	,81197
kilo0	90	120,7022	21,59687	2,27651
Kilo1	90	117,2378	21,10994	2,22518
kilo3	92	113,5935	20,58584	2,14622
kilo6	89	110,9281	20,40637	2,16307
Cpeptidac	92	3,0948	1,42224	,14828
Cpeptidtok	92	7,1189	3,06409	,31945
A1c0	91	8,3538	1,63865	,17178
A1c3	92	7,6011	1,74403	,18183

Hastalardaki eksenatid( ) başlandıktan sonraki 1.aydaki ortalama kilo 117,92±21,11 kg, 3.aydaki ortalama kilo 114,25±20,26 kg ve 6.aydaki ortalama kilo 111,54±20,15 kg idi(şekil4.1).



Şekil 4.1: *Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonraki kilo değişim(bazal-1-3-6.ay)*

Hastalara eksenatid( ) başlandıktan sonra, hastaların 1.ay sonunda verdiği ortalama kilo 3,19±3,64 kg (p<0,001), 3.ay sonunda verdiği ortalama kilo 6,44±5,19 kg (p<0,001) ve 6. Ay sonunda verdiği ortalama kilo 9,17±6,60 kg (p<0,001) idi. Ayrıca 1.aydan 3.aya kadar verdiği ortalama kilo 3,33±3,23 (p<0,001) ve 3.aydan 6.aya kadar verdiği ortalama kilo 2,65±3,2 kg (p<0,001) idi. Hastaların kilo değişimi istatiksel olarak anlamlı bulundu(Şekil4.2-Tablo4.2).



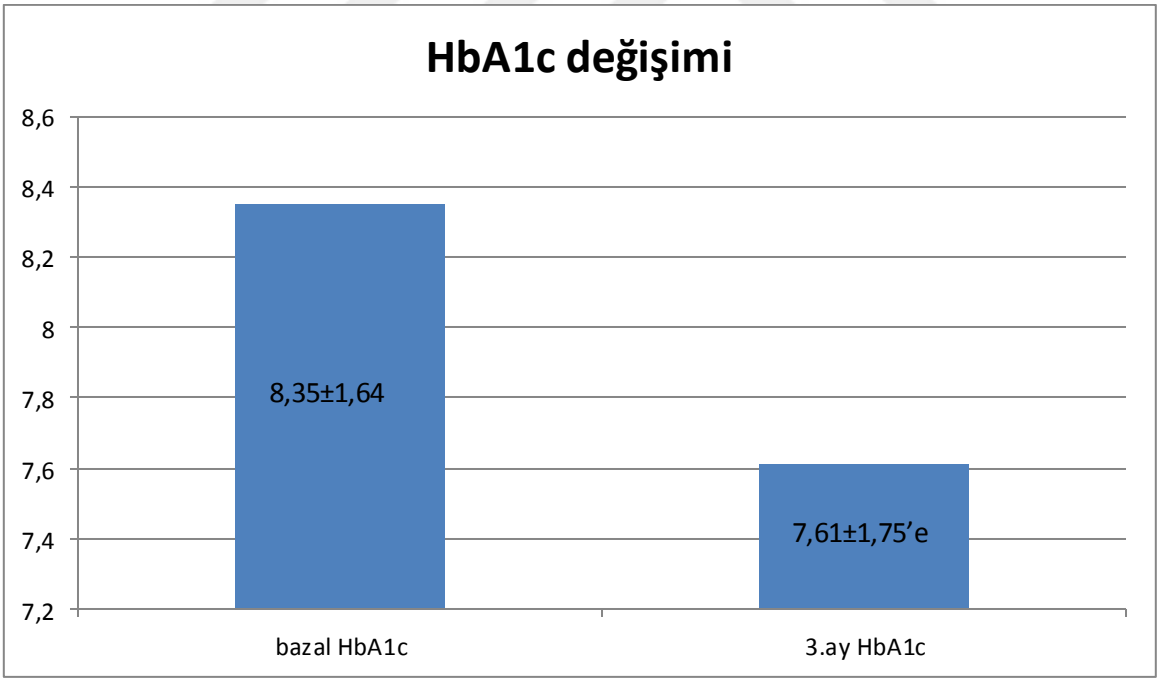
Şekil 4.2:*Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonra ortalama verdiği kilolar(1-3-6.ay)*

Tablo 4.2: *Hastaların eksenatid( ) başladıktan sonra ortalama verdiği kilolar(1-3-6.ay)*

Paired Samples Test

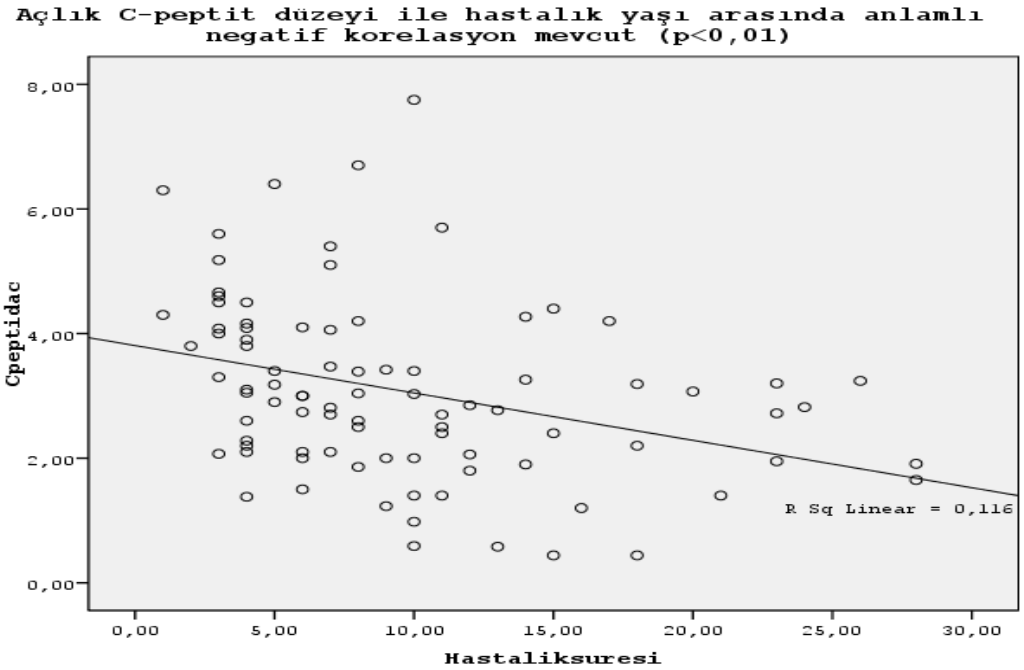
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Pair 1	kilo0 - Kilo1	3,23523	3,67411	,39166	2,45676	4,01370	8,260	87	,000
Pair 2	kilo0 - kilo3	6,45000	5,18000	,54602	5,36507	7,53493	11,813	89	,000
Pair 3	kilo0 - kilo6	9,17931	6,58656	,70615	7,77552	10,58310	12,999	86	,000
Pair 4	Kilo1 - kilo3	3,33333	3,23336	,34083	2,65612	4,01055	9,780	89	,000
Pair 5	Kilo1 - kilo6	5,81954	5,07600	,54420	4,73770	6,90138	10,694	86	,000
Pair 6	kilo3 - kilo6	2,65169	3,20174	,33938	1,97723	3,32614	7,813	88	,000

Hastaların eksenatid başladıktan sonra HbA1c düzeyi 8,35±1,64'ten 7,61±1,75'e düştü ($p<0.001$). Elde edilen düşüş istatiksel olarak anlamlıydı(Şekil 4.3).

