



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TIP 2 DİYABET HASTALARINDA
KARDİYOMETABOLİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN VE TEDAVİ
YETERLİLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. KÜBRA HABİR

KOCAELİ, 2017

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim boyunca ilminden, tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri, sabrı ve hoşgörüsü ile her daim örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum Şişli Hamidiye Etfal Hastanesi İç Hastalıkları klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz saygıdeğer hocam Sn. Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Bilgi birikimi ve tecrübeleriyle klinik yaklaşımına yön veren, tezim konusunda her türlü desteği verip değerli bilgilerini benden esirgemeyen, endokrinolojiyi sevdiiren ve hayatımın birçok alanında da fikirlerinden istifade etme şansına eriştiğim çok kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a

Kocaeli Üniversitesi'ndeki bir yıllık eğitim sürecinde tanışma fırsatı bulduğum değerli hocam Rektörümüz Sn. Prof. Dr. Sadettin Hülagü'ye,

Bilimsel kişiliği, araştırmacı yönüyle örnek aldığım, tez danışmanlığım konusunda da yardımcı olan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Berrin Çetinarslan'a

Mütevazi ve güler yüzlü kişilikleriyle tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan uzmanlarıma, kıdemlilerime,

Asistanlığım esnasında kazandığım ve desteklerini güzel kalpleri ile bana her an hissettiren, eşsiz dostluklarıyla zoru kolay kılan asistan dostlarıma, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni yetiştiren, bana her zaman destek olan, zor anımda dualarıyla yanımda olan biricik aileme,

Ve son olarak hayatımın her anında arkamda olduğunu bildiğim, bana inanan, yol gösteren değerli eşim Sn İsmet Habir'e

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
ŞEKİL LİSTESİ	4
TABLO LİSTESİ.....	5
KISALTMALAR	6
GİRİŞ ve AMAÇ.....	9
GENEL BİLGİLER	11
MATERYAL METOD	67
İSTATİSTİK.....	69
BULGULAR VE SONUÇ	70
TARTIŞMA.....	82
ÖZET	88
KAYNAKLAR	90

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013'den modifiye edilerek hazırlanmıştır)	14
Şekil 2: Diyabetli Hastalarda Antihipertansif Tedavi Algoritması	51
Şekil 3 : Diyabetli Hastalarda Lipid Düşürücü Tedavi Algoritması (24).....	53
Şekil 4: DKA- HHD Patogenezi.....	56
Şekil 5: DKA'da Sıvı-Elektrolit Tedavisi	58
Şekil 6: DKA'da İnsülin Tedavisi.....	58
Şekil 7: Erişkin Diyabetli Hastalarda Diyabetik Böbrek Hastalığının Değerlendirmesi	64
Şekil 8: Erişkin Diyabetli Hastalarda Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	66
Şekil 9: Cinsiyet Dağılımı	70
Şekil 10: Yaş-Hasta Sayısı	70
Şekil 11 : Diyabet süresi-Hasta sayısı	71
Şekil 12: Vücut Kitle İndeksi Dağılımı	71
Şekil 13: Sigara Kullanım Oranları	72
Şekil 14: Antidiyabetik İlaç Kullanım Oranları	72
Şekil 15: Metformin Kullanım Oranları	72
Şekil 16: Kadın Hastaların HbA1c Dağılımı	73
Şekil 17: Erkek Hastaların HbA1c Dağılımı	73
Şekil 18: Hastaların HbA1c Dağılımı.....	73
Şekil 19: Cinsiyet- Kan Basıncı Düzeyleri.....	74
Şekil 20: Mikroalbuminüri Varlığı	74
Şekil 21: LDL Düzeyleri	75
Şekil 22: Trigliserit Düzeyleri	76
Şekil 23: HDL Düzeyleri-Kadın Hastalar	76
Şekil 24: HDL Düzeyleri- Erkek Hastalar.....	76
Şekil 25: 10 Yıllık ASKVH Risk Düzeyleri.....	77
Şekil 26: ASKVH- ASA Kullanım Oranları	78
Şekil 27: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-1	79
Şekil 28: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-2	79
Şekil 29: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-3	80
Şekil 30: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-4	80

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: IDF Bölgelerinde 2013 Yılı Diyabetli Hasta Sayıları ve 2035 Projeksiyonu (20-79 Yaş).....	13
Tablo 2: TURDEP-II Çalışması Genel Sonuçları	15
Tablo 3: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	17
Tablo 4: Tip 2 DM taraması yapılması gereken bireyler	18
Tablo 5: Tip 2 DM ile ilişkili semptomlar.....	30
Tablo 6: Glisemik Kontrol Hedefleri	32
Tablo 7: Tip 2 Diayebette Antihiperglisemik Tedavi Algoritması	36
Tablo 8: Sülfonilüre Grubu İlaçlar ve Etkinlikleri	40
Tablo 9: Diyabetik Ketoasidoz Belirti ve Bulguları.....	57
Tablo 10: LDL Düzeyi- Anti hiperlipidemik İlaç Kullanım Oranı	75
Tablo 11: ASKVH- ASA kullanımı	78
Tablo 12: AKŞ,HbA1c Düzeyleri ile ASKVH Arası İlişki.....	80
Tablo 13: Mikroalbuminüri- ASKVH İlişkisi.....	81
Tablo 14: VKİ, D-Vitami ile ASKVH İlişkisi	81
Tablo 15: Metformin ASKVH İlişkisi.....	81

KISALTMALAR

A1C	:Hemoglobin A1c
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACCORD	:Action to Control Cardiovascular Risk in Diyabetes
ACE-İ	:Anjiotensin Converting Enzyme inhibitör
ADA	:Amerikan Diyabet Birliği
ADVANCE	:Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AIDS	:Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	:Alanin aminotransferaz
AMP	:Adenosin mono fosfat
Anti-GAD	:Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor
APG	:Açlık plazma gluko zu
ARB	:Anjiotensin reseptör blokörü
ASKVH	:Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG	:Bozulmuş açlık gluko zu
BGT	:Bozulmuş gluko z toleransı
BMI	:Body mass index
CKD-EPI	:Chronic Kidney Disease-Epidemiology
DALY	:Disability Adjusted Life Year
DCCT	:Diabetes Control and Complications Trial
DCCT/EDIC	:The Diyabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Interventions and Complications
DKA	:Diyabetik ketoasidoz
DM	:Diyabetes mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DPP4	:Dipeptidil peptitaz inhibitörü-4
DHS	:Dumansız Hava Sahası
EASD	:Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EKG	:Elektrokardiyografi
EMA	:European Medicines Agency
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	:Serbest yağ asitleri
GDM	:Gestasyonel diyabetes mellitus

GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GIP	:Glukoz bağımlı insülinotropik peptit
GLP1	:Glukagon like peptid
GLUT	:Glukoz transporter
Hb A1c	:Hemoglobin A1c
HDL	:High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
HHD	:Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
HLA	:Human lökosit antijenleri
HPLC	:Yüksek performanslı likid kromatografi
IAA	:İnsüline karşı antikor
ICA	:Adacık hücresi antikoru
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDMPS	: International Diabetes Management Practices Study
IFG	:Bozulmuş açlık glukozu
IGT	:Bozulmuş glukoz toleransı
IL	:İnterlökin
IPF	:İnsülin promoter faktör
JNK	:C-Jun aminoterminal kinaz
KOAH	:Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVH	:Kardiyovasküler hastalık
LADA	:Latent Autoimmun Diyabetes of Adult
LDL	:Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
MDRD	:Modification of Diet in Renal Disease (böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması)
MI	:Miyokard infarktüsü
MODY	:Maturity onset diabetes of the young (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları)
NGSP	:National GlycoHemoglobin Standardization Programme
NIDDM	:İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus
NPH	:Nötral Protamin Hagedorn
NYHA	:Newyork Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
OAD	:Oral antidiyabetik
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi

PAI	:Plazminojen aktivatör inhibitör
PG	:Plazma glukozu
PKOS	:Polikistik over sendromu
PPAR	:Peroksizom –proliferatör-aktive reseptör
SGK	:Sosyal Güvenlik Kurumu
SGLT-2	:Sodyum glukoz ko-transporter 2
SUR	:Sülfonilüre reseptörü
TBT	:Tıbbi beslenme tedavisi
TEMD	:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TKŞ	:Tokluk kan şekeri
TNF	:Tümör nekroz faktörü
TSH	:Tiroid stimulan hormon
TUIK	:Türkiye İstatistik Kurumu
TURDEP	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları
TZD	:Tiazolindion
UKPDS	:United Kingdom Prospective Diyabet Study
VADT	:Veterans Affairs Diyabetes Trial
VKI	:Vücut kitle indeksi
VLDL	:Very low density lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol)
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
YLD	:Years Lost with Disability
YLL	:Yaşam yılı kaybı
YRG	:Yüksek riskli gebelik

GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus, insülin eksikliği ya da insülinin periferik etkisindeki eksiklikler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır.(1)

Özellikle diyabetin en yaygın tipi olan Tıp 2 diyabet, prevalansı büyük bir hızla artan ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonları ile günümüzün en büyük sağlık sorunlarından biridir.(2) Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2013 yılında 382 milyon iken, bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Ülkemizde diyabet prevalansı, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP I ve II) ile değerlendirilmiştir. 1998–1999 yıllarında yapılan TURDEP çalışmasında ülkemizde %7.7 olarak tespit edilen diyabet prevalansının, 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında %13.7 ye ulaştığı görülmüştür (3,4).

Kontrolsüz diyabet, hiperglisemiye yol açarak başta kardiyovasküler sistem olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur. Bununla birlikte, diyabetli hastalarda enfeksiyon gelişme riski, diyabetik olmayanlara oranla daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, insidansı ve mortalitesi diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-8 kat daha yüksektir (5,6). Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. (7)

Diyabet Türkiye'de ölüm nedenleri arasında; iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, insan immun eksiklik virüsü/akiz immun eksiklik sendromu (human immune deficiency virüs/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserlerinden sonra 8. sırada yer almaktadır (7). 2013 yılında dünyada 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (2). Bu ölümlerin yaklaşık yarısı 60 yaş ve altı hastalarda görülmektedir (1).

Diyabet tedavisinde genel olarak, 10 yıllık süreçte monoterapi yetersiz gelmekte ve sıklıkla insülin olmak üzere başka ilaçlar tedaviye eklenmektedir(8). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) yeni tanı almış tip 2 diabetes mellitus hastalarında sıkı glisemik kontrolün diyabete bağlı komplikasyon riskinde azalma ile ilişkili olduğunu, konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında mikrovasküler komplikasyonda %25 rölatif risk azalması sağladığını ortaya koymuştur (9). Mikrovasküler komplikasyonlar ve Hb A1C arasındaki ilişki de göze alındığında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hedef Hb A1C yi %7'nin altında tutmayı önermektedir. (10).

Diyabetes Mellitus hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için gerekli tedavi yaklaşımlarının ikinci aşaması diyabet dışı kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörleri ile mücadele edilmesidir. Bu risk faktörlerinin başında hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gelmektedir.

Çalışmamızda İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerinde Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı ile takip edilen 292 hastada; kardiyovasküler risk faktörlerini araştırdık ve 10 yıllık kardiyovasküler riski hesapladık. Bununla birlikte güncel kılavuzlara göre diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi açısından hastaların tedavi yeterliliğini inceledik.

GENEL BİLGİLER

DİYABETİN TANIMI VE TARİHÇE

Tanım:

Diyabet insülin eksikliği, periferik insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu gelişen sistemik bir hastalıktır. Kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınmazsa akut komplikasyonların yanısıra, zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar da gelişmektedir. Ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olabilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabette metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bahsedilen komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği ispatlanmıştır (11,12).

Tarihçe:

Diabetes mellitus, bilinen en eski hastalıklardan biridir. Papirüslerde Mısırlı hekimlerin diyabet ve komplikasyonlarını tedavi edebildiğine dair bilgilere rastlanmıştır. M.Ö 400'lerde Hindistan'da Susrutalara ait yazılarda ballı idrardan bahsedilmektedir.

Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S 2.yy.'da Kapadokyalı hekim Arataeus vermiştir(13,14). MS.5-6.yy.'da Hintli iki hekim; Sushruta ve Charuka diyabeti "kilolu hastalarda görülen ve zayıflarda görülüp kısa survey ile seyreden" olarak iki temel gruba ayırmışlardır (15). M.S 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sina bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir(16)

Diyabetes Yunanca'da bol idrar yapma anlamına gelir. 18. Yüzyılda William Cullen "diyabetes" kelimesinin yanına Yunanca'da ballı veya tatlı anlamına gelen "Mellitus" u eklemiştir(16,17).

1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glikoz" olduğunu açıklamıştır. 1869 yılında Paul Langerhans, henüz 22 yaşında bir doktora öğrencisi iken pankreasta küçük kümeler oluşturan hücreleri fark etmiştir, bu hücreleri muhtemel fonksiyonundan bahsetmeden tarif etmiştir.