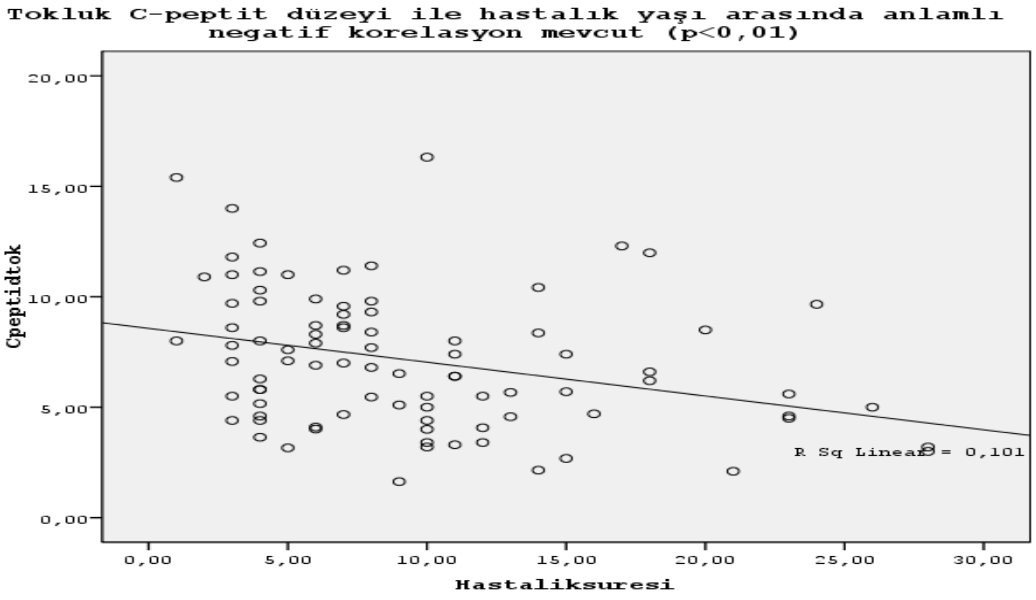


Şekil 4.3: *Hastalara eksenatid başlandıktan sonra 3.aydaki HbA1c* değişimi

Hastalık yaşı ile açlık c-peptit(r=-0,340 p<0,001) (Şekil 4.4) ve tokluk c-peptit(r=-0,318 p<0,001) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.(Şekil 4.5)

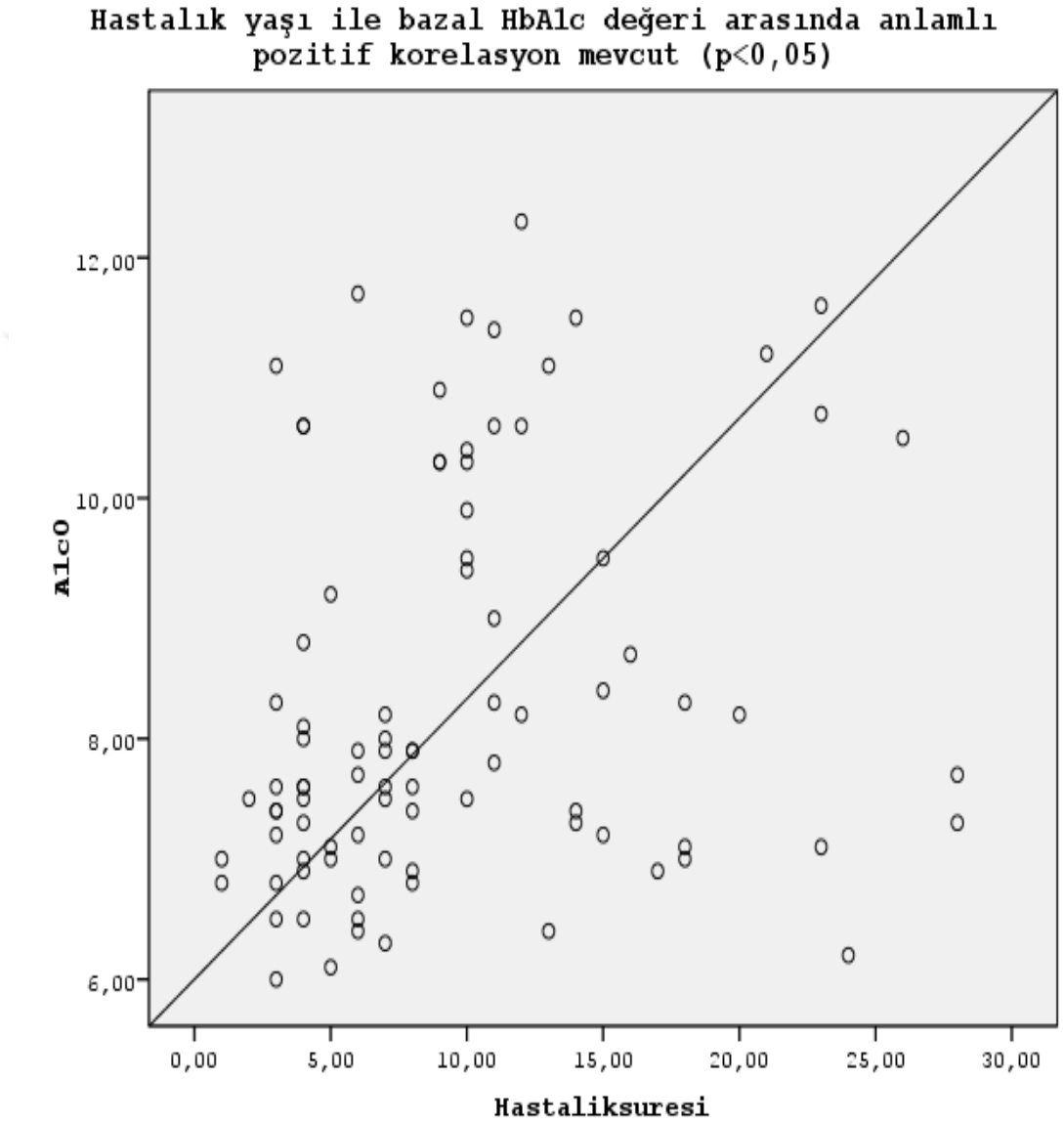


Şekil 4.4: *Hastalık yaşı ile açlık c-peptit arasındaki korelasyon*



Şekil 4.5: *Hastalık yaşı ile tokluk c-peptit arasındaki korelasyon*

İnsülin kullanmayan hastaların hastalık yaşı (8,76±6,74 yıl),insülin kullananların hastalık yaşından(11,37±5,38 yıl)istatiksel olarak berlirgin küçüktü(p=0,007). Ayrıca hastalık yaşı ile bazal HbA1c düzeyi(r=0,234, p=0,028) arasında istatiksel olarak pozitif korelasyon mevcuttu(Şekil 4.6).



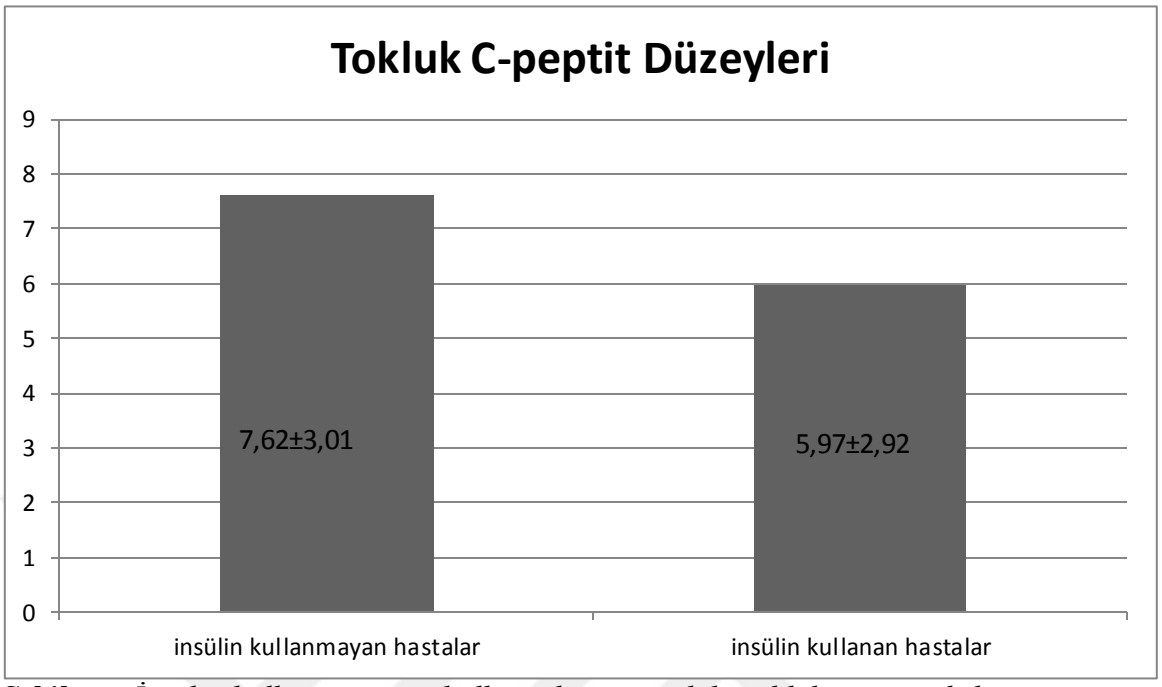
Şekil 4.6: *Hastalık yaşı ile bazal HbA1c düzeyi arasındaki korelasyon*

64 hasta insülin kullanmıyordu,28 hasta insülin kullanıyordu. İnsülin kullanmayan ve insülin kullanan hastaların yaş,VKİ,1-3-6.ay ayda ortalama verdikleri kilo arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca iki grup arasında açlık c-peptit düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama HbA1c düşüşü insülin kullananlar ile kullanmayanlar arasında benzerdi(p>0,05).(Tablo 4.3)

Tablo 4.3: *İnsülin kullanmayanlar ve insülin kullananlar arasında anlamlı fark bulunmayan parametreler*

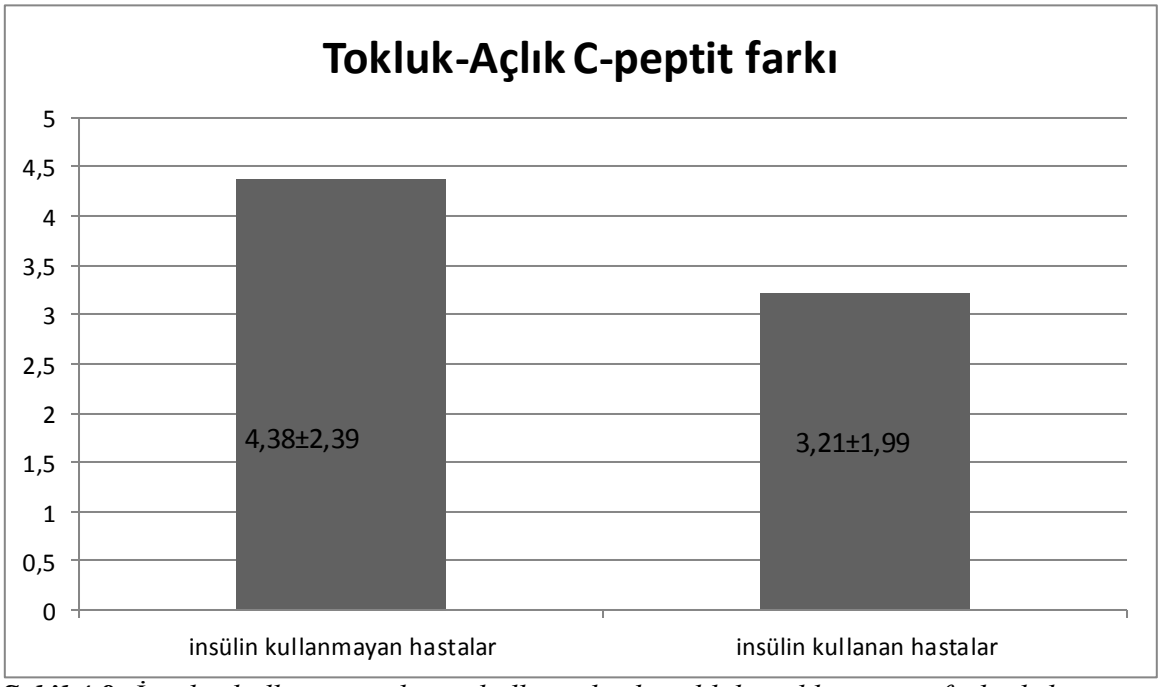
Parametre	**İnsülin kullanmayan hastalar**	**İnsülin kullanan hastalar**	**p değeri**
Ortalama yaş	49,01±9,53	52,10±8,37	0,142
Ortalama VKİ	46,17±7,70	44,30±7,81	0,290
Ortalama 1.ay verilen kilo	-3,35±3,86	-2,28±3,10	0,541
Ortalama 3.ay verilen kilo	-6,53±5,49	-6,24±4,51	0,806
Ortalama 6.ay verilen kilo	-9,04±6,95	-8,50±5,73	0,604
Ortalama açlık c-peptit	3,24±1,30	2,76±1,63	0,139
Ortalama HbA1c düşüşü	-0,82±1,05	-0,53±1,98	0,380

Çalışmada insülin kullanmayan hastaların ,insülin kullananlara göre tokluk c-peptit değerleri anlamlı olarak daha yüksekti(7,62±3,01 ve 5,97±2,92, p=0,017). (Şekil 4.7)



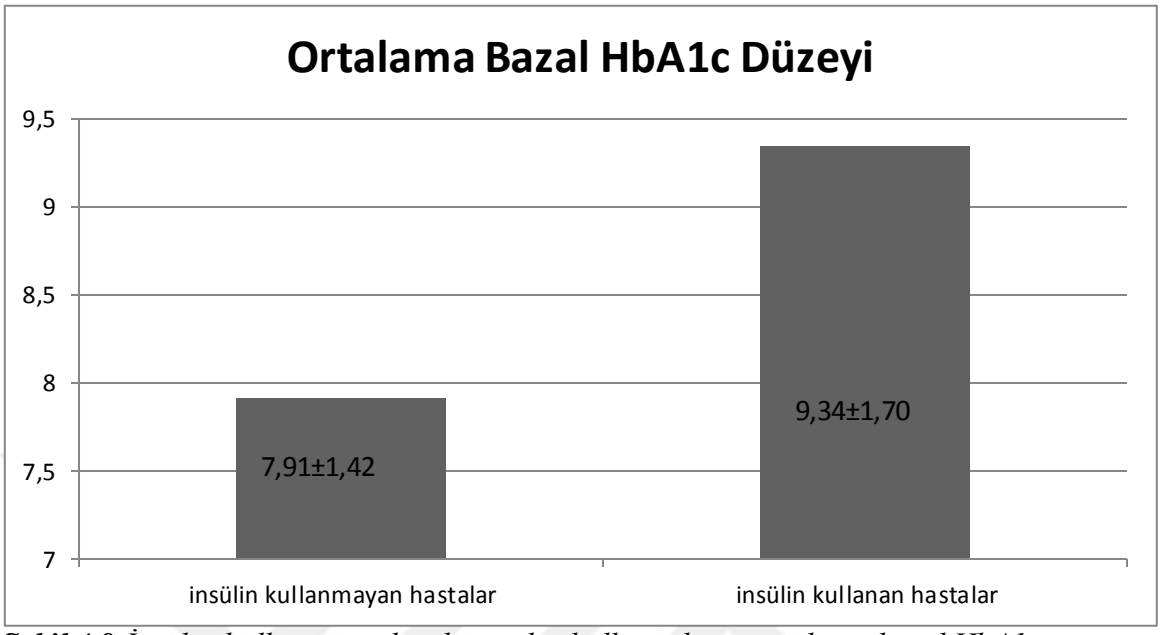
Şekil 4.7: *İnsülin kullanmayan ve kullananlar arasındaki tokluk c-peptit ilişkisi*

Keza insülin kullanmayan hastaların tokluk-açlık c-peptit farkı(4,38±2,39) insülin kullananlara(3,21±1,99) göre anlamlı yüksekti(p=0,026).(Şekil 4.8)



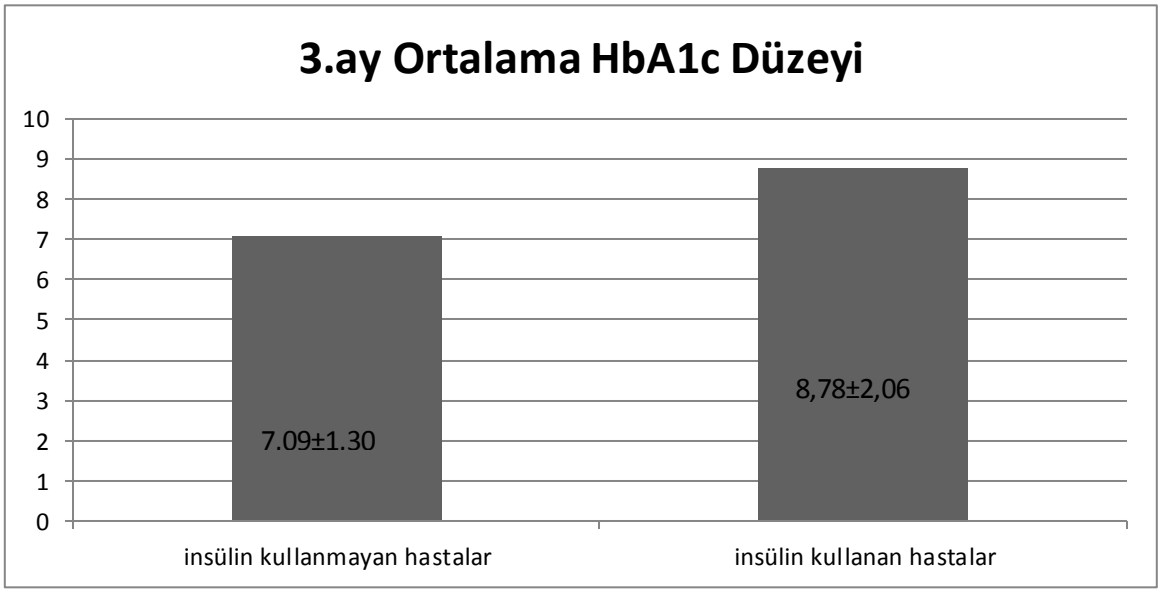
Şekil 4.8: *İnsülin kullanmayanlar ve kullananlarda tokluk- açlık c-peptit farkı ilişkisi*

Çalışmada insülin kullanan hastaların ortalama bazal HbA1c düzeyi(9,34±1,70), kullanmayanlarınkine göre(7,91±1,42) istatistiksel olarak belirgin yüksekti(p<0,001) (Şekil 4.9).