1889 yılında Osker Minikowski ve Joseph Von Mering Strassburg'ta pankreasın kan şekeri seviyelerine etkinliğini değerlendirmek üzere köpeklerin pankreaslarını çıkarmışlardır. Operasyon sonrası, köpeklerde beklenmedik bir şekilde tipik ciddi diyabet bulguları; poliüri, polifaji, polidipsi gözlenmiş olup, ketoasidotik komadan dolayı ölmüşlerdir. Bu gözlem pankreasın diyabetteki rolünü destekleyen ilk gözlem olması nedeniyle önemlidir (18).

1922 yılında Best ve Banting insülini keşfetmiştir(19). 1923 yılında insülin ekstraksiyonu ile Mac Leod Nobel ödülünü kazanmıştır (20). İlk human (insan) insülin sentezi ise 1974 yılında Sieber tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk ticari rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen insülin ise 1979 yılında Goeddel ve arkadaşların tarafından gerçekleştirilmiştir ve ilk insan insülin preparatı 1980 yılında üretilmiştir (19,20). 1996 yılında rekombinant DNA teknoloji ile üretilen analog insülin FDA(Food and Drug Administration) onayı almıştır.

Oral antidiyabetiklerin ilk keşfi 1942 yılında M.J. Janbon adındaki farmakoloji profesörünün sülfonilüreleri tesadüfen keşfetmesi ile gerçekleşmiştir. Bu keşiften on yıl sonra Franke ve Fuchs sülfonilüreleri tekrar keşfetmiş ve klinik onay almıştır. (21). Daha sonraki yıllarda biguanidler keşfedilmiş olup fenformin laktik asidoz yan etkisi nedeniyle kullanılmamıştır. 1980'lerde alfa glukozidaz inhibitörleri, 1990'larda ise tiazolidinedionlar kullanılmaya başlanmıştır fakat hepatotoksisite nedeniyle troglitazon piyasadan çekilmiştir. Daha sonraki dönemlerde ise glinid türevi ilaçlar da bulunup kullanılmaya başlanmıştır. Yine son dönemlerde inkretin bazı tedavi gündeme gelmiş olup başarılı sonuçlar elde edilmiştir (21).

Diyabet tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup tip 1 diyabette otoimmüneye yönelik ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır.

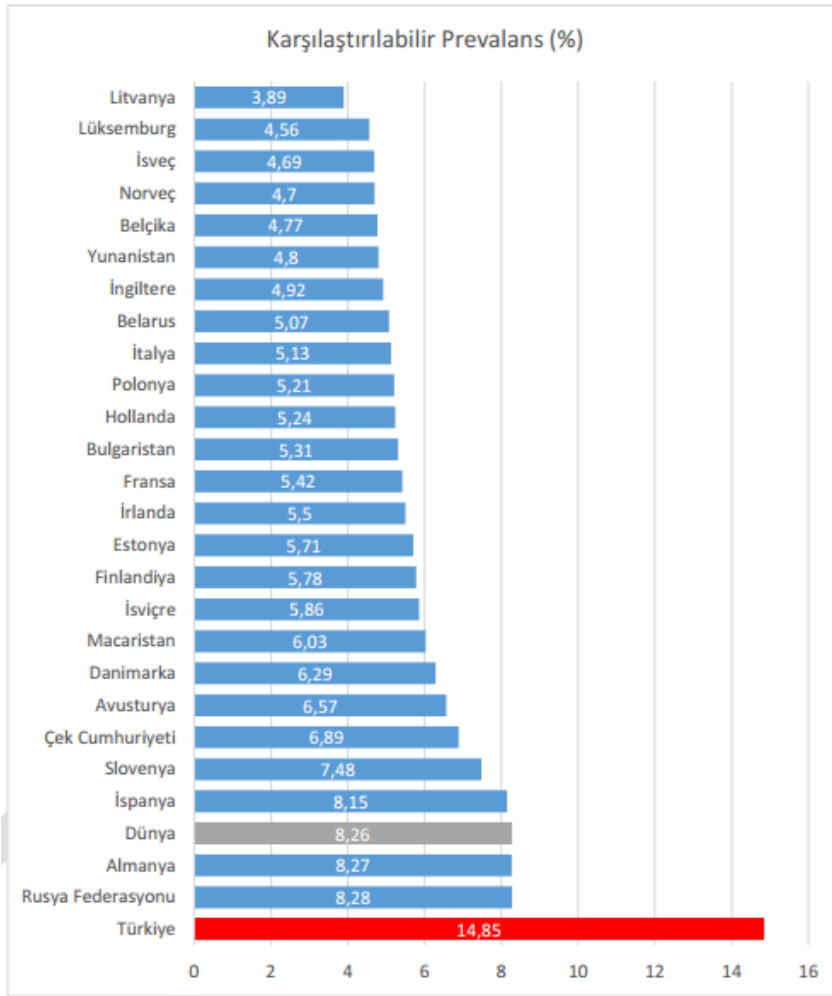
EPİDEMİYOLOJİ

Dünya popülasyonundaki artış, artan yaşam süreleri, sanayileşme, obezite ve fiziksel inaktivitenin giderek artan prevalansı nedeniyle diyabetik hasta sayısı da artış göstermektedir. 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetli birey mevcutken 2035 yılında 592 milyon diyabetli birey sayısına ulaşılacağı öngörülmektedir (2).

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

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

Son yayımlanan IDF Diyabet Atlası'na göre Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Avrupa ülkelerinde diyabetin karşılaştırılabilir prevalansları Şekil 1'de görülmektedir. Benzer şekilde Avrupa'da 20-79 yaş arası en fazla diyabetli hastanın bulunduğu ülkeler sıralamasında Türkiye 7 milyonu aşkın kişiyle Rusya ve Almanya'dan sonra 3. sırada yer almaktadır. Diyabetin en önemli risk faktörleri arasında sayılan obezitenin ülkemizde özellikle son yıllarda artış göstermesi bu sonucun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim, TURDEP-II çalışmasında ülkemizde obezite prevalansı %31.2 olarak belirlenmiştir (4).



Şekil 1: Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013’den modifiye edilerek hazırlanmıştır)

1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24.788 kişiyi kapsayan ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi’ (TURDEP- I) sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (3). Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32’sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur.

Ülkemizde diyabet prevalansı ile ilgili son veriler TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde olan ve aynı randomizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması ile elde edilmiştir (4). Çalışma Ocak 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş ve Türkiye’de erişkin popülasyonda diyabet, prediyabet ve ilişkili metabolik risk faktörlerinin 12 yıllık süreç içerisindeki gidişatının belirlenmesi amaçlanmıştır. TURDEP-I’deki 540 merkezde yapılan ve çalışmaya davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin incelendiği bu çalışmada, diyabet sıklığının %16.5’e ulaştığı görülmüştür. Bu rakam 2009 resmi Türk popülasyon araştırmasındaki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde %13.7 olarak belirlenmiştir.

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

Tablo 2: TURDEP-II Çalışması Genel Sonuçları

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

Diyabete paralel şekilde TURDEP-II çalışmasında belirlenen prediyabet prevalansı TURDEP-I'e oranla oldukça artmıştır. Buna göre izole BAG prevalansı %14.7, izole BGT prevalansı %7.9 ve bunların kombine olarak bulunma prevalansı %8.2 olarak saptanmış, toplamda çalışılan grupta %30.8 oranında prediyabet olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler, 2009 TUIK adrese dayalı nüfus kayıt sistemindeki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde ise Türk toplumunda prediyabet prevalansının %28.7, obezite prevalansının %31.2, hipertansiyon prevalansının %25.6 olduğu ve hipertansif hastaların yalnızca %58.1'inin hipertansiyonlarının farkında olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

TURDEP-II çalışmasında diyabet riskinin, yaş, yaşanılan bölge, bel çevresinde artış, VKİ’inde artış, 8 yılın altında öğrenim görmüş olmak ve hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bütün bu sonuçlara göre, TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, Türkiye’de 12 yıllık bir süreçte diyabet, prediyabet ve obezite prevalanslarında sırasıyla %90 (diyabetin yıllık artış hızı %6.5), %106 ve %40 oranında bir artış olmuştur. TURDEP-I ile TURDEP-II arasında –süreç içinde diyabet tanı kriterlerinin değişmesinden kaynaklanan- yöntem farkı olsa da, aynı tanı kriterleri kullanılmış olsaydı, diyabetin %60 oranında artmış olacağı ve yıllık diyabet artış hızının %3.9 olacağı hesaplanmıştır (4).

Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2009 yılında yayımlanan son Diyabet Atlası’nda ülkemiz için diyabet prevalansı %7.4 olarak belirlenmiş ve 3.5 milyon civarında olan diyabetli nüfusun 2030 yılında 6 milyonu geçeceği tahmin edilmiştir (22). TURDEP-II çalışmasının sonuçları ve IDF’in 2013 yılı Diyabet Atlası tahminleri, diyabetin ülkemizde beklenenden de hızlı bir şekilde arttığını ve yirmi yıl sonrası için öngörülen rakamlara şimdiden ulaştığını göstermektedir. IDF Diyabet Atlası’na göre, 2013 itibarı ile Türkiye erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %14.58, dünya nüfusuna göre standardize edilmiş prevalans %14.85 ve diyabetli hasta sayısı 7 milyondan fazladır (1). BGT prevalansı ise %7.6 ve prediyabetli hasta sayısı 3.5 milyondan fazla olarak tahmin edilmektedir. IDF Diyabet Atlası’na göre ülkemizde diyabetli hastaların önemli bir kısmı (yaklaşık 2.5 milyon) tanı konmamış diyabetli hastalardır. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısı (3.383.370 kişi) 40-60 yaş aralığında bulunmaktadır. IDF Diyabet Atlası’nda 2009 yılında yayımlanan Atlas’ta Türkiye’de 15 yaş altı tip 1 diyabet insidansı 3.2/100.000 çocuk/yıl olarak belirtilmiştir (22).

Altıncı Diyabet Atlası’nda IDF, 2013 yılı için Türkiye’de erişkin yaş grubundan 59.786 insanın diyabet ve diyabet ilişkili nedenlerle kaybedildiğini öngörmektedir (2). ‘Ulusal Hastalık Yükü’ çalışmasının 2004 yılı verilerine göre diyabet, Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2.2 ile 8. sırada yer almaktadır; cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde 11., kadınlarda ise 7. sırada ölüm sebebidir (23). Ayrıca, ulusal düzeyde ‘İşlev Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılı’ (Disability Adjusted Life Year, DALY) sıralamasında ilk 20 hastalığın dağılımında tüm yaş gruplarında ilk sırada perinatal nedenler bulunurken diyabet 12. sırada yer almaktadır. Bu araştırmaya göre ‘Yaşam Yılı Kaybı’na (YLL/1000 kişi) neden olan hastalıklar arasında iskemik kalp hastalığı ve perinatal nedenler ilk iki sıradadır. Diyabet için bu oran kadınlarda yılda binde 1.7, erkeklerde yılda 1.2 olarak belirlenmiştir.

En fazla ‘Sakatlıkla Kaybedilen Yaşam Yılları’ (Years Lost with Disability, YLD) nedeni olan hastalık olarak ilk üç sırayı nöropsikiyatrik hastalıklar, yaralanmalar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları alırken diyabet 12. sırada yer almaktadır.

TANI VE SINIFLAMA

TANI

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) revizyonlarla bu kriterleri kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 3'de görülmektedir(24).

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

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

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

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

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında, VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde ve diyabet açısından risk faktörü taşıyanlarda diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir (25). Tarama sonucu diyabet saptanmasa da 3 yılda bir testlerin tekrarlanması gerekmektedir.

Çocuklarda tip 2 diyabet yönünden tarama; 10 yaşından sonra başlamak üzere, özellikle fazla kilolu olup en az iki risk faktörü pozitif olanlarda önerilmektedir. Bu risk faktörleri ailede tip 2 diyabet varlığı, yüksek riskli etnik gruba mensup olmak, insülin direnci bulguları veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantosis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, PCOS veya düşük doğum ağırlığı hikayesi) ve annede diyabet veya GDM varlığıdır (Tablo 4). Tip 1 diyabet için rutin tarama önerilmemektedir.

Tablo 4: Tip 2 DM taraması yapılması gereken bireyler

* 45 yaş üzerindeki tüm bireylerde, özellikle VKİ > 25kg/m² olanlarda düşünülmelidir. Eğer test normalse 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

*Fazla kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²) olan ve ek risk faktörleri olanlarda tarama daha genç yaşlarda veya daha sık yapılmalıdır.

*Ek risk faktörleri:

- 1) Fiziksel olarak hareketsiz yaşam alışkanlığı olanlar
- 2) Birinci derecede akrabasında diyabet olanlar
- 3) Yüksek riskli etnik kökene mensup olanlar
- 4) >4kg bebek doğurma öyküsü ya da gestasyonel DM öyküsü
- 5) Hipertansifler
- 6) HDL kolesterolü ≤ 35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl olanlar
- 7) Polikistik over sendromu olanlar
- 8) İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (PKOS, akantosis nigrikans)
- 9) Daha önceki testlerinde IGT veya IFG olanlar
- 10) Vasküler hastalık öyküsü olanlar

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemogloblin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur (Tablo 3). Tanı için aynı test iki kez tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir.

Açlık plazma glukoz ölçümü (en az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi) en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur. Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konulmasında faydalıdır. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyi ölçülür. Kan glukozu 200 mg/dL veya üzerinde saptanırsa diyabet tanısını koydurur.

Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.