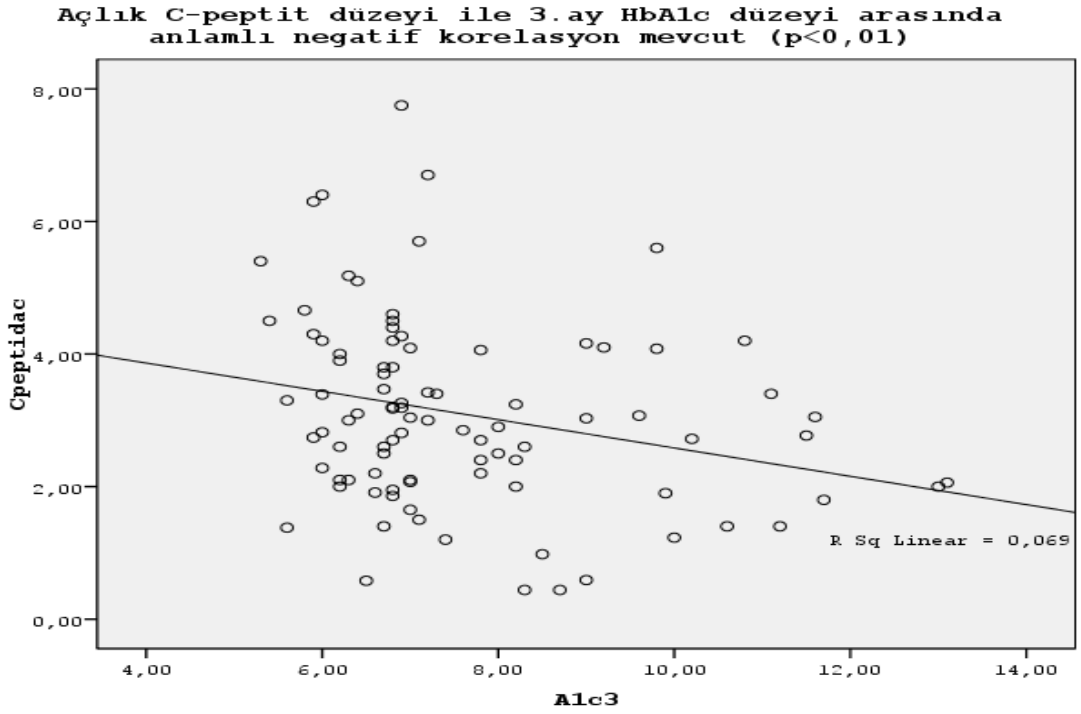
Şekil 4.9:*İnsülin kullanmayanlar ile insülin kullananların ortalama bazal HbA1c düzeyleri*

Yine istatistiksel olarak yapılan analizlerde insülin kullanan hastaların eksenatid tedavisi sonrası 3. ayda bakılan ortalama HbA1c düzeyleri(8,78±2,06), kullanmayanlarınkine göre(7,09±1,30) anlamlı olarak yüksekti(p<0,001) (Şekil 4.10)



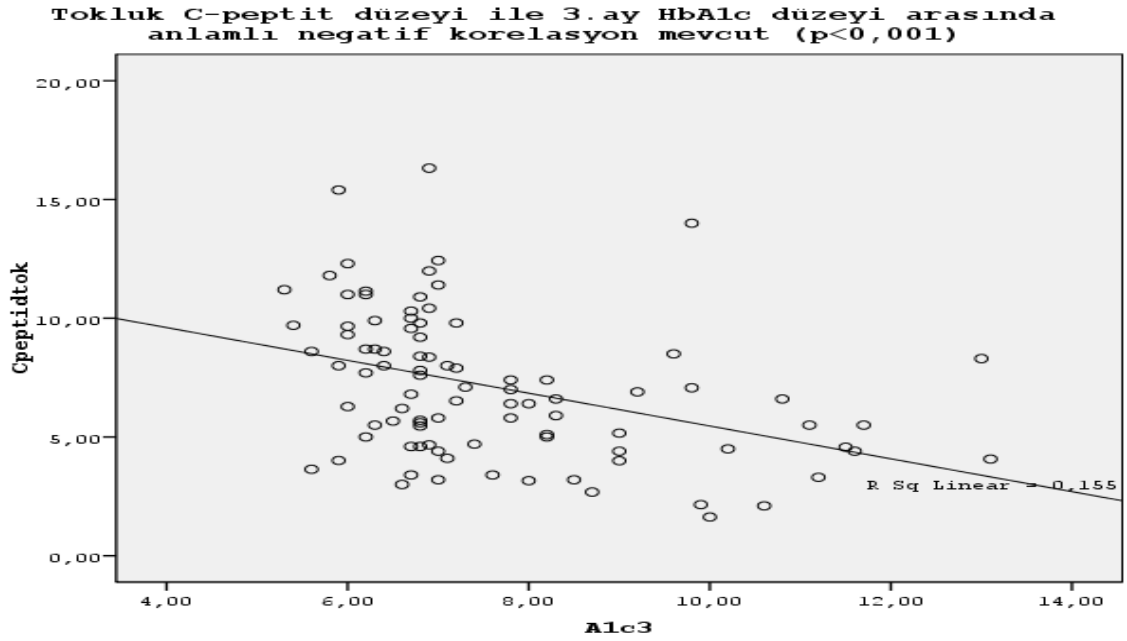
Şekil 4.10:*İnsülin kullanmayanlar ile kullananlar arasındaki tedavi sonrası ortalama HbA1c düzeyleri*

Son olarak açlık C-peptid düzeyi ile 3. Ay HbA1c (r=-0,262, p=0,012) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu(Şekil 4.11).



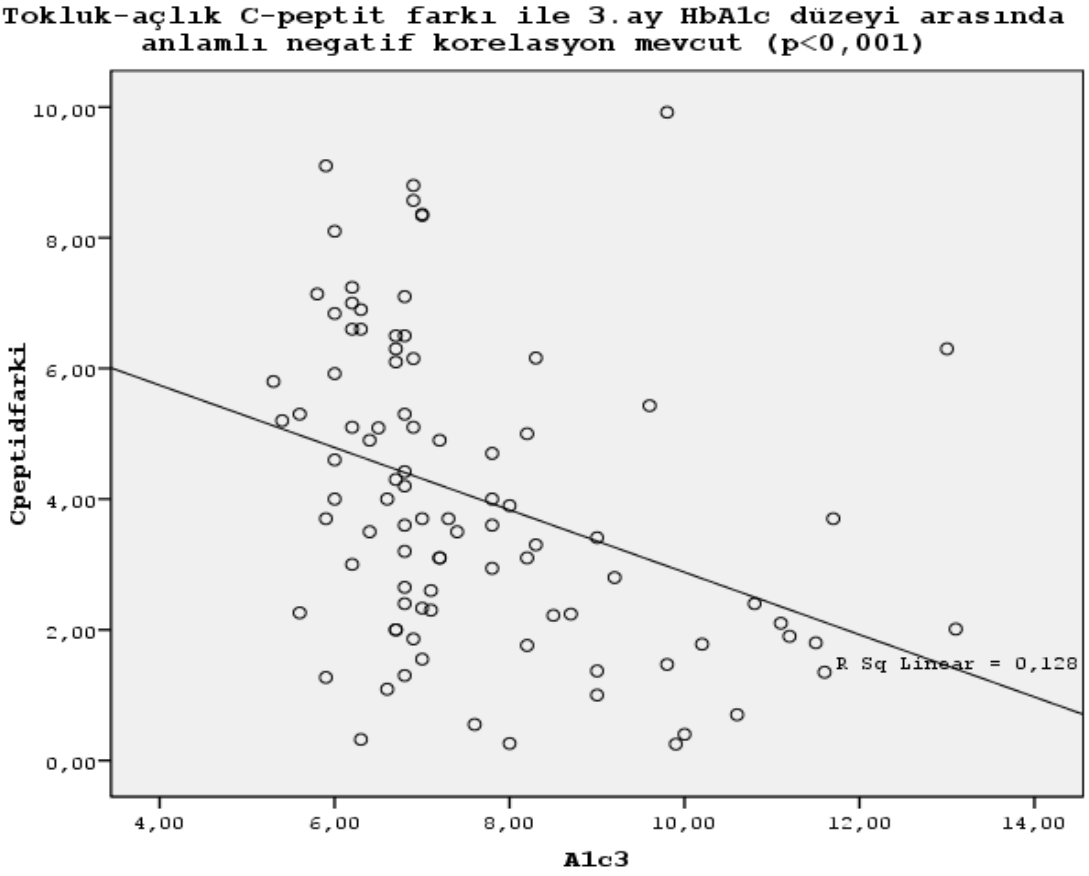
Şekil 4.11: *Açlık C-peptid ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon*

Keza tokluk C-peptid düzeyi ile 3 ay HbA1c (r=-0,393, p<0,001) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu(Şekil 4.12).



Şekil 4.12: *Tokluk C-peptit ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon*

Tokluk-açlık C-peptid farkı ile 3. Ay HbA1c (r=-0,357, p<0,001) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu(Şekil 4.13).