Standardize edilmiş HbA1c ölçümü de yakın zamanda diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir (26). Buna göre HbA1c \geq %6.5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı koydurur.

HbA1c'nin APG ve OGTT'ye bazı üstünlükleri vardır. Bunlar; açlık gerektirmez, preanalitik stabilitesi daha fazladır ve akut hastalık ve stres durumlarında düzeyleri değişkenlik göstermez. Ancak bu avantajlarının yanında daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde A1c de %1 lik artış ortalama kan glukoz düzeyinde yaklaşık 35 mg/dl artışı yansıtır (27).

HbA1C %1 düşürüldüğünde komplikasyon gelişme riski şu şekilde etkilenmektedir; retinopati riski % 35, nefropati riski % 24-44, nöropati riski %30, diyabete bağlı ölüm %25, tüm nedenlere bağlı mortalite %7, miyokard infarktüsü riski % 18, mikrovasküler komplikasyon riski % 35 azalır (28,29).

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir. Tablo 3'te gösterildiği gibi prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır:

*Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması

*Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 gram glukozlu OGTT testinde 2-st PG düzeyinin 140-199 mg/dL olması

*Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması.

Prediyabet, ilerleyen dönemlerde diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir ve diyabetin yanısıra kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda yılda %5-10 prediyabetik hastanın diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak belirlenmiştir (30). Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileri ki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır. Son yıllarda HbA1c değerinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (31). Benzer şekilde HbAc'nin ileride diyabet gelişimi için kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesi (21), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

Tablo 5: Diyabetes Mellitus Sınıflaması

I. Tip 1 DM

- A. İmmün aracılıklı
- B. İdiopatik

II. Tip 2 DM

III. Gestasyonel DM

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A) β hücre fonksiyonunda genetik defektler

- Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
- Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
- Kromozom 13, (IPF-1; MODY4)
- Kromozom 17, HNF-1 β (MODY5)
- Kromozom 2, *NeuroDI* (MODY6)
- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

B) İnsülin etkisinde genel defektler

- Leprechaunizm
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson – Mendenhall
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma- pankreatektomi
- Diğerleri

D) Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromasitoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

İlaç ve diğer kimyasal ajanlar

- Atipik antipsikotikler
- Antiviral ilaçlar
- Beta adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α –interferon
- Nikotik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Diğerleri

E) Enfeksiyonlar

- CMV
- Konjenital rubella
- Diğer

F) İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- Stiff-man sendromu
- Anti-insulin reseptör antikorları
- Diğer

H) Diyabet ile ilişkili genetik sendromlar

- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Friedreich ataksi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiri
- Prader –Willi sendromu
- Diğer

TİP 1 DM

Fizyopatolojisi:

Pankreasın beta hücresinin otoimmün veya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Hastaların %90'ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında non-immün (Tip 1B) beta hücre yıkımı vardır.

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

Tip 1A diyabet: Çevresel faktörler (virüs, toksin, emosyonel stres vs.) ile tetiklenen otoimmünitenin pankreas beta-hücrelerini harap etmesi ile oluşmaktadır. Hasar ilerleyicidir. Beta-hücre kitlesi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Başlangıçta otoantikorlar pozitif bulunur.

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

Özellikleri

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

Tip 1 diyabetli bireyler genellikle zayıf ya da normal kilodadır. Hiperglisemiye ilişkin semptomlar ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar diyabetik ketoasidoza yatkındır. Genelde ailede diyabetli birey bulunmamaktadır.

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğudur. Maternal ve perinatal mortalitenin en sık nedenidir. İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli, prediyabetik sınırlarda (100-125 mg/dl) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır (24).

Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği(prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik bebek doğurmak
- PCOS
- Kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanmak

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

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

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

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

Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT yapılabilir. Bu testte açlık, 1.st ya da 2.st kesim noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur.

GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.

TİP 2 DM

Patogenezi:

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

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

Beta hücrelerden insülin sekresyonu hücre içi glukoz transportuna bağlıdır ve glukoz transporterlar (GLUT 1-5) önemli rol oynar. Glukoz taşıyıcı ailesini 11 değişik protein oluşturur ve bu proteinler D-glukoz enerjisinin, konsantrasyon gradyentinden bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu işlemde temel olarak GLUT-4 izoformu sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasında bulunan glukoz taşıyıcısıdır. Taşıyıcı aktivitesi, glukoz taşıyıcılarının hücre içinden plazma membranına kadar geri dönüşümlü dağılımıyla regüle edilir. Bu dağılımın regülasyonu ise vezikül transportu ile yapılır. Çoğu GLUT-4 glukoz taşıyıcıları, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunurlar. Bu taşıyıcılar trans-golgi ağı ile ilişkili gibi görünmektedirler. İnsülin uyarısı ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz hızında artışa yol açar. Bu nedenle insülin aracılığıyla plazma membranına bir GLUT-4 translokasyonu olur (33). Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız ve sürekli olarak endozomal tasnif kompartmanına alınırlar (35). GLUT-4 düzeylerindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 düzeylerindeki düşüklük ise glukozu karşı erken insülin cevabının yokluğundan sorumlu tutulmaktadır. Yapılan bir fare deneyinde GLUT-2 ekspresyonunu etkileyen genetik değişimler farelerde glukoz intoleransı ile sonuçlanmıştır, GLUT-2 de benzer değişiklikler

yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde de izlenmiştir. Bu durum ayrıca yüksek yağlı beslenme ile diyabet gelişimi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (36,37).

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

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

Tip 2 DM patogenezinde çok sayıda gen ve çevresel faktör etkin rol oynar. Vakaların sadece çok küçük bir kısmı monogenik nedenlere bağlıdır (47-49). Tip 2 DM prevalansı aynı çevrelerde etnik gruplar arası farklılık gösterir.

Tip 2 DM hastalarının %39'unda en az bir aile bireyinde diyabet mevcuttur (50). Monozigotik ikiz bireylerin birinde diyabet mevcut ise diğer bireyin etkilenme riski %90'dır (51). Ayrıca tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece yakınlarında diyabet gelişmeden uzun süreler önce bozulmuş non oksidatif glukoz metabolizması (insülin direnci belirteci) mevcuttur. Buna ilave olarak, beta hücre disfonksiyonu ve glukoz stimülasyonu ile amilin salınımı da olabilir (52). Birinci derece yakınlarında tip 2 DM mevcut olan bireylerde diyabet gelişme riski aynı yaş grubundaki bireylere göre 5–10 kat artmıştır.

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

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

Beta 3 adrenerjik reseptör visseral yağ dokusunda lipolizi regüle eder ve bu dokuda termogenezi artırır. Yapılan çalışmalarda beta 3 adrenerjik reseptöründe mutasyon olduğunda düşük metabolizma hızı, obezite için yüksek risk ve erken başlangıçlı tip 2 DM olduğunu göstermiştir (59,60). Peroksizom –proliferatör-aktive reseptör (PPAR) gama, adipozit differansiyasyonunda anahtar rol oynar. Bu gendeki polimorfizmler, genel popülasyonda insülin duyarlılığı ve vücut kitle indeksinde varyabiliteye neden olur.

PPAR gamanın Pro12A1a polimorfizmi olan bireylerde tip 2 DM riski hafif olarak azalmıştır. PPAR gama aynı zamanda insülin sensitivitesini artırarak kan şekerini düşüren TZDler için reseptör görevini görür (61).

Tip 2 DM gelişen bireylerde en çok dikkat çeken noktalardan biri de bu bireylerin kilolarının fazla, fiziksel aktivitelerinin az olmasıdır (38). Örneğin, obezite insülin aracılıklı glukoz uptake'inde periferel rezistansa yol açarken beta hücrelerinde glukoz duyarlılığı azaltır. Bu defektler, kilo kaybı ile tersine etkilenir ve direnç azaltılabilir. Kilo kaybı kadar etkili olmasa da egzersiz rejimleri de glukoz toleransın düzenleyerek, aşikar diyabet gelişmesine engel olabilir (62). Obezitenin indüklediği insülin rezistansı mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Beta 3 adrenerjik reseptörlerdeki genetik anomaliler ve yağ dağılım paterninin etyolojide sorumlu olduğu düşünülmüştür. C-Jun aminoterminal kinaz (JNK) yolağı obezite ile insülin rezistansı arasındaki ilişkide önemli bir mediatör olabilir, insülin etkinliği ile interferans gösteren JNK aktivitesi obezitede artmıştır. Obezite ile ilgili hayvan deneylerinde JNK yokluğu, azalmış adipoziteye ve insülin sensitivitesinde gelişmeye neden olabilir (63). Birçok çalışmada diyabet ve aterosklerozun ortak patogenezinde rol oynayan inflamasyonun rolüne odaklanılmıştır.

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

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

İlaça bağlı diyabet de diyabetik hastaları değerlendirirken göz ardı edilmemelidir. Birçok ilaç insülin salınımını azaltarak, hepatik glukoz üretimini arttırarak ya da insülin etkisine direnç geliştirerek glukoz toleransını bozabilir. Bu listede glukokortikoidler, oral kontraseptifler, beta blokör ve tiazidin dahil olduğu birçok antihipertansif ilaç, nikotinic asit, statinler, HIV enfeksiyonun tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri, prostat kanseri tedavisinde kullanılan gonadotropin releasing hormon agonistleri, transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan takrolimus, siklosporin ve bazı antipsikotik ajanlar yer almaktadır (70).

Tiazid diüretikleri ile tedavi açlık kan şekerinin yükselterek tip 2 DM geliştirme riskine neden olur. Düşük doz tiazid (12.5 mg–25 mg) kullanan hastalarda ciddi artış, hasta tip 2 diyabetik de olsa nadirdir. Birçok çalışmada eşlik eden hipokaleminin glukoz toleransı oluşmasında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (71,72). Diyabetik hastalarda atipik veya tipik antipsikotik ajanların kullanımı da hiperglisemiye kötüleştirebilir (73). Klozapin ve olanzapin gibi bazı antipsikotik ajanlar ise kilo alımı, hipertrigliseridemi ve obezite ile ilişkilidir ancak mekanizma net açıklanamamıştır (74,75). Öte yandan ziprasidon ve aripiprazol alan hastalar diyabet veya dislipidemi açısından ek risk altında değildir (76).

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

Tip 2 DM Klinik Bulgular

Kan glukoz konsantrasyonu, böbreklerde glukoz için eşik değer olan 170–180 mg/dl'nin üzerine çıkarsa, böbrek proksimal tübüllerinden glukozun geri alınımı tam olmaz ve glukozun bir kısmı idrarda kalır. Bu durum idrarın ozmotik basıncının artmasına ve suyun böbrekler tarafından geri emiliminin azalmasına neden olarak idrar yapımının artmasına (poliüri) ve dolayısıyla su kaybına yol açar. Kan hacminde su kaybı yüzünden oluşan kayıp hücreler tarafından tutulmakta olan suyun kana ozmotik yolla geçmesiyle yerine konur, ancak bu durum vücudun susuz kalmasına ve susama hissinin artmasına (polidipsi) neden olur.

İdrardaki her 1 gram glukoz yaklaşık 4.5 kcal karşıdır. Günde idrarla 100 gr glukoz kaybeden, kontrolü iyi olmayan bir diyabetik hasta; günde 450 kalori kaybetmektedir. Bu durum, kilo kaybına ve iştah artışına (polifaji) sebep olmaktadır. Bunlara bağlı olarak da non regüle diyabetiklerin başlıca semptomları olan poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı meydana gelir. Bazen, candida vajiniti veya balaniti hastaların plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiyotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik de yaygın görülen bir yakınmadır (77).

Tablo 5: Tip 2 DM ile ilişkili semptomlar

Poliüri	Halsizlik	Vulvovajinit
Polidipsi	Bulanık görme	Candida enfeksiyonları
Polifaji	Kilo kaybı	

DİYABETİN ÖNLENMESİ

Günümüzde tip 1 diyabetin önlenmesini sağlayabilecek etkin bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet gelişme riski azaltılabilir. Bu konuda yapılan en eski çalışmalardan biri, İsveç'in Malmö şehrinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme programına alınan BGT'li hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski %10.6 iken, rutin önerilerin yapıldığı grupta bu oran %21.4 bulunmuştur (78). Çin'de 577 BGT'li olguda gerçekleştirilen Da Qing çalışmasında ise 6 yıllık diyet ve egzersiz programı ile tip 2 diyabet insidansında %43 azalma sağlanmıştır (79). Benzer şekilde Finlandiya'da yapılan Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS)'nda, 522 BGT'li kişi iki gruba ayrılarak yoğun yaşam tarzı ve kontrol programları ile 3.2 yıl izlenmiştir (80). İzlem süresi sonunda yoğun yaşam tarzı programı grubundaki tip 2 diyabet insidansı %58 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın 7 yıllık medyan takibinde tip 2 diyabet insidansındaki azalmanın devam ettiği ve kontrol grubuna göre göreceli riskteki azalmanın %36 olduğu bildirilmiştir (81).

Diyabet önleme çalışmaları içinde en kapsamlısı olan ve Amerika'da yapılan Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP) çalışmasında BGT'li ve APG düzeyi ≥ 95 mg/dL olan 3234 kişi; yoğun diyet ve egzersiz grubu, metformin grubu ve plasebo grubuna ayrılmış ve ortalama 2.8 yıl izlenmişlerdir. Bu çalışmada yaşam tarzı grubunda diyabet açısından göreceli risk %58 az saptanmıştır (82).

Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmeye çalışılmasının oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da kanıtlanmıştır (83). Tip 2 diyabetin önlenmesinde ilaç tedavilerine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, orlistat ve tiazolidindionların kullanıldığı bu çalışmalarda diyabetin %25-60 arasında değişen farklı oranlarda önlenildiği gösterilmiştir (84-89). Klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak 2014 yılında ADA tarafından BAG veya BGT veya HbA1c %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olan tbt hastalarında %7 kilo kaybı sağlamayı ve haftada en az 150 dakika orta derecede fizik aktiviteyi hedefleyecek şekilde yaşam tarzı değişikliği yapılması önerilmiştir (25).

Metformin ile prediyabetik hastalarda diyabet riskinin azaldığı ve uzun dönemde güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (90). Bu nedenle özellikle VKİ ≥ 35 kg/m² olanlarda, 60 yaş altı bireylerde ve GDM hikayesi, ciddi obezite, progresif hiperglisemi gibi yüksek riskli prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin verilebilir. Prediyabetik hastaların en az yılda bir diyabet gelişimi açısından izlenmesi ve modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (25).

DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Erişkin ve gebe diyabetliler için belirlenmiş glisemik kontrol hedefleri Tablo 6'da özetlenmiştir (24). Bunun yanında glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, ileri yaş, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetiklerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VADT çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo 6: Glisemik Kontrol Hedefleri

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

[†]Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

^{††}Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

^{†††}A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz."

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

1. Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise A1C ≤%7 (≤53 mmol/mol)
2. Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C ≤%7.5 (≤58 mmol/mol)
3. Yaşam beklentisi <5 yıl ve major komorbidite var ise A1C ≤%8.5 (≤69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.

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

DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

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

Diyet modifikasyonu tip 2 DM patogenezinin birçok mekanizmayı etkileyerek diyabet kontrolünü sağlar. Diyet ile obezite, hipertansiyon kontrol altına alınabilir ve insülin direnci kırılabilir. Glisemik kontrolün sağlanması kalori kısıtlaması ve kilo kaybı ile ilişkilidir .(91)

Obez diyabetiklerde tedavinin başlangıcında diyetisyen ve kardiyolog kontrolünde %7 oranında kilo kaybı sağlanmalıdır. Bu aşamada tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı önerilmektedir ve bu program mutlaka diyetisyen ve kardiyolog kontrolü altında uygulanmalıdır.

Medikal nutrisyon tedavisinde 5 önemli nokta vardır:

- *Dengeli kalori alımı
- *Kilo kaybı, artmış fizik aktivite ve kilo yönetimi
- *Yemek ve ara öğünlerde karbonhidrat içeren gıdaların denetimi
- *Nutrisyonel içerik
- *Yemek ve ara öğünlerin zamanlaması

ADA 2013 klavuzunda diyabetik hastalarda metabolik hedeflere ulaşabilmek için öğünlerin karbonhidrat, protein ve yağ karışımından oluşması, sature yağ oranının total kalorisinin %7 sinden az olması önerilmektedir. Alkol tüketiminin kadınlarda günde bir kadehi, erkeklerde ise günde 2 kadehi geçmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca diyetle fiber oranının artırılması, özellikle tam buğday tüketimine yer verilmesi önerilmektedir. Vücut kitle indeksi 35 kg/m²'nin üzerinde olan ve medikal tedavilere rağmen kilo veremeyen hastalarda bariatrik cerrahi yöntemleri ile zayıflama sağlanması da öneriler arasındadır.

EGZERSİZ

Kilo kaybından bağımsız olarak düzenli egzersizin tip 2 DM tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Uygun ölçülerde yapılan egzersiz insüline yanıtı artırarak glisemik kontrole katkı sağlar. Aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransından aşikar diyabete gidişi yavaşlatır.

Diyabetik hastalarda uygulanacak egzersiz programı haftanın 3 günü, günlük 30 dk ya da haftalık 150 dakika olacak şekilde ve orta-yoğun aerobik egzersiz olacak şekilde planlanmalıdır. Devamlılığın sağlanması için hastalar bilinçlendirilmelidir .

DIYABETTE PSİKOLOJİK DESTEK

Tip 2 DM hastaları sıklıkla kan şekerlerini optimize etme sorumluluğunu hissetmeleri ve diyabet komplikasyonları konusunda kısmen de olsa bilgi sahip olmalarından dolayı kendilerini stresli hissettiklerini ifade etmektedirler (92). Eşlik eden depresyon tablosu kendi bakımlarını bozabilir. Psikoterapi, psikolojik stresi azaltmakla beraber bazı hastalarda glisemik kontrole katkı sağlamaktadır (93,94).

Bir metaanalizde tip 2 diyabetik hastalardan psikolojik destek alanlar ve almayanlar değerlendirilmişlerdir. Psikolojik destek alanların Hb A1C düzeyi ve psikolojik stres skalalarından elde ettikleri puan daha düşük tespit edilmekle beraber, her iki grupta kilo kontrolü açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (93).

DİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

ADA önerileri aşağıdaki gibidir(91):

- 1) Multipl doz insülin tedavisi (günlük 3–4 injeksiyon, bazal ve prandiyal İnsülin) veya CSII (devamlı subkutan insülin infüzyonu)
- 2) Prandiyal insülinin karbonhidrat alımı, açlık kan şekeri ve aktiviteye göre ayarlanması
- 3) Birçok hastada özellikle hipoglisemi sorunu varsa insülin analoglarının kullanımı

TİP 2 DM TEDAVİSİ

Günümüzde tip 2 diyabet tedavisi için çok geniş yelpazede oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin seçenekleri bulunmaktadır. Bu oral antidiyabetik ilaçlar; insülin sekresyonunu stimüle edenler (sülfonilüreler ve hızlı etkili sekretagoglar), hepatik glukoz üretimini azaltanlar (biguanidler), intestinal karbonhidrat sindirimi ve emilimini geciktirenler (α -glukozidaz inhibitörleri), insülin etkisini iyileştirenler (tiazolidindionlar) ve insülinomimetikler (GLP-1 Agonistleri, DPP-4 inhibitörleri), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri olarak ayrılabilir.

İnsülinler ise günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Orijinal insan insülini ile aynı aminoasit zincirine sahip olduklarından “insan insülini” olarak adlandırılmaktadırlar. Bunlar kısa etkili (regüler insülin) ve orta etkili (NPH: Nötral Protamin Hagedorn) insülinlerdir. Aminoasit zincirinde yapılan değişikliklerle değişik farmakolojik özelliklere sahip insülinler üretilmiştir. Etki süreleri ve etkilerinin başlama süresi insan insülinlerine göre farklılık gösteren bu insülinlere “analog insülinler” denir. Hızlı etkili insülin analogları lispro, aspart ve glulisindir. Uzun etkili insülin analogları ise glargin ve detemir-dir(95).

Tablo 7: Tip 2 Diyabette Antihiperglisemik Tedavi Algoritması

Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü, egzersiz, diyabet eğitimi	
MONOTERAPİ	METFORMİN*
ETKİNLİK	Yüksek
HİPOGLİSEMİ	Düşük risk
KİLO	Azalma /etkisiz
YAN ETKİ	GI/ laktik asidoz
MALİYET	düşük
Eğer 3 ay sonra HbA1c değeri istenilen değere ulaşmazsa, ikili ilaç kombinasyonuna geç	
↓ İKİLİ İLAÇ KOMBİNASYONU	Metformin + Metformin + Metformin + Metformin + Metformin +
	Sulfanilüre + tiazolidindion + DPP-4 inh + GLP1agonist + insülin + SGLT2 inhibitörü
ETKİNLİK	yüksek Yüksek Orta Yüksek en yüksek Orta
HİPOGLİSEMİ	orta risk düşük risk düşük risk düşük risk yüksek risk Düşük risk
KİLO	artış artış etkisiz azalma artış Azalma
YAN ETKİ	hipoglisemi ödem, kalp yetmezliği nadir GI hipoglisemi GU, dehidratasyon
MALİYET	düşük yüksek yüksek Yüksek değişken Yüksek
Eğer 3 ay sonra HbA1c değeri istenilen değere ulaşmazsa,üçlü ilaç kombinasyonuna geç	
↓ ÜÇLÜ İLAÇ KOMBİNASYONU	Metformin + Metformin + Metformin + Metformin + Metformin +
	sulfanilüre + Tiazolidindion + DPP-4 inh + GLP1agonist + insülin + SGLT2 inh + TZD + SU + SU + SU + SU + TZD
↓ DAHA KOMPLEKS İNSÜLİN STRATEJİLERİ	ya da DPP-4i ya da DPP-4i ya da TZD ya da TZD ya da TZD ya da DPP-4i
	ya da SGLT2-i ya da SGLT2-i ya da SGLT2-i ya da DPP-4i ya da İNSÜLİN ya da SGLT2-i
	ya da GLP-1-RA ya da GLP-1-RA ya da İNSÜLİN ya da İNSÜLİN ya da İNSÜLİN ya da GLP-1-RA
	ya da İNSÜLİN ya da İNSÜLİN
Eğer bazal insülini de içeren kombinasyon tedavisi ile 3-6 ayda istenilen HbA1c değerine ulaşılamazsa daha kompleks insülin rejimlerine geçilir. Genellikle bir yada iki non-insülin ajanla kombine edilerek	
Bazal insülin + Kısa etkili insülin ya da GLP 1 res agonisti	

ANTIHIPERGLİSEMİK İLAÇ TEDAVİSİ

1-İns ülin sekretagogları:

Sulfonilüreler

Glipizid

Glipizid kontrollü salınımlı formu

Gliklazid

Gliklazid modifiye salınımlı formu

Glibenklamid

Glimeprid

Glibornurid

Glikuidon

Glinid grubu

Repaglinid

Nateglinid

2-İns ülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Biguanidler

Metformin

3-Tiazolidindionlar(TZD'ler, Glitazonlar)

Pioglitazon

4-Alfa glukozidaz inhibitörleri

Akarboz

Miglitol

Vogliboz

5-İns ülinomimetik ilaçlar

İnkretin mimetik (GLP-1A)

Eksenatid

Liraqlutid

Amilin mimetik

Pramlintid

İnkretin artırıcı (DPP 4-İ)

Sitagliptin

Vildagliptin

Saksagliptin

Linagliptin

6- Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Sglt2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)

Dapagliflozin

Empagliflozin

Canagliflozin

1-İNSÜLİN SEKRETOGOGGLARI

Sülfonilüreler

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

Sülfonilüreler, diyabet tedavisinde 1950'lerden itibaren kullanılmakta olan eski ajanlardandır. İkinci jenerasyon sülfonilüreler (gliburid, glipizid, glimepirid) 1. jenerasyon sülfonilürelere göre (klorpropamid, tolbutamid, asetohekzamid ve tolazamid) daha potent ve muhtemelen daha güvenlidir. Sülfonilüreler, plazma membranında lokalize olan sülfonilüre reseptörlerine bağlanırlar. Reseptörlerine bağlandıkları zaman K-ATP kanallarını kapatırlar ve bir dizi mekanizma ile insülin sekresyonunu uyarırlar (96).

Terapötik etkilerini, önerilen maksimal dozun yarısında göstermektedirler. Lipid düzeyini ve kan basıncını etkilemezler. Tek başlarına kullandıklarında Hemogloblin A1c (HbA1C)'yi %1-2 oranında düşürürler(96).

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu artırarak etki gösterirler. Fakat zamanla insülin sekretuar kapasitesinde progressif bir kayıp görülür. Bu azalma 'sekonder yetersizlik' olarak tanımlanır ve bu durum sülfonilüre tedavisinin β hücrelerinde yol açtığı yorgunluk ve reseptör downregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir(97).

Farklı sülfonilüre tipleri arasında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. Plazma insülin artışının kan şekerini düşürme aktivitesine oranı glimepirid < glipizid < gliklazid < glibenklamid şeklindedir. Glibenklamid günde tek doz verilirken glipizid iki kez verilir. Glibenklamid bazal insülin sekresyonunu glipizide göre daha fazla artırır ve bu nedenle hipoglisemi riski glipizide göre daha fazladır. Miligram dozları karşılaştırıldığında glibenklamid glipizide göre iki kat daha potent etkiye sahiptir(98)

Sülfonilüre tedavisi gören hastalar mutlaka hipoglisemi hakkında bilgilendirilmelidirler. Hedef Hb A1C düzeyi çok düşük tutulduğu takdirde hastaların hipoglisemi yaşama riski daha fazladır. UKPDS çalışmasında sülfonilüre kullanan hastaların %20'sinde hipoglisemi yaşandığı tespit edilmekle beraber, ciddi hipoglisemi sıklığı %1 civarında hesaplanmıştır (99).

Glinidler

Meglitinidler, repaglinid (benzoik asid türevi) ve nateglinid (fenilalanin türevi) non-sülfonilüre insülin sekretagoglarıdır ve sülfonilürelere benzer mekanizma ile etki gösterirler (98).