Şekil 4.13: *Tokluk-Açlık C-peptid farkı ile 3.ay HbA1c arasındaki korelasyon*

5.TARTIŞMA

Tip 2 DM hem ulusal hem de global düzeyde ciddi bir mortalite ve morbidite kaynağı olmakla birlikte tedavisi oldukça kapsamlı, multidisipliner çalışma gerektiren ve ekonomik maliyeti yüksek, kronik bir hastalıktır. Her hastalık gibi diyabettede patogenezi iyi anlamak ve tedaviyi patogeneze göre yapmak önemlidir. Diyabetin patogenezin önemli olan 2 unsur vardır. Birincisi tip1 DM hastalığın başından beri olan ve tip2 DM hastalığının tüm süreçlerinde olan insülin yetersizliğidir. İkinci unsur ise daha çok tip 2 DM'da görülen insülin direncidir. Tip 2 DM'de hastalığın başında oluşan insülin direnci göreceli insülin yetersizliğine neden olur. İlerleyen dönemlerde de insülin rezervin giderek azalmasının etkisi ile kan şekeri regülasyonunda sorunlar başlar. Bu durumda hastanın insülin rezervinin ,bazı parametreler ile tahmin edilip ona göre diyabet tedavi rehberlerine ek olarak tedaviyi hastaya yönelik kişiselleştirerek yönetmek daha mantıklıdır. Böylece diyabetin mortalite ,morbidite ve ekonomik yüküyle baş etmekte daha başarılı olabiliriz.

Tip 2 DM tedavisinde metformin monoterapisi ile hedeflenen HbA1c düzeylerine ulaşılamazsa 2. ve 3.basamak tedavileri arasında yer alan diğer oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin ve/veya GLP-1 agonistleri etkili glukoz düşürücü ajanlar arasında yer alır. GLP-1 agonistleri diğer ajanlarla karşılaştırıldığında kilo kaybına neden olması ve düşük hipoglisemi riski açısından ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte etkinlik ve uzun vadeli sonuçlarda açık bir fark bulunmamaktadır. Tip 2 diyabette ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçimi daha uzun bir süre tartışma konusu olmaya devam edecektir. GLP-1 agonistlerin glisemik yanıtları son derece değişkenlik gösterir. Bu glisemik farklılık bireyler arasındaki yaşam tarzı değişikliği, ilaç uyumu ve ölçüm hataları ile ilişkilendirilirken ek olarak bu tedavinin etkili olduğu biyolojik mekanizmalara karşı oluşan yanıt varyasyonlarına dayandırılabilir. Tip 2 diyabet farklı patolojilere sahip heterojen bir hastalıktır ve glikoz düşürücü tedaviye yanıtı için biyolojik belirteçler saptanmıştır. Tedaviye yanıtın klinik özelliklerini veya biyolojik belirteçlerini belirlemek, tedaviden en çok yararlanacak kişilerin seçilmesinde yardımcı olabilir; bu nispeten yüksek maliyeti ve kısa vadeli yan etkilerin sıklığı göz önüne alındığında, inkretin bazlı tedaviler için özellikle yararlı olacaktır. GLP-1 agonistlerin önemli etki mekanizmalarından biri beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırmasıdır. Biz bu çalışmada Tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda β-hücre yetmezliği ile ilişkili klinik özelliklerin ve biyolojik belirteçlerden C-peptid düzeylerinin GLP-1 agonistlere verilen glisemik yanıtla ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda DPP-4 hariç diğer oral antidiyabetik ve/veya herhangi bir insülin tedavisi alan hastalara eksenatid tedavisi ilk 4 hafta 5 mcg günde iki kez subkutan eklendi. 4 hafta sonrasında 10 mcg'a çıkarıldı. Hastaların bazal HbA1c düzeyleri (8,35±1,64) 3.ayın sonunda (7,61±1,75) belirgin olarak azaldı($p<0,001$). Önceden

eksenatid ile yapılmış olan faz 3 klinik çalışmaları olan AMIGO1-2-3 çalışmalarında benzer HbA1c düşüşü saptanmış. Her 3 çalışmada yalnız metformin , sülfanilüre ve metformin-sülfanilüre kombinasyonu kullanan hastalara eksenatid eklenmiş ve placebo ile karşılaştırılmış. Eksenatid eklenen grupta placeboya göre belirgin postprandiyal plazma glukozu ve HbA1c de iyileşme görülmüş(92,94). Bizim çalışmamızdan farklı olarak yan etki profilide karşılaştırılmış. Gastrointestinal yan etkilerinden biri olan ve sıkça görülen bulantı placeboya göre daha çok görülmüş. Biz çalışmamızda bu etkisini değerlendirmedik. Ama hastalarımızın bazısından ilk hafta hafif bulantı şikayetleri oldu. Ancak tedaviyi bırakacak düzeyde bulantı dahil herhangi bir yan etki görülmedi.

Bir diğer bir çalışma olan, Buse ve arkadaşlarının yaptığı açlık glukoz degeri<100 mg/dl hedeflenerek titrasyon yapılan insülin glarjin kullanan hastalara ilk 4 hafta 5mcg günde 2 kez daha sonra 10 mcg eksenatid eklenmiş. Çalışmada eksenatid eklenen grupta HbA1c %1,74 düzelme ,placebo grubunda ise %1,04 düzelme görülmüş(95). Bizim çalışmamızda ortalama HbA1c düşüşü %0,75 idi. Ayrıca tedavi yanıtı olarak hastaların bazal kiloları ile 1,3 ve 6.ay kilolarını karşılaştırdık. Hastaların tedavi sonrası belirgin kilo düşüşü olduğu saptadık. Literatürde de GLP-1 analogların kilo üzerine olan etkilerine gösteren çalışmalar mevcuttu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi kilo düşüşü literatürdeki çalışmalar ile benzerdi. Örneğin, DURATION 2 ve 4 çalışmalarında eksenatid ER ile diğer oral antidiyabetikler (pioglitazon, sitagliptin ve metformin) karşılaştırılmış. HbA1c ve kilo kaybında belirgin iyilişme saptanmış(97,98).

Hastalık yaşı ile açlık c-peptit ve tokluk c-peptit arasından negatif korelasyon saptadık. Buda bize hastalık yaşı artıkça c-peptit değerlerinde yani beta hücre rezervinde azalma olduğunu gösteriyor. Literatürde Angus G Jones ve arkadaşlarının 620 tip 2 diyabetli hastayla yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık yaşı uzun olanlarda belirgin olarak düşük c-peptit düzeyleri saptanmış($p<0,01$)(173). Ayrıca çalışmamızda hastalık yaşı ile bazal HbA1c arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu durumu hastalık yaşı arttıkça insülin rezervi azalıyor ve diyabette glisemik kontrolün daha zorlaşmasına bağladık. Çalışmamıza 92 hasta dahil edilmişti. Bunların 64'ü sadace oral antidiyabetik tedavi alıyordu. Diğer 28'i ise hem oral antidiyabetik tedavi hemde insülin kullanıyordu. İnsülin kullanan hastaların hastalık yaşı(11,37±5,38 yıl), kullanmayanların-kine(8,76±6,74 yıl) göre belirgin yüksekti($p=0,007$). Bu istatistiksel analiz az önce değindiğimiz hastalık yaşı arttıkça zorlaşan glisemik kontrol antitesini desteklemekteydi. Literatürü taradığımızda bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık yaşı ile HbA1c arasındaki pozitif korelasyonun olduğunu görüyoruz. Örneğin Dr. Meena ve arkadaşlarının 76 katılımcı ile yaptığı çalışmada, hastalar 4 gruba ayrılmış.1.grup non-diabetik katılımcılar, 2.grup 2 yıldır diyabeti olan grup,3grup 2-5 yıldır diyabeti olan grup ve 4 grup 5 yıldan fazladır diyabeti olan grupmuş. Bu çalışmada da hastalık yaşı ile HbA1c arasında pozitif korelasyon saptanmış($p<0,001$)(174).

İnsülin kullananlar ve kullanmayan grubu açlık c-peptit ve tokluk c-peptileri açısından değerlendirdik. Çalışmamızda insülin kullananların açlık c-peptit düzeyleri ile kullanmayanlarınki arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Oysa tokluk c-peptit değerleri arasında anlamlı bir istatiksel fark mevcuttu(p=0,017). Bu doğrultuda insülin kullanmayanların, kullananlara göre c-peptit tokluk-açlık farkı anlamlı bir şekilde yüksekti(p=0,026). Bu bağlamda insülin rezervini değerlendirmek için özellikle insülin kullanan hastalarda uyarılmış c-peptit yani bizim çalışmamızda olduğu gibi tokluk c-peptit düzeyleri daha güvenilir bir parametreymiş gibi görünüyor. Iwao ve arkadaşlarının 69 tip2 diyabetli Japon hastada yaptığı çalışmada ,hastaların tümü komplex insülin tedavisi alırken kademeli olarak insülin kesiliyor ve GLP-1 analoğu olan liraglutit tedaviye ekleniyor. Hastalardan 60.dakika postprandiayal c-peptit değerleri 0,97 nmol/L üzerinde olan hastaların %95' inde başarılı bir şekildi insülin tedavisi kesilebiliyor(164).

Son olarak çalışmayı yapma amacımızı destekleyen bir sonuç elde ettik. Bu da açlık c-peptit ,tokluk c-peptit ve tokluk-açlık c-peptit farkı ile hastaların bazal HbA1c ve 3.ay HbA1c düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Yani açlık c-peptit,tokluk c-peptit ve tokluk-açlık c-peptit farkı yüksek olan hastaların 3.aydaki HbA1C düzeyleri o kadar düşüktü. Tedaviye c-peptit değerleri yüksek olanlar daha iyi yanıt vermişti. Bu durum bize insülin rezervi iyi olan tip 2 diyabetli hastaların GLP-1 analog tedavisine yanıtın daha iyi olduğu kanısına ulaşmamızı sağladı.

6.SONUÇ

Diyabet her geçen gün önemi ve global düzeyde etkileri artan bir problemdir. Diyabet tedavisi etyopatogenezinde birçok faktörün etkin olması nedeniyle çok yönlüdür.

Tip 2 DM tedavisinde metformin monoterapisi ile hedeflenen HbA1c düzeylerine ulaşılamazsa 2. ve 3.basamak tedavileri arasında yer alan diğer oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin ve/veya GLP-1 agonistleri etkili glukoz düşürücü ajanlar arasında yer alır. GLP-1 agonistleri diğer ajanlarla karşılaştırıldığında kilo kaybına neden olması ve düşük hipoglisemi riski açısından ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte etkinlik ve uzun vadeli sonuçlarda açık bir fark bulunmamaktadır. Tip 2 diyabette ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçimi daha uzun bir süre tartışma konusu olmaya devam edecektir. GLP-1 agonistlerin glisemik yanıtları son derece değişkenlik gösterir. Bu glisemik farklılık bireyler arasındaki yaşam tarzı değişikliği, ilaç uyumu ve ölçüm hataları ile ilişkilendirilirken ek olarak bu tedavinin etkili olduğu biyolojik mekanizmalara karşı oluşan yanıt varyasyonlarına dayandırılabilir. Tip 2 diyabet farklı patolojilere sahip heterojen bir hastalıktır ve glikoz düşürücü tedaviye yanıtı için biyolojik belirteçler saptanmıştır. Tedaviye yanıtın klinik özelliklerini veya biyolojik belirteçlerini belirlemek, tedaviden en çok yararlanacak kişilerin seçilmesinde yardımcı olabilir; bu nispeten yüksek maliyeti ve kısa vadeli yan etkilerin sıklığı göz önüne alındığında, inkretin bazlı tedaviler için özellikle yararlı olacaktır. GLP-1 agonistlerin önemli etki mekanizmalarından biri beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırmasıdır. Biz bu çalışmada Tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda β-hücre yetmezliği ile ilişkili klinik özelliklerin ve biyolojik belirteçlerden C-peptid düzeylerinin GLP-1 agonistlere verilen glisemik yanıtla ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştık. Çalışmada sonuç olarak açlık c-peptit ,tokluk c-peptit ve tokluk açlık c-peptit farkı yüksek olan hastaların eksenatid tedavisi sonrası 3.ay HbA1c değerlerinin daha düşük olduğunu elde ettik. Ayrıca tedavi başladıktan sonraki 1.ay,3.ay ve 6.ay verdikleri kilolar istatiksel olarak anlamlıydı. Belirli c-peptit düzeyleri olan hastaların GLP-1 analog tedavisinde daha başarılı sonuçlar alındığını düşündürdü.

GLP-1 analogları ile daha başarılı tedaviye başlama amacı ile serum açlık ve tokluk c-peptit, tokluk-açlık c-peptit farkı için bir eşik değer belirleyemedik. Çünkü hastaların c-peptit değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu durumu çalışmaya alınan hastaların belirli bir insülin rezervine sahip olmasına bağladık. Ancak ilerde vaka sayısı daha fazla olan çalışmalar yapılırsa veya c-peptit değerleri daha düşük hastaların olduğu çalışmalar yapılırsa c-peptit eşik değeri belirlenebileceği kanısına vardık. Böylece diyabet tedavi klavuzlarında yer almayan c-peptit düzeyinin öneminin ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, Eighth edition, 2017
2. WHO Mortality Database [online database]. Geneva: World Health Organization; (http://apps.who.int/ healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/, accessed 12 January 2016).
3. Global report on Diabetes, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization 2016
4. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. Metabolism 2014; 63:9.
5. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther 2011; 2:101.
6. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology 2014; 155:1280.
7. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. Am J Physiol 1997; 273:E981.
8. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fastinging hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1993; 36:741.
9. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2017, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2017
10. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039–57.
11. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser l985;727:l- 113.
12. The expert commitee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert commitee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20 (suppl 1):1183-97.
13. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 9-18, 18-19 Aralık 1997, İstanbul
14. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. (Edt) Nobel Tıp Kitap. Ltd, İstanbul, 2001; 3-315.
15. Özata M, Yönem A. Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet, (1. Baskı), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006; 275-426.
16. Jameson Jl, Harrison Endokrinoloji, Abdullah Bereket (Çev. Ed.), Nobel Tıp, İstanbul, 2009: 284-285
17. Warron Jh, Rich Ss., Krolewski As. Epidemiology And Genetics Of Diabetes Mellitus İn Diabetes Mellitus, Kahn Cr, Weir Gc (Edt) Lea Febiger, Phyledelphia,1994; 201-205.
18. Powers Ac. Diabetes Mellitus, In: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Cilt 2, Araz M, Nobel Tıp Kitabevleri, Mcgraw-Hill Comp. Inc. İstanbul, 2004; 2109-2137.

19. Satman I, Yilmaz T, Sengül A Et Al: Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (Turdep) Diabetes Care. 2002; 25: 1551-1556.
20. Satman, Ilhan et al. "Twelve-Year Trends in the Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults." *European Journal of Epidemiology* 28.2 (2013): 169–180.
21. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*, American Diabetes Association, Diabetes Care Jan 2018, 41 (Supplement 1) S13-S27;
22. American Diabetes Association. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 35.Suppl 1 (2012): S64–S71.
23. Bardin Cw. Endokrinoloji Ve Metabolizmada Tedavi, Satman İ, Bilimsel Ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfi, İstanbul, 1998: 363.
24. Eroğlu Altınova, A., & Yetkin, İ. (2011). Tip 1 diabetes mellitus'a yatkınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler.
25. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, Tip 1 Diyabet, Güncel Pediatri, 2007; 5:1-10.
26. Tfayli, Hala, and Silva Arslanian. "Pathophysiology of Type 2 *diabetes Mellitus* in Youth: The Evolving Chameleon." *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 53.2 (2009): 165–174.
27. Cornell, Susan. "Continual Evolution of Type 2 Diabetes: An Update on Pathophysiology and Emerging Treatment Options." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 11 (2015): 621–632.
28. Kotani, Kazuhiko et al. "Correlation between Reactive Oxygen Metabolites & Atherosclerotic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *The Indian Journal of Medical Research* 137.4 (2013): 742–748.
29. DeFronzo, Ralph A. "From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Diabetes* 58.4 (2009): 773–795.
30. Altuntaş Y, Yenigün M. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabates Mellitus, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 51-62.
31. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji El Kitabı (3. Baskı), İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2004; 609- 661.
32. Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıkoğlu As. Çocukluk Çağında Diyabetik Ketoasidoz ve Tedavisi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 50-59.
33. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
34. Taşan E. Hiperosmolar Nonketotik Diabet Koması,, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 123-129, 18-19 Aralık 1997, İstanbu
35. Candan İ, Erdoğan G. Klinik Bilimlere Giriş 6: Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları (3. Baskı), Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara: 235-252.
36. Aral Y. Tip 2 Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları ve Tedavisi, In: Türk Diabet Yıllığı 1999-2000, Türk Diyabet Vakfi, Türk Diyabet Cemiyeti, S: 201-218
37. Inzucchi, Silvio E. et al. "Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review." *JAMA* 312.24 (2014): 2668–2675.