SUR1 reseptörüne farklı noktalardan ve farklı kinetiklerle bağlanarak ve bu sayede pankreatik beta hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu artırır. Hızlı bir şekilde absorbe edilmeleri ve K-ATP kanallarına hızlı bağlanma kinetikleri ile özellikle erken dönem yemekle ilişkili insülin salınımını arttırarak postprandial plazma glukozunu azaltırlar (96). Etkileri daha hızlı başlar, yarılanma ömürleri daha kısadır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek safra ile atılmaktadırlar. Repaglinid yemekten 15 dk. önce alınınca bariz olarak insülin salınımı yapar fakat etkisi 3 saate sınırlıdır. Bu da bir öğünün sindirim süresine denk gelmektedir. Her öğünden önce 0,5-4 mg dozda uygulanabilir. Nateglinid ise daha hızlı etki başlangıcına sahip olmakla birlikte, etkinlik süresi daha kısadır. Genellikle günde 3 kez yemeklerden 10 dk önce 120 mg dozda verilir. Etki mekanizmaları ortamdaki glukozu bağı olduğu için öğün atlanması durumunda ilacın o öğün için alınmamasına dikkat edilmelidir (98).

İnsülin sekretooglarının en önemli yan etkileri (100);

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Alerji
- Deri döküntüleri
- Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir)
- Hepatotoksisite
- Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

İnsülin sekretoğlarının kontrendikasyonları (100):

- Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler)
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır infeksiyon
- Sulfonilüre alerjisi
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği

Tablo 8: Sülfonilüre Grubu İlaçlar ve Etkinlikleri

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

2. İNSÜLİN DUYARLAŞTIRICILAR

Metformin

Kan şekerini düşürmek dışında çok sayıda etkisi bulunmaktadır. Hücre düzeyinde metformin, post reseptör sinyalizasyon üzerinden insülin direncini kırar. Yeni bilgilere göre metforminin etkisi adenzin 5 monofosfat protein üzerindedir. Metforminin hücre içi hedefi AMP tarafından aktive olan protein kinaz, AMP-aktive protein kinaz (AMPK), glukoz ve lipid metabolizmasında ve hücresele enerji regülasyonunda rol oynar. Metformin, kan şekerini aşkar hipoglisemi yaratmadan düşürdüğü için en popüler oral antidiyabetiklerdendir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD)'nin son konsensusunda; diyabet tanısı konulduğunda diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin tedavisine başlanması önerilmiştir (101).

Esas etkisi hepatik glukoz çıkışını azaltmaktır. Glukoneogenezi, insüline hepatik sensitiviteyi azaltarak gerçekleştirirler. Hepatik glukojenoliz de metformin ile azaltılır. İskelet kasında insülin ile stimüle olan uptake de metformin ile artırılır ve sonuç olarak glukojen sentezi artar. Ayrıca kas ve karaciğer gibi periferik dokularda özellikle yemeklerden sonra insülin aracılı glukoz utilizasyonunu artırır. Antilipolitik etki ile serum serbest yağ asidi konsantrasyonunu düşürür (102). Plazma trigliserid, yağ asidi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde azalmaya, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde artışa neden olur. Lipid profilindeki iyileşme insülin duyarlılığında ve glukoz-yag asidi siklusunda yararlı olmasına rağmen bu etkinin antihiperglisemik etkiden bağımsız olduğu düşünülmektedir (103).

Metformin ince bağırsaktan emilir ve pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat içinde ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz, metabolize edilmez ve böbrekler tarafından hızlıca temizlenir (12 saat içinde %90) (102-104). Renal klirensi glomerüler filtrasyondan çok tubular sekresyon ile olur. Plazma proteinlerine düşük miktarda bağlanır. Normal renal fonksiyonu olan bireylerde yarı ömrü 2-5 saattir. Tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde metformin etkisine ait doz yanıt çalışmaları maksimum etkinin günlük 1700-2000 mg dozlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Metformin günde 2 kez yemekle birlikte alınır, böylece gastrointestinal yan etkiler en aza iner (104).

Metformin metabolik ve vasküler etkileri

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

Metformin tedavisi için kontrendikasyonlar

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

3- TIAZOLIDİNDİON

Tiazolidindionlar ilk olarak 1970'li yılların sonuna doğru keşfedilmiştir. Çeşitli türevler geliştirildikten sonra 3 molekül; troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon klinik kullanım için onay almıştır. Troglitazon ender de olsa hepatik yetmezlik ve ölüme ilerleyebilecek idiosinkratik karaciğer toksisitesi gelişimi ile ilişkisi bulunması üzerine 2000 yılında kullanımdan çekilmiştir (104). Rosiglitazon ise tip 2 diyabetik hastalarda kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gerekçesi ile 2010'da piyasadan geri çekilmiştir.

Glitazonlar yağ dokuda ve kasta, karaciğerde glukoz uptakeini artırır, yağ dokusunda yağ asidi uptake ile lipogenezi ve pre-adiposit farklılaşmayı stimüle ederler. Etkilerini nükleer reseptör olan ve makrofajlar ve adipositlerde yaygın olarak bulunan PPAR (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) aktivasyonu ile gösterirler (105). Tiazolidindionlar PPAR γ aktivasyonu ile insülin duyarlılığını ve insülin direncini iyileştirerek, kalp kası, iskelet kası ve adipoz dokuya glukoz alımını artırıp karaciğerden glukoz çıkışını azaltır (106).

Pioglitazon kullanımında ise dikkat edilmesi gereken durumlar karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği (kesinlikle kaçınılması gerekmektedir), insülin tedavisi, hamilelik ve emzirmedir. En önemli yan etkilerinden biri hepatotoksitedir. İlaç kullanımı sırasında periodik olarak karaciğer fonksiyon testleri takibi yapılmalıdır. Bilinen bir karaciğer yetmezliği olan ya da karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan (ALT>2,5) hastalarda kontrendikedir (103).

Kullanıldıkları doz ve süre ile ilişkili olarak kilo alımına neden olurlar. Kilo alımı çoğunlukla sıvı retansiyonu nedeniyle olmakla birlikte yeni adiposit proliferasyonu sonucu da gelişebilir (107). Sıvı retansiyonu özellikle insülin ile kombine kullanıldığı durumlarda oldukça önemlidir (106). Bu nedenle New York Heart Association'a (NYHA) göre class 3 ve 4 kalp yetmezliği bulunanlarda kullanılmamalıdır (108).

4-ALFA GLUKOSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Sadece gastrointestinal kanalda etki eder ve postprandiyal glukozu düşürür (104-106). Alfa glukozidaz inhibitörleri, kompetitif olarak reversibl bir şekilde enzime bağlanarak, karbohidrat absorpsiyonu ve emilimini geciktirir ve gastrointestinal yol boyunca sürmesini sağlar. Akarboz sülfonilüre ve metforminden daha az etkilidir. HbA1C'yi %0,7-1 oranında, postprandiyal glukozu 18-72 mg/dl civarında düşürür (103-106).

Akarboz her öğünün başlangıcında ilk lokma ile alınmalı, öğünler kompleks karbohidratlardan zengin olmalıdır. Günde 25-50 mg dozda günde tek öğün ile başlanıp doz yavaş bir şekilde arttırılmalıdır. Maksimum doza (3x100 mg) çıkmaktaki en önemli engel gastrointestinal yan etkileridir. İnce bağırsakta karbohidrat sindirimi ve emiliminin gecikmesi ile oligosakkaridler kalınbağırsağa geçer. Bakteriler ile karbohidratlar fermentasyona uğrar ve kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen gazı, metan ve karbondioksit üretilir (103,104). Kilo alımına ve hipoglisemiye yol açmazlar (106).

5- İNKRETİN BAZLI TEDAVİ

Günümüzde inkretin etkiden iki hormon sorumlu tutulmaktadır. Bunlar glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-I (GLP-I) olarak isimlendirilir. Her ikisi de glukagon peptit ailesinin birer üyesidir ve aminoasit dizilimleri benzerlik gösterir. Açlık durumunda plazma GIP ve GLP-I konsantrasyonu son derece düşüktür, öğün alımı ile birlikte hızla yükselir. Ancak salgılanan inkretin hormonlar, dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlerine hızla yıkılmaktadır, DPP-4 enzimi dokularda yaygın bir biçimde bulunur. Bağırsak mukozasının döküldüğü kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinin yüzeyinde de DPP-4 aktivitesi bulunur bu nedenle inkretin hormonların büyük bir kısmı daha sistemik dolaşıma ulaşmadan 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 (109).

GLP-1 agonisti olan Eksenatid, Tip 2 DM de gün boyu izlenen yüksek açlık ve postprandial glukagon seviyelerinin her ikisini de azaltarak kan şekerini düşürmektedir. Aynı zamanda endojen insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu suprese eder ve sonuç olarak hepatik glukoz çıkışını baskılar (110). Yapılan çalışmalarda eksenatid ile ciddi hipoglisemi nadir olarak tespit edilmiştir. En sık yan etkisi bulantı ve kusmadır. Hastaların yaklaşık %4'ünde ise gastrointestinal yan etkiler gözlenmiştir (111).

Liraglutid, uzun etkili GLP-1 analogu olup subkutan enjeksiyon ile kullanılmaktadır. Haftada bir kez cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır (109).

Endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktiriler. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltırlar. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir.

Ülkemizde halen geçerli olan SUT'a göre DPP4-İ grubu ilaçlar; metformin, sulfonilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilir. Bu grup ilaçlar genellikle günde bir (vildagliptin iki) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere göre daha maliyetli ilaçlardır. DPP4-İ grubunun ilk ilacı olan sitagliptin, Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin bulunmaktadır.

6-SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (SGLT2-İ; GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları, kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmeleridir. Klasik OAD'lere göre daha pahalı ilaçlardır. Yan etki olarak genitoüriner (özellikle kadınlarda) infeksiyonlara yol açmaları, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve (başlangıçta geçici olarak) serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri sayılabilir. Ayrıca etki mekanizması nedeniyle SGLT2-İ grubu ilaçların, eGFR < 45 ml/dk/1.73 m² olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Otoriteler, grup üyesi diğer ilaçlarla yapılan benzer çalışmalar aynı sonuçları işaret ederse, önümüzdeki yıllarda geliştirilecek olan kılavuzlarda, SGLT2-İ grubundaki ilaçların KV riski yüksek hastalarda öncelikli olarak tercih edilebileceğini belirtmektedirler. Postmarketing dönemde daha çok tip 1 ve az sayıda tip 2 diyabetlide bildirilen DKA vakaları nedeniyle, FDA tarafından Mayıs 2015'te, sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği yönünde uyarıda bulunulmuştur. Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin ise FDA ve EMA tarafından onaylanmış ve Amerika ve Avrupa'da satışa sunulmuşlardır.

Başa baş çalışmalarda A1C'yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. SGLT2-İ grubu ilaçların uzun süreli KV güvenliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu grupta sonuçları ilk açıklanan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında yüksek KV riskli tip 2 diyabet hastalarında standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin ile birincil birleşik KV sonlanım oranı ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde bu gruptan tek ruhsatlı ilaç olan dapagliflozin, diyet ve egzersiz ile birlikte tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı veya intolerans nedeniyle metformin'in kullanılmadığı hastalarda monoterapi olarak ayrıca insülin dahil, kan glukoz düzeyini düşürücü ilaçlarla birlikte erişkin (18-75 yaş) tip 2 diyabet hastalarında endikedir.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

1-Kısa etkili (Human regüler)

Kristalize insan insülin

2-Hızlı etkili (Prandiyal analog)

Glulisin insülin

Lispro insülin

Aspart insülin

3-Orta etkili (Human NPH)

NPH insan insülin

4-Uzun etkili (Bazal analog)

Glargin insülin

Detemir insülin

5-Hazır karışım human (Regüler + NPH)

%30 kristalize + %70 NPH insan insülin

6-Hazır karışım analog (Lispro + NPL)

%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin

%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin

7-Hazır karışım analog (Aspart + NPA)

%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin

İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %27'si insülin tedavisi görmektedir fakat hedef Hb A1C <7'ye ulaşanlar nadirdir (112). Karbonhidratlardan ortaya çıkan kan şekeri ince bağırsaklarda emilir ve karaciğerde üretilir. Yükselen kan şekeri insülin salınımını stimüle eder. Post prandial glukoz salınımı, öğünler arası insülin salınımından 20–30 kat fazla olabilir. Faz 1 insülin salınımı, 10 dk. sürer ve hepatik glukoz üretimini suprese ederken, 2 saat süren faz 2 salınımı kolaylaştırır. Öğünler arası, düşük doz sürekli insülin düzeyi bazal insülin olarak adlandırılır ve metabolik ihtiyaçlar için kullanılır. Tip 2 diyabette faz 1 salınım yoktur ve faz 2 salınım gecikmiş veya yetersizdir. Öğün zamanında normal insanlarda sivri spikeler halinde olan insülin salınımı, tip 2 diyabet hastalarında gecikmiş, uzamış veya yetersizdir. Tanı ve tedavi öncesi, beta hücreler insülin rezistansına sebep olacak kadar fazla insülin üretir fakat sonrasında beta hücrelerin yerine amiloid gelir ve insülin üretimi düşer (113).

Tip 2 diyabet klinik olarak teşhis edildiğinde yaklaşık %50 kadar normal beta hücre fonksiyonu kalır. UKPDS çalışmasında fonksiyonlardaki bozulmanın tedaviye rağmen devam ettiği gösterilmiştir. Beta hücre fonksiyonu endojen insülin seviyesine bakılarak pulsatilite ve kısa yarı ömrü nedeniyle net olarak hesaplanamaz. C-peptid düzeyi bu konuda daha yardımcıdır (114).

İnjektabl insülinler bazal veya bolus olarak kategorize edilmiştir. Bazal insülinler, nötral protamin hagedorn (NPH) , Humulin N, insülin detemir ve insülin glarjindir. Bolus insülinler ise regüler insülin, insülin aspart, insülin glulizin ve insülin lisprodur. Premiks formülasyonlar; NPH ve regüler veya hızlı etkili analogları kapsar (115). Regüler insülin yemeklerden 30–60 dk. Önce injekte edilmelidir. Analoglar için böyle bir durum söz konusu değildir 15 dk içinde etkinlik gösterir. NPH 4–10 saat için hipoglisemiye yol açabildiği unutulmaması gereken önemli bir husustur .

Tip2 DM de insülin tedavisi, her zaman glisemik kontrolü sağlamak için herhangi bir zaman başlanabilir. İnsülin tedavisi için en sık endikasyon diyet, egzersiz ve oral antidiyabetikler ile kontrol altına alınamayan diyabettir. Ayrıca, aşırı kilo kaybı, ağır hiperglisemik semptomlar, akut miyokard infarktüsü, akut ateşli sistemik hastalıklar, hiperosmolar nonketotik durum veya ketotik koma, majör cerrahi operasyon, gebelik ve laktasyon, böbrek veya karaciğer yetersizliği OADler ile reaksiyonlar ve ağır insülin rezistansında da başlanabilir (116).

İnsülin tedavisi için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Gebelikte hızlı etkili analog insülinlerden, insülin lispro ve insülin aspart'ın kullanıldığı klinik çalışmalarda bu insülinlerin, fizyolojik insülinemiye daha yakın olmaları nedeniyle başarılı sonuçlar bildirilmiş ve bu insülinler gebelikte B kategorisine alınmıştır. Buna karşılık gebelikte glulisin ve glargin insülinlerin kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik verisi yoktur, bu sebeple gebelikte kullanılmamalıdır(24).

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

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

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

Osmotik diürezin azalması ve Na tutulumuna bağlı olarak insülin kullanan hastalarda başlangıçta ödem görülebilir (117-119).

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

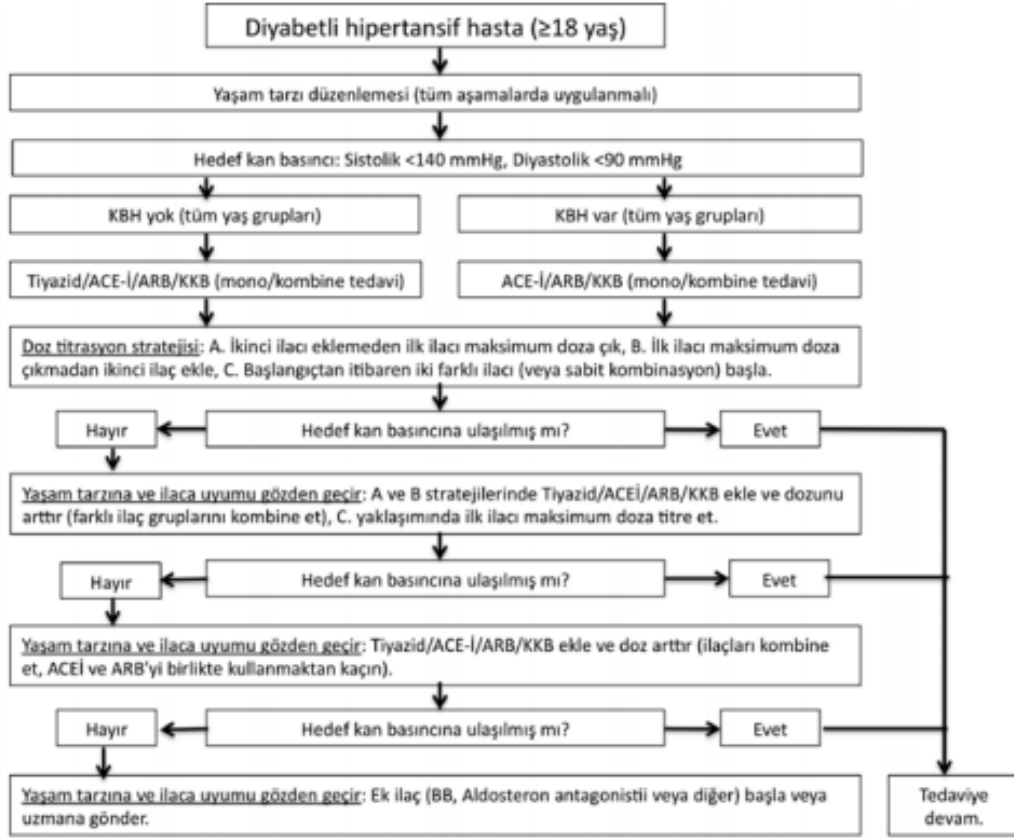
İnsülin, tip 2 diyabetiklerde çeşitli şekillerde uygulanabilir. Multipl doz insülin enjeksiyonları ya da destek tedavisi olarak uygulanabilir. Multipl insülin, günde 3 kez hızlı /kısa etkili bolus insülin ve günde 1 kez (genelde gece) orta/bazal insülin olarak ya da günde 3 kez öğün öncesi kısa etkili bolus insülin ile beraber günde 2 kez orta /uzun etkili insülin şeklinde de uygulanabilir. Öte yandan günde 4 kez insülin uygulamak istemeyen veya uygulaması zor olan bireylerde, yaşlı hastalarda ve hedef HbA1c değeri günde daha az insülin uygulama ile kontrol altına alınabilecek ya da OAD'nin kontrendike olduğu HbA1c'si çok yüksek olmayan bireylerde günde 2 kez orta/uzun etkili + kısa etkili karışım insülin ya da bazal insülin tercih edilebilir.

Tip 2 diyabette insülin dozu 0.3-1.5 IU/kg/gün olarak başlanabilir. Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. Bazal insülin desteği için 0.1-0.2 IU/kg/gün insülin başlanabilir. Hızlı etkili insülinler yemekten 5–15 dakika önce, kısa etkililer ise yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır. Ayrıca insülin, diğer oral antidiyabetiklerle de beraber kullanılabilir. Diğer oral antidiyabetiklerle beraber kullanılması durumunda oral antidiyabetiklerin doz titrasyonu yapılması gerekecektir (120).

DIYABETİK HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

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

Diyabetik bir hastada HT tanısı konulduğunda; HT derecesi, sekonder HT nedenleri (renal, endokrin veya ilaca bağlı), hipertansiyona bağlı doku hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, KVH, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, böbrek yetersizliği, göz dibi değişiklikleri) araştırılmalıdır. Ayrıca KVH'ye ilişkin sigara, hiperlipidemi, kötü glisemik kontrol, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi diğer risk faktörleri sorgulanmalıdır. Muayenede ayakta ve yatarak KB ölçümü, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, kalp yetersizliği, periferik nabızlar (renal sufl ve radio-femoral gecikme) ve altta yatan endokrin veya renal hastalık bulguları özellikle aranmalıdır.



Şekil 2: Diyabetli Hastalarda Antihipertansif Tedavi Algoritması

Diyabetli HT olgularında hedef KB ($\leq 140/90$ mmHg) değerlerine ulaşılması teşvik edilmelidir. Ciddi hipotansiyon riski bulunmayan, uygun vakalarda kişinin tolere edebileceği daha düşük KB hedeflerine ($\leq 130/80$ mmHg) ulaşılması düşünülebilir. Yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi yapılmasına rağmen hedef HT değerlerine ulaşılmıyorsa ilaç tedavisine başlanmalıdır. Sistolik KB ≥ 140 veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi aynı anda başlatılmalıdır.

Diyabetli HT vakalarının farmakolojik tedavisinde klinik kontrollü çalışmalarda yararı gösterilen ajanlar ACE-İ, ARB, düşük dozda tiyazid grubu diüretikler ve KKB; koroner arter hastalarında ise ACE-İ, ARB, b-blokerler ve KKB grubu ilaçlardır. Tüm kılavuzlarda başlangıç tedavisi olarak yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması, ardından albuminüri olanlarda renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir. Albuminüri bulunmayanlarda seçeneklerden herhangi birinin yararlı olabileceği belirtilmektedir.

Tip 1 diyabetli yetişkinlerde mikroalbüminüri varsa, HT olsun olmasın, ACE-İ'nin klinik nefropatiye ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ise HT varlığında, ACE-İ veya ARB ile mikroalbüminürinin ilerlemesinin geciktirilebileceği anlaşılmıştır. Tip 2 diyabetli, makroalbüminürisi veya klinik böbrek yetersizliği (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan HT hastalarında ise ARB'ler, son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeyi geciktirmektedir. RAS sistemini bloke eden bir ilaç tolere edilemezse diğeri ile değiştirilmelidir .

Beyaz önlük hipertansiyonundan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitörizasyon yapılması önerilmektedir. Ayrıca daha önce miyokard infarktüsü öyküsü veya anginası olanlarda b-blokerler, kalp yetersizliği olanlarda ACE-İ ile birlikte diüretiklerin tercih edilmesi, b-bloker + tiazid kombinasyonlarının metabolik kontrole olası olumsuz etkileri nedeniyle dikkatle izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Hipertansiyon süresi uzadıkça KB kontrolünü sağlamak güçleşir. Diyabetlilerin HT tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama 3.2 çeşit ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

DIYABET HASTALARINDA ANTIPLATELET AJANLARIN KULLANIMI

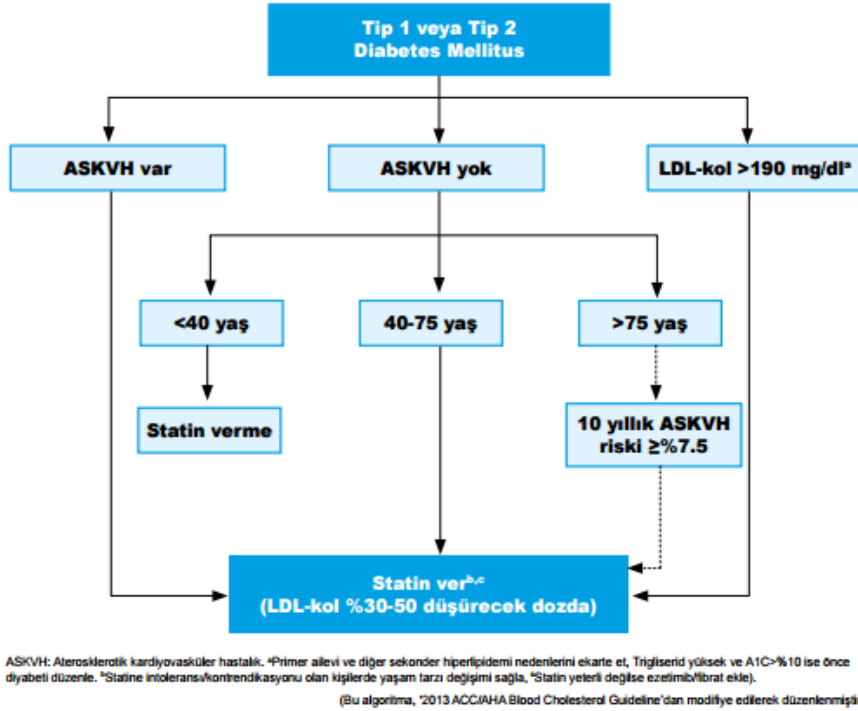
Diyabet ve makrovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlerde sekonder koruyucu olarak aspirin (80-150 mg/gün) kullanılmalıdır. 10 yıllık KV riske göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır. Düşük riskli grupta ASKVH<%5, orta riskli grupta risk %5-10, yüksek riskli grupta risk >%10 şeklinde sınıflandırılmaktadır. ASKVH riski yüksek (>%10) olan diyabetli bireylerde primer koruma olarak 80-150 mg/gün dozunda aspirin kullanılması önerilmektedir. En az bir ek risk faktörü (ailesinde KVH öyküsü ya da kendisinde HT, dislipidemi veya mikroalbuminüri, sigara kullanımı) olan >50 yaş bireyler KV riski yüksek kişilerdir. 21 yaşın altındaki diyabetlilere aspirin verilmemelidir (Reye sendromu riski!). 30 yaşın altındaki kişilerde aspirinin koruyucu rolü araştırılmamıştır (24).

DIYABETİK HASTALARDA HİPERLİPİDEMİ YÖNETİMİ

DM sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu olmayıp aynı zamanda bir lipit ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabette trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL kolesterol oranı artışı ile karakterize bir dislipidemi görülür. Lipid düşürücü tedavinin diyabetik subgrupları olan büyük çalışmalarda (121-123) ve diyabetiklere özel çalışmalarda(124-125) kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerde etkin primer ve sekonder koruma sağladığı gösterilmiştir.