38. Korugan Ü. Hipoglisemi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 101-110, 18-19 Aralık 1997, İstanbul
39. Yılmaz C, Saygılı F, Ozgen A, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Araştırma Grubu 2001, 2. baskı.
40. Goldstein JB, Muller-VVieland D. Tip 2 Diyabet. A. Martin Dunitz London and New York 2004, 1. baskı.
41. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi 2004; 4(1): 5-12.
42. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. Annals of Internal Medicine 2003; 139: 824.
43. Koloğlu S, Arslan M, Gedik O Ve Ark. Pankreas, In: Endokrinoloji Temel Ve Klinik (1. Baskı), Koloğlu S, Medikal Network & Nobel, Ankara, 1996; 359-529.
44. Karaçorlu M. Diabetik Retinopati, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 61-67, 18-19 Aralık 1997, İstanbul.
45. Özcan Ş. Kronik Komplikasyonlar, In: Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Editör: Erdoğan S. Yüce Reklam, Yayım, Dağıtım Aş. İstanbul: 2002; 141-155.
46. Pickup Jc, Williams G. Chronic Complication Of Diabetes, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1994; 45-98
47. Jackson Rl, Holland E, Chatmain Id, Guthrie D, Hewett Je. Growth And Maturation Of Children With İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 1: 96107.
48. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diabetin Kronik Komplikasyonlarının Etiyopatagenezi; Retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18:92-107.
49. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları (2. Baskı), Güneş Kitabevi, Ankara, 2003; 2311-233
50. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik Nefropati:Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:12-17.
51. Skyler Js. Dcct: The Study That Forever Changed The Nature Of Treatment Of Type 1. Diabetes. British Journal Of Diabetes And Vascular Disease 2004; 4:29-32.
52. Kahn Cr, Weir Gc, King Gl, Moses Ac, Smith Rj, Jacobson Am, Joslin's Diabetes Mellitus (14th Edition) 2005; 587-711.
53. Diabtürk,http://Www.Diyabet.Gov.Tr/İndex.Php?Lang=Tr&Page=34 (15.04.2012).
54. Wylie-Rosett J, Herman Wh, Goldberg Rb. Lifestyle İntervention To Prevent Diabetes: İntensive And Cost Effective.Current Opinion İn Lipidology. 2006; 17:37-44
55. Poretsky L. Principles Of Diabetes Mellitus (2th Edition), Springer, New York, 2010; 281-748.
56. Buse Jb, Polonsky Ks, Burant Cf, Type 2 Diabetes Mellitus, In: Williams Textbook Of Endocrinology (11th Edition), Kronenberg Hm, Melmed S, Polonsky Ks, Larsen Pr, Saundes Elsevier, Philadelphia, 2008; 1329-1391.
57. Franz Mj, Bantle Jp, Beebe Ca Et Al. Evidence-Based Nutrition Principles And Recommendations For The Treatment And Prevention Of Diabetes And Related Complications (Technical Review). Diabetes Care 2002; 25:148–198.

58. Sigal Rj, Kenny Gp, Wasserman Dh, Castaneda-Sceppa C: Physical Activity/Exercise And Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2518–2539.
59. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279–2291
60. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009; 15-19, 20-22, 119-12
61. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
62. Orhan Y., Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E,Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001)
63. Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, İstanbul, pp. 13-28, (2003).
64. Saltiel A.R., New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell;104:517-29, (2001).
65. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000
66. Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42: 1642-63.
67. Muller E., Drori S., Ajyer A., et al., Genetc analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator activated receptor gamma isoforms. J. Biol. Chem.; 277:41925-30, (2002)
68. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. J Inter Med 1993; 243:127-38.
69. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Rev 1997; 5:17
70. Ayvaz G, Kan E, Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar, Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi, Mised 2010; 23-34:8-13.
71. Brunton Ll, Blumenthal D, Parker Kl, Insulin, Oral Hypoglycemic Agents And The Pharmacology Of Endocrine Pancreas, In: Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Mcgraw-Hill, New York 2008: 1039–1060
72. Federal Bureau Of Prisons, Clinical Practise Guidelines, Management Of Diabetes, 2010: 8.
73. Floris Al, Peter Ll, Reiner Pa, Eloy Hl, Guy Er, Chrisvan W: A-Glucosidase İnhibitors For Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005, 28:166-175.
74. Lebovitz He, Alpha-Glucosidase İnhibitors As Agents İn The Treatment Of Diabetes. Diabetes Rev 1998; 6:132–145
75. Lavernia F, Targeting The Pathophysiology Of Type 2 Diabetes: A Focus On İncretin Therapy, J Fam Pract. 2009 Feb; 58 (Suppl 2):2-5
76. Granell Ra, The Physiologic Effect Of İncretin Hormenes, Adv Stud Med. 2006; 6(7a): 581-585.
77. Drucker, D. J. The Biology Of İncretin Hormones. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):15365. Review.
78. Kayaalp O, Gürlek A. İnsülin, Oral Ve Diğer Antidiyabetik İlaçlar Ve Glukagon, In: Tıbbi Farmakoloji (11. Baskı), Cilt 2, Kayaalp O (Edt), Hacettepe-Taş, Ankara, 2005; 1039-1078
79. Fisher M. Insulin Therapy: Current Views And New Options, Diabetes Voice 2001; 46: (4):20-22

80. The Diabetes Control And Complication Trial Research Group. The Effect Of İntensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of LongTerm Complication İn İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977–986.
81. Salman S, Yılmaz M.T. İnsulin Tedavisi Ve Tedavi Protokolleri, In: Diabetes Mellitus' Un Modern Tedavisi (2. Baskı.), Yılmaz M.T, Bahçeci M, Büyükbeşe M.A (Editörler), Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, 2004; 8–20
82. Elrick, H., Stimmler, l., Hlad, C.J. JR., Arai, Y., 1964. Plasma insulin response to oral and ıntravenous glucose administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 1076-1082
83. Vilsbøll, T., Holst, J.J., 2004. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 47, 357-366.
84. Drucker, D.J., 2003. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care. 26, 2929-2940.
85. Tourrel, C., Bailbe, D., Lacorne, M., Meile, M.J., Kergoat, M., Portha, B., 2002. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4 Diabetes. 51, 1443- 1452
86. Zander, M., Madsbad, S., Madsen, J.L., Holst, J.J., 2002. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: A parallel-group study. Lancet. 359, 824-830
87. Young, A.A., Gedulin, B.R., Bhavsar, S., Bodkin, N., Jodka, C., Hansen, B., Denaro, M., 1999. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: Studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (Macaca mulatta). Diabetes. 48, 1026-1034.
88. Xu, G., Stoffers, D.A., Habener, J.F., Bonner-Weir, S., 1999. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes. 48, 2270-2276.
89. Stoffers, D.A., Kieffer, T.J., Hussain, M.A., Drucker, D.J., Bonner-Weir, S., Habener, J.F., Egan, J.M., 2000. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes. 49, 741-748.
90. Abraham, E.J., Leech, C.A., Lin, J.C., Zulewski, H., Habener, J.F., 2002. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. Endocrinology. 143, 3152-3161.
91. Thorens, B., Porret, A., Bühler, L., Deng, S.P., Morel, P., Widmann, C., 1993 . Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. Diabetes. 42, 1678-1682.
92. Coleman CI, Gryskiewicz KA. Exenatide: a novel incretin mimetic hormone for the treatment of type 2 diabetes. Formulary. 2005;40:86-90

93. Kolterman, O.G., Kim, D.D., Shen, L., RuggIcs, J.A., Nielsen, L.L., Fineman, M.S., Barorı, A.D., 2005. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus.Am. J. Health Syst. Pharm. 62, 173-181.
94. Jose B, Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Exenatide once weekly: clinical outcomes and patient satisfaction. Patient Prefer Adherence. 2010;4:313-324.
95. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2011;154:103-112
96. Bydureon (exenatide extended-release) for injectable suspension [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; September 2015.
97. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al; for the DURATION-1 Study Group. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes Care. 2010;33:1255-1261
98. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1301-1310.
99. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, et al. DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. Diabet Med. 2011;28:705-714.
100. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al; for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. Diabetes Care. 2012;35:252-258.
101. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:464-473. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:e13
102. Drucker, D.J., Buse, J.B., Taylor, K., Kendall, D.M., Trautmann, M., Zhuang, D., Porter, L. ; DURATION-1 Study Group. 2008. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 372, 1240-1250.
103. Elbrønd, B., Jakobsen, G., Larsen, S., Agersø, H., Jensen, L.B., Rolan, P., Sturis, J., Hatorp, V., Zdravkovic, M., 2002. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting -like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. Diabetes Care. 25, 1398-1404.
104. Vilsbøll, T., Zdravkovic, M., Le-Thi, T., Krarup, T., Schmitz, O., Courrèges, J.P., Verhoeven, R., Bugánová, I., Madsbad, S., 2007. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly

improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 30, 1608-1610.
105. Garber, A., Henry, R., Ratner, R., Garcia-Hernandez, P.A., Rodriguez-Pattzi, H., Olvera-Alvarez, I., Hale, P.M., Zdravkovic, M., Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. 2009. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52- week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet. 373, 473-481.
106. Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Shah, N.S., Tankova, T., Mitha, I.H., Zdravkovic, M., Düring, M., Matthews, D.R.; LEAD-2 Study Group. 2009. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care. 32, 84-90.
107. Russell-Jones, D., Vaag, A., Schmitz, O., Sethi, B.K., Lalic, N., Antic, S., Zdravkovic, M., Ravn, G.M., Simó, R., 2009. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. Diabetologia. 52, 2046-2055.
108. Bjerre Knudsen, L., Madsen, L.W., Andersen, S., Almholt, K., de Boer, A.S., Drucker, D.J., Gotfredsen C, Egerod F.L, Hegelund, A.C., Jacobsen, H., Jacobsen, S.D., Moses, A.C., Mølck, A.M., Nielsen, H.S., Nowak, J., Solberg, H., Thi, T.D., Zdravkovic, M., 2010. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation Endocrinology. 151, 1473-1486
109. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2009;31:2472-2488.
110. Tanzeum (albiglutide) for injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; September 2016.
111.. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetologia. 2016;59:266-274
112. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, et al; for the HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care. 2014;37:2141-2148
113. Weissman PN, Carr MC, Ye J, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2

diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia. 2014;57:2475-2484
114. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al; for the HARMONY 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. Diabetes Care. 2014;37:2317-2325.
115. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. Diabetes Care. 2014;37:2723-2730.
116. Trulicity (dulaglutide) injection [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly; February 2017.
117. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014;37:2159-2167. Errata in: Diabetes Care. 2014;37:2895; Diabetes Care. 2015;38:1393-1394.
118. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). Diabetes Obes Metab. 2016;18:475-482.
119. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384:1349-1357. Erratum in: Lancet. 2014;384:1348.
120. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015;38:2241-2249.
121. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. 2015;385:2057-2066
122. Adlyxin (lixisenatide) injection [prescribing information]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis US; July 2016.
123. Seino Y, Yabe D, Takami A, et al. Long-term safety of once-daily lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: GetGoal-Mono-Japan. J Diabetes Complications. 2015;29:1304-1309.
124. Novo Nordisk. Novo Nordisk files for regulatory approval of once-weekly semaglutide with the FDA for the treatment of type 2 diabetes. Press release. December 5, 2016. http://press.novonordisk-us.com/2016-12-05-Novo-NordiskFiles-for-Regulatory-Approval-of-Once-Weekly-Semaglutide-with-the-FDAfor-the-Treatment-of-Type-2-Diabetes. Accessed May 18, 2017.

125. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58:7370-7380.
126. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.
127. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013;30:803–17.
128. Kulkarni CM, Patil S. Urinary C-peptide and urine C-peptide/creatinine ratio (UCPCR) are possible predictors of endogenous insulin secretion in T2DM subjects—a randomized study. Int J Pharma Bio Sci. 2016;7:443–446.
129. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. Science. 1967;157:697–700.
130. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;307:E955–68.
131. Field JB. Extraction of insulin by liver. Annu Rev Med 1973; 24: 309–314.
132. Brundin T. Splanchnic and extrasplanchnic extraction of insulin following oral and intravenous glucose loads. Clin Sci (Lond) 1999; 97: 429–436.
133. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. J Clin Invest 1986; 77: 98–105
134. Shapiro ET, Tillil H, Rubenstein AH, Polonsky KS. Peripheral insulin parallels changes in insulin secretion more closely than C-peptide after bolus intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 1094–1099.
135. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 520–528
136. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. Diabetes 1992; 41: 368–377.
137. Henriksen JH, Tronier B, Bulow JB. Kinetics of circulating endogenous insulin, C-peptide, and proinsulin in fastinging nondiabetic man. Metabolism 1987; 36: 463–468.
138. Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R, Bonora E, Garibotto G, Dall'Aglio E et al. Renal metabolism of C-peptide in man. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 494–498.
139. Covic AM, Schelling JR, Constantiner M, Iyengar SK, Sedor JR. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. Kidney Int 2000; 58: 1742–1750
140. Abe M, Okada K, Matsumoto K. Plasma insulin and C-peptide concentrations in diabetic patients undergoing hemodialysis: comparison with five types of high-flux dialyzer membranes. Diabetes Res Clin Pract 2008; 82: e17–19

141. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. Diabetologia 2005; 48: 2195–2199.
142. Thunander M, Torn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, BMI, and age, and their utility for classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. Eur J Endocrinol 2012; 166: 1021–1029.
143. Thunander M, Torn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, BMI, and age, and their utility for classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. Eur J Endocrinol 2012; 166: 1021–1029.
144. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. Clin Chem 2011; 57: 168–175.
145. Albareda M, Rigla M, Rodriguez-Espinosa J, Caballero A, Chico A, Cabezas R et al. Influence of exogenous insulin on C-peptide levels in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2005; 68: 202–206
146. Nosari I, Lepore G, Maglio ML, Cortinovis F, Pagani G. The effect of various blood glucose levels on post-glucagon C-peptide secretion in type 2 (non insulin-dependent) diabetes. J Endocrinol Invest 1992; 15: 143–146.
147. Hsieh SD, Iwamoto Y, Matsuda A, Kuzuya T. Pancreatic B-cell function in non-insulin-dependent diabetes mellitus during successive periods of sulfonylurea and insulin treatment: serum C-peptide response to glucagon and urine C-peptide excretion. Endocrinol Jpn 1987; 34: 561–567
148. Aoki Y. Variation of endogenous insulin secretion in association with treatment status: assessment by serum C-peptide and modified urinary C-peptide. Diabetes Res Clin Pract 1991; 14: 165–173.
149. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J et al. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 1966–1971
150. Gjessing HJ, Matzen LE, Froland A, Faber OK. Correlations between fastinging plasma C-peptide, glucagon-stimulated plasma Cpeptide, and urinary C-peptide in insulin-treated diabetics. Diabetes Care 1987; 10: 487–490.
151. Laakso M, Ronnemaa T, Sarlund H, Pyorala K, Kallio V. Factors associated with fastinging and postglucagon plasma C-peptide levels in middle-aged insulin-treated diabetic patients. Diabetes Care 1989; 12: 83–88.
152. Besser RE, Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Hattersley AT. The impact of insulin administration during the mixed meal tolerance test. Diabet Med 2012; 29: 1279–1284.
153. Torn C L-OM, Schersten B. Predictability of C-peptide for autoimmune diabetes in young adult diabetic patients. Pract Diabetes Int 2001; 18: 83–88.
154. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 687– 693

155. Lee A, Morley J. Classification of type 2 diabetes by clinical response to metformin–troglitazone combination and C-peptide criteria. Endocr Pract 1999; 5: 305–313.
156. Prior MJ, Prout T, Miller D, Ewart R, Kumar D. C-peptide and the classification of diabetes mellitus patients in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report number 6. The ETDRS Research Group. Ann Epidemiol 1993; 3: 9–17
157. Hoekstra JB, Van Rijn HJ, Thijssen JH, Erkelens DW. C-peptide reactivity as a measure of insulin dependency in obese diabetic patients treated with insulin. Diabetes Care 1982; 5: 585–591.
158. Rendell M. C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity-onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 1198–1206.
159. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1981; 210: 153–156.
160. Matsuda A, Kamata I, Iwamoto Y, Sakamoto Y, Kuzuya T. A comparison of serum C-peptide response to intravenous glucagon, and urine C-peptide, as indexes of insulin dependence. Diabetes Res Clin Pract 1985; 1: 161–167
161. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola HL, Seppala P. Plasma and urinary C-peptide in the classification of adult diabetics. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 655–663.
162. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola HL, Seppala P. C-peptide determination in the choice of treatment in diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 589–597.
163. Grant PJ, Barlow E, Miles DW. Plasma C-peptide levels identify insulin-treated diabetic patients suitable for oral hypoglycaemic therapy. Diabet Med 1984; 1: 284–286
164. Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2012; 27: 87–91
165. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5090–5098.
166. Bell DS, Mayo MS. Improved glycemic control with use of oral hypoglycemic therapy with or without insulin. Endocr Pract 1998; 4: 82–85.
167. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fastinging C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33: 561–568.
168. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose–response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. Diabet Med 1994; 11: 953–960.

169. Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 1986; 9: 129–133.
170. Cook CB, Lyles RH, El-Kebbi I, Ziemer DC, Gallina DL, Dunbar VG et al. The potentially poor response to outpatient diabetes care in urban African-Americans. Diabetes Care 2001; 24: 209–215.
171. Maldonado M, D'Amico S, Otiniano M, Balasubramanyam A, Rodriguez L, Cuevas E. Predictors of glycaemic control in indigent patients presenting with diabetic ketoacidosis. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 282–289.
172. Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. Diabet Med 2004; 21: 136–141.
173. Angus G. Jones, Timothy J. McDonald, Beverley M. Shields, Anita V. Hill, Christopher J. Hyde, Bridget A. Knight, Andrew T. Hattersley. Markers of β-Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016; 39: 250-257
174. Dr. Meena Verma, Dr.Sangeeta Paneri, Preetha Badi & Dr. P.G. Raman. Effect of Increasıng Duratıon of Diabetes Mellitus Type 2 on Glycated Hemoglobin and Insulın Sensitivity. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2006; 21: 142-146