Diyabetiklerde en az yılda bir kez açlık lipit profili ölçülmelidir. Lipit değerleri tedavi almaksızın düşük seyreden hastalarda takip iki yılda bir yapılabilir. Tıbbi beslenme tedavisi, kilo kaybı(gereğinde), sigaranın bırakılması ve fiziksel aktivite artışı yoluyla hedefe ulaşmaya çalışılmalıdır.

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



Şekil 3 : Diyabetli Hastalarda Lipid Düşürücü Tedavi Algoritması (24)

DIYABETİK HASTALARDA SİGARANIN BIRAKILMASI

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

Sigara en önemli, değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda sigara, KVH morbiditesi ve erken mortalite riskini genel topluma oranla çok daha belirgin olarak artırmaktadır. Sigara ayrıca, mikrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Bazı ileriye dönük çalışmalarda sigaranın, tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.

Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog) diyabetli hastalara sigarayı bırakmalarını her fırsatta ve ısrarla tavsiye etmeli, kullanılan sigara miktarı ve ne zamandır kullanıldığı sorgulanmalı, sigaraya tekrar başlama riski olan hastalara destek verilmeli, rutin diyabet bakımı/egitimi programlarında etkisi kanıtlanmış sigarayı bırakma yöntemlerine de yer verilmelidir.

DİYABET KOMPLİKASYONLARI

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejenaratif) komplikasyonlar:

1) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik noropati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati

2) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Hipertansiyon
- Koroner kalp hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

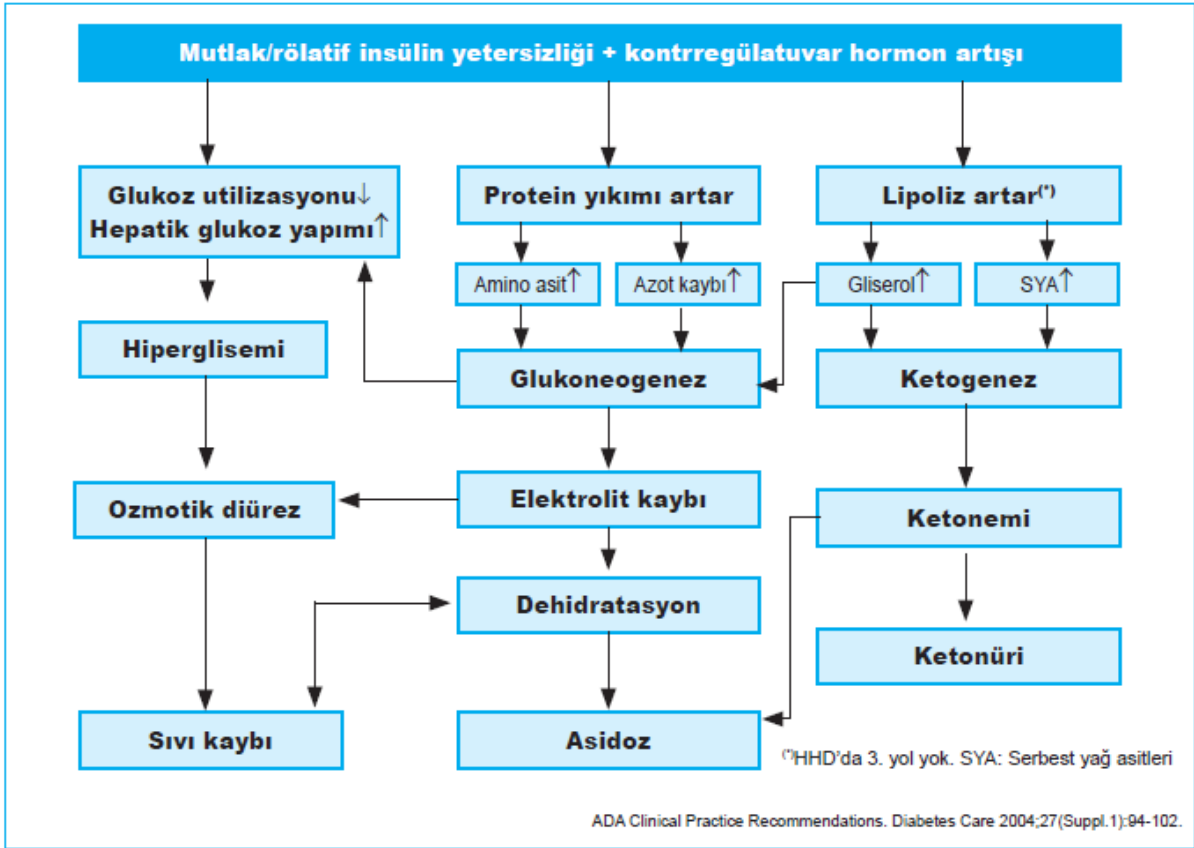
3) Diğer kronik komplikasyonlar:

- Diyabetik ayak
- Eretil disfonksiyon ve diğer seksüel fonksiyon bozuklukları
- Gastrointestinal problemler
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

AKUT KOMPLİKASYONLAR

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetik ketoasidoz ve Hiperozmolar hiperglisemik durum, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur.

DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. HHD'de ise az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez(24).



Şekil 4: DKA- HHD Patogenezi

DIYABETİK KETOASİDOZ

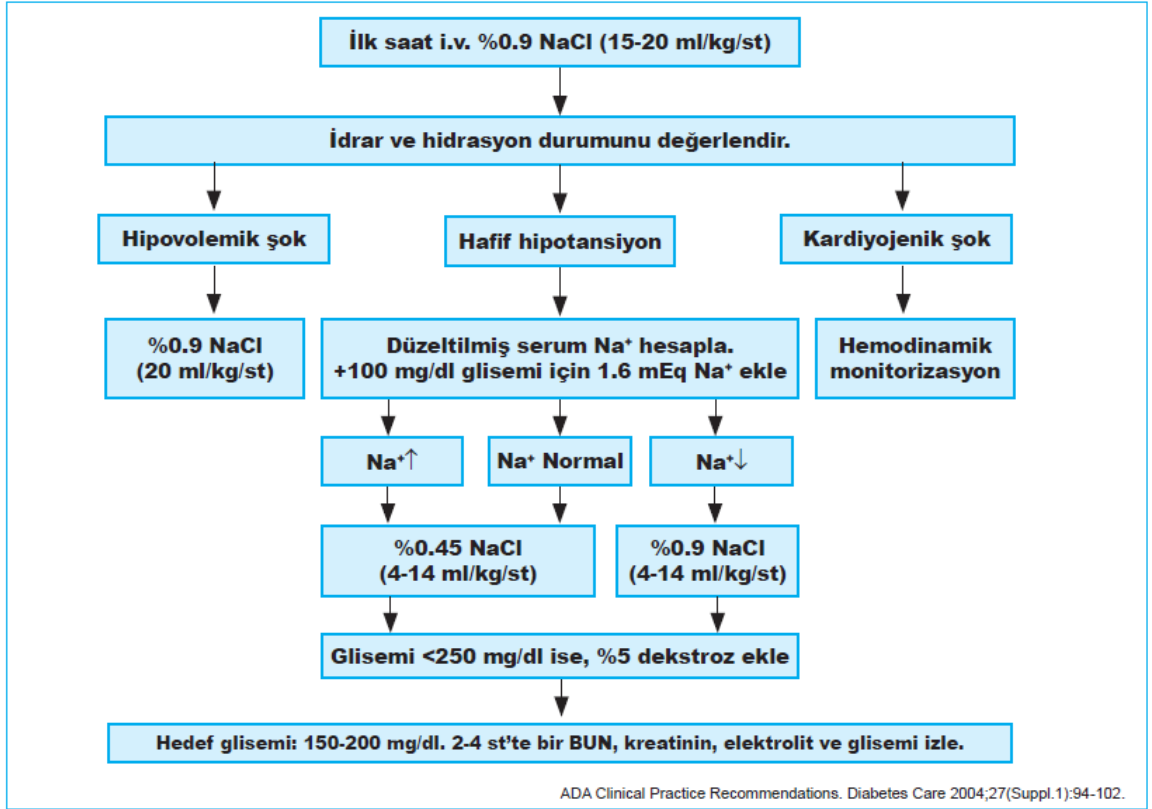
Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetli hastalarda da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında görülebilmektedir.

Tablo 9: Diyabetik Ketoasidoz Belirti ve Bulguları

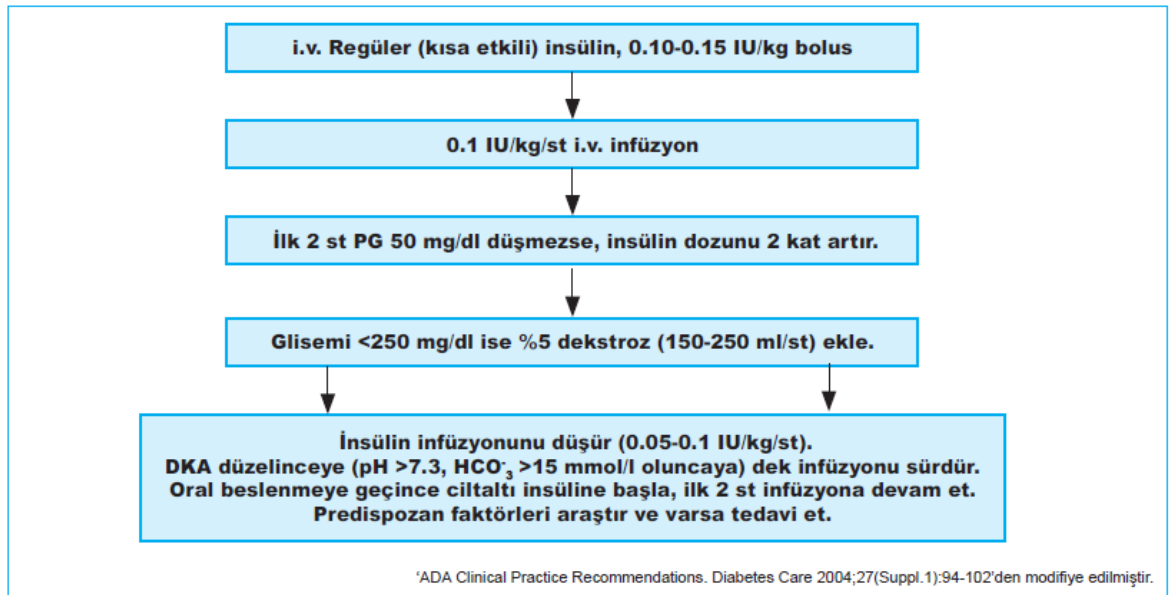
Semptomlar	Muayene Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• Halsizlik• İştahsızlık, bulantı, kusma• Ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi• Karın ağrısı, kramplar• Kilo kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi, takipne• Müköz membranlarda kuruluk• Sıcak ve kuru cilt• Dehidratasyon bulguları• Kusmall solunumu• Batında hassasiyet• Ağızda keton kokusu• Letarji, zihinsel küntleşme, koma

Laboratuvar bulguları; plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl) , ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$, kan pH ≤ 7.30 , serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 15 mEq/l , serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte yine de düşüktür, Ayrıca DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir. Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir.



Şekil 5: DKA'da Sıvı-Elektrolit Tedavisi



Şekil 6: DKA'da İnsülin Tedavisi

DKA'lı erişkinde sıvı tedavisi ile intra ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. Kardiyak bir sorunu olmayan ve şoka eğilimli olan hastalarda tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/st) verilebilir. İzleyen 2-4 saatte hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 ml/st'ten az olmamalıdır. Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir.

Hafif seyirli vakalar dışında, insülin eksiğinin yerine konulması için sürekli i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Çocuklarda sıvı infüzyonuna başladıktan 1-2 saat sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Ağır vakalarda, $K^+ >3.5$ mEq/l olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/ kg ile i.v. bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir. Erişkin yaştaki hastalarda sürekli iv. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/st (veya 5-7 IU/st)'tir. Genellikle önce 20-30 mEq/l K^+ verilir.

DKA'da hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemide bulunmaktadıdır. DKA'da ortaya çıkan PO_4 - açığını karşılamak için verilecek K^+ 'un 2/3'ünü KCl, 1/3'ünü K_2PO_4 formunda verilmesi önerilmektedir. Serum K^+ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gereken vakalarda EKG monitorizasyonu ile intraselüler K^+ izlenmelidir. Serum K^+ düzeyi normal ise 20-30 mEq/l, düşük ise 40 mEq/l KCl replasmanı sağlanmalı, K^+ düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir. K^+ desteği hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir.

PG düzeyi 250 mg/dl'ye indiğinde glukoz infüzyonu yapılması gerekir. Glukoz 5-10 g/ st dozunda NaCl sıvısına eklenebilir veya ayrı damar yolundan %5-10 dekstroz 100 ml/st verilebilir.

DKA tedavisinde HCO_3^- verilmesi genellikle önerilmemektedir. Genel olarak pH >7.30 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO_3^- desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. pH 7.0 oluncaya dek $NaHCO_3$ infüzyonu tekrarlanır. pH >7.0 ise $NaHCO_3$ verilmez. Glisemi 7.30 olduğunda DKA düzelmiştir. Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz s.c. insülin injeksiyon tedavisine başlanır

(24)

HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH<7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompansemanın bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 diyabetli hastalardır.

Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dl ve ozmolarite \geq 320 mOsm/kg ise tanı için yeterlidir. PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.

HHD'de su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır. Ortalama su kaybı 8-10 litre civarındadır. Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg²⁺, Ca²⁺ ve fosfat kayıpları vardır. Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir. Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'a dayanmıştır. Serum Na⁺ düzeyi çoğu kez >140 mEq/l'dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na⁺, olduğundan daha düşük ölçülebilir (psödohiponatremi). Serum K⁺ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte tedavi sırasında azalır.

Prerenal azotemi (hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir. Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir. Eşlik eden hepatosteatoz transaminazların yükselmesine yol açabilir. 'Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroidtir. Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir. Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir.

Tedavide en kritik unsur replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır. Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik (Ör. %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, ilk saat 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st verilmelidir. Ozmolarite < 320 mOsm/kg ise izotonik sıvıya (Ör. %0.9 NaCl) geçilebilir. Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir. Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç (SVP) izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekir. K⁺ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir. Glisemi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde verilen sıvıya %5 dekstroz eklenmesi uygun olur. Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, düşük doz heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir. DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insülin i.v. infüzyon olarak 0.10 IU/kg/st hızında başlanır. İlk 2 saat sonunda glisemi 50 mg/dl azalmaz ise infüzyon hızını iki katına çıkarmak gerekir. Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'ye ulaştığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve %5 dekstroz verilmeye başlanır.

KRONİK KOMPLİKASYONLAR

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

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

KAH açısından yüksek riskli olan hastalar:

1. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
2. Yaşı <45 yaş erkek/ <50 yaş kadın olup aşağıdaki faktörlerden en az birinin bulunması
 - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 - Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya KB > 180 mmHg)
 - Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler.

Amerikan Diyabet Birliği, '2015 yılı Diyabetlilerde Standart Bakım Raporu'nda, KV sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Ancak özellikle Avrupa ekölü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir.

Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB, periferik arter hastalığı varlığı, glisemik kontrol derecesi, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınmalıdır. Tarama istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyołođa sevk edilmelidir.

Akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran KAH hastalarının yarısında IGT veya yeni diyabet saptanmaktadır. Asemptomatik hastalarda 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır. KAH olan diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmalar, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple özellikle ileri yašta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir.

Ağır konjestif kalp yetersizliğinde metformin kontrendikedir. Konjestif kalp yetersizliği, ağır koroner yetersizliği veya ödem riski bulunan, yoğun insülin kullanan hastalarda mecbur kalmadığça TZD grubu ilaçlar kullanılmamalıdır. Daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş ya da cerrahiye verilecek hastaların tedavisine b-bloker eklenmelidir.

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

1. RETİNOPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir.

- Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır.
- Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normale 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normale takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.
- Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

Klinik değerlendirme:

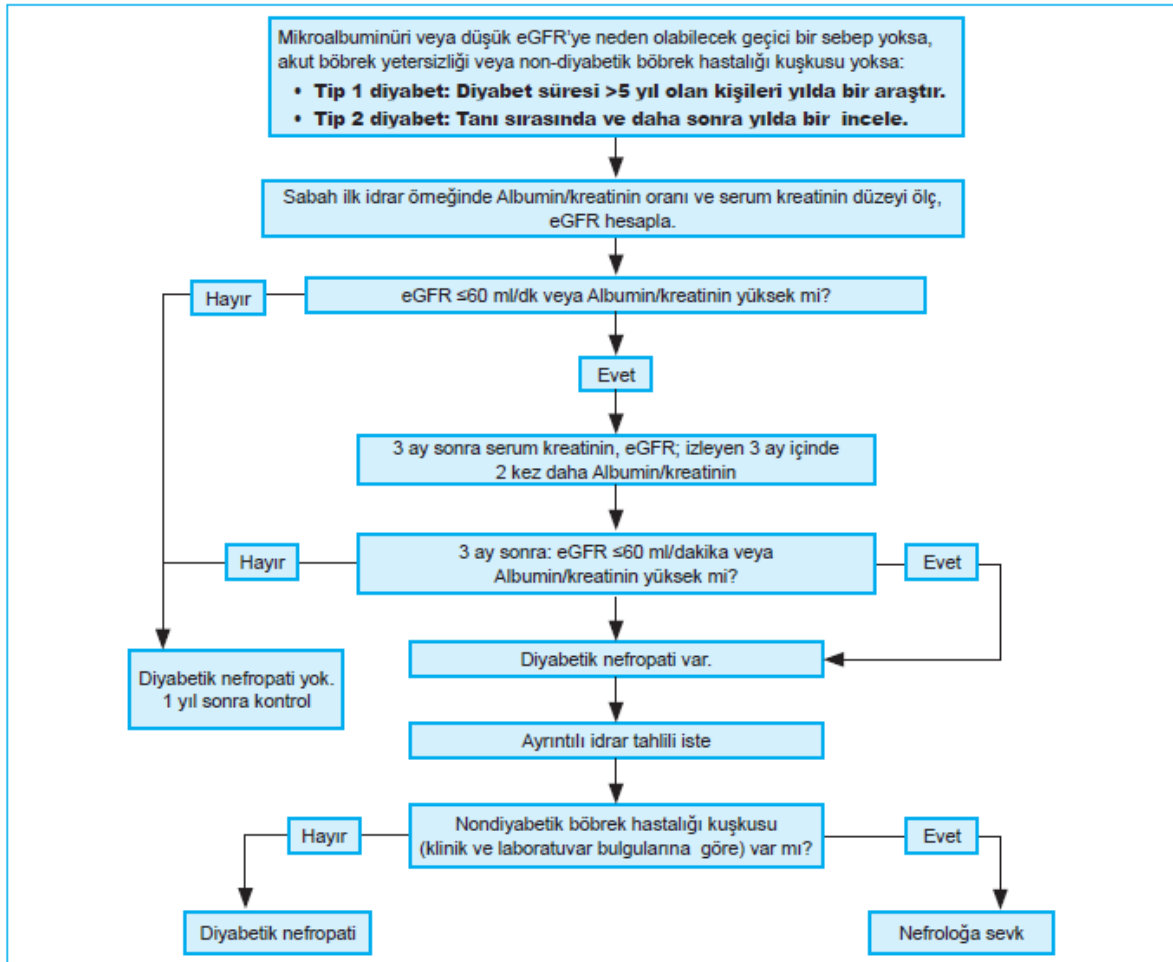
Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
4. Maküla ödemi proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glökom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

2. NEFROPATİ (DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI)

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.

Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır. Nefropatiye yaklaşım Şekil-7'de gösterilmiştir (24).



Şekil 7: Erişkin Diyabetli Hastalarda Diyabetik Böbrek Hastalığının Değerlendirmesi

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

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

Evreleme

1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

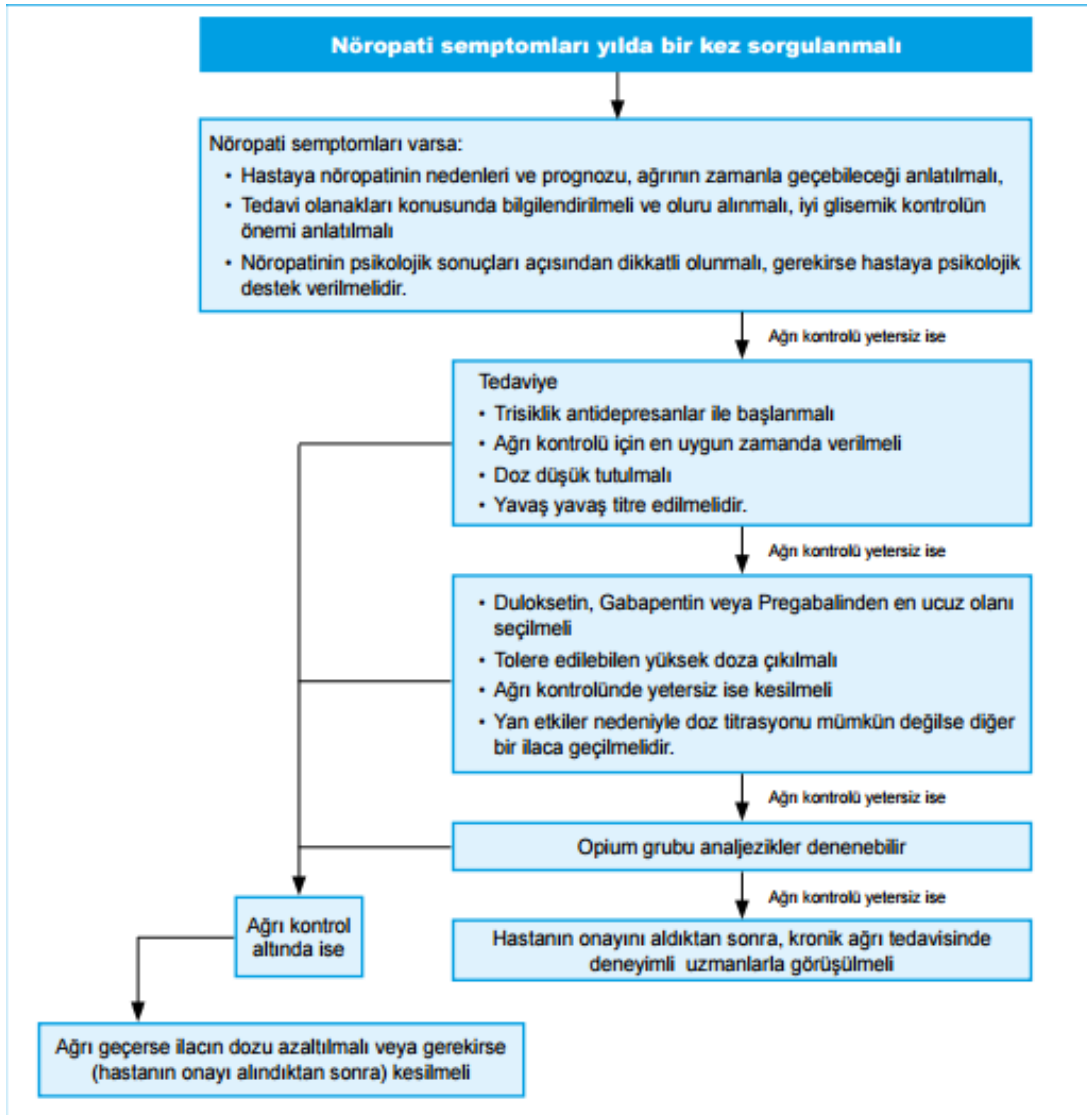
Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter HT varsa, idrar sedimenti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

NÖROPATİ

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati infeksiyon 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 monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

Diyabetik hastalarda nöropatik ağrıdan tarama Şekil-8'de gösterilmiştir (24).



Şekil 8: Erişkin Diyabetli Hastalarda Nöropatik Ağrı Tedavisi

MATERYAL METOD

Çalışmamız tek merkezli hastane bazlı bir çalışmadır. Çalışmamızda; Eylül 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine ayaktan başvuran, dahil etme kriterlerini taşıyan 292 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

- Tip 2 diyabetes mellitus olması
- 40-75 yaş arası olması
- 2016 yılında hastanemize başvurusunun olması.

Hariç bırakma kriterleri:

- Kronik böbrek yetmezliği olması
- Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olması
- Gestasyonel DM
- Sekonder diyabet
- Uzun süreli takip edilmeyen hastalar
- Pankreatotoksik ilaç ya da glukoz toleransını bozabilecek kortikosteroid vb. ilaç kullanan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Yukarıda saydığımız özellikleri taşıyan 292 hasta (204 kadın, 88 erkek) çalışmamıza dahil edildi. Hastaların antropometrik özellikleri (yaş, cinsiyet, VKİ), diyabet süresi, açlık kan şekeri, HbA1C düzeyi, c-peptid düzeyi, mikroalbuminüri varlığı, D vitamini düzeyi, kolesterol düzeyleri, kan basıncı ölçümleri, aspirin kullanımı, antihipertansif kullanımı, anti diyabetik tedavi, metformin kullanımı sigara kullanım durumu dökümanete edildi. Edinilen bilgiler doğrultusunda hastaların 10 yıllık kardiyovasküler riski hesaplandı.

Diyabet tanısı için ADA 2016 kriterleri dikkate alındı. Hastaların diyabet polikliniğine başvuru anındaki antropometrik özellikleri değerlendirildi. Metformin, diğer oral antidiyabetik kullanımı, insülin kullanım durumları kaydedildi.

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

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

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

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

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

Hipertansiyon sınırı ADA 2016 kılavuzu önerilerine göre 140/90 mmHg olarak belirlendi. Hastaların bilinen kardiyovasküler hastalığı olmadığından LDL hedefi 100 mg/dl olarak belirlendi.

Amerikan Kalp Cemiyeti ve Amerikan Kardiyoloji Koleji tarafından hazırlanan Aterosklerotik Kardiyovasküler Risk Hesaplama Formülü (ASCVD Risk Calculator) kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplanarak kaydedildi.

İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis tekyönlü varyans analizi ve Dunn çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kare, Yates Kikare ve Monte Carlo Kikare analizi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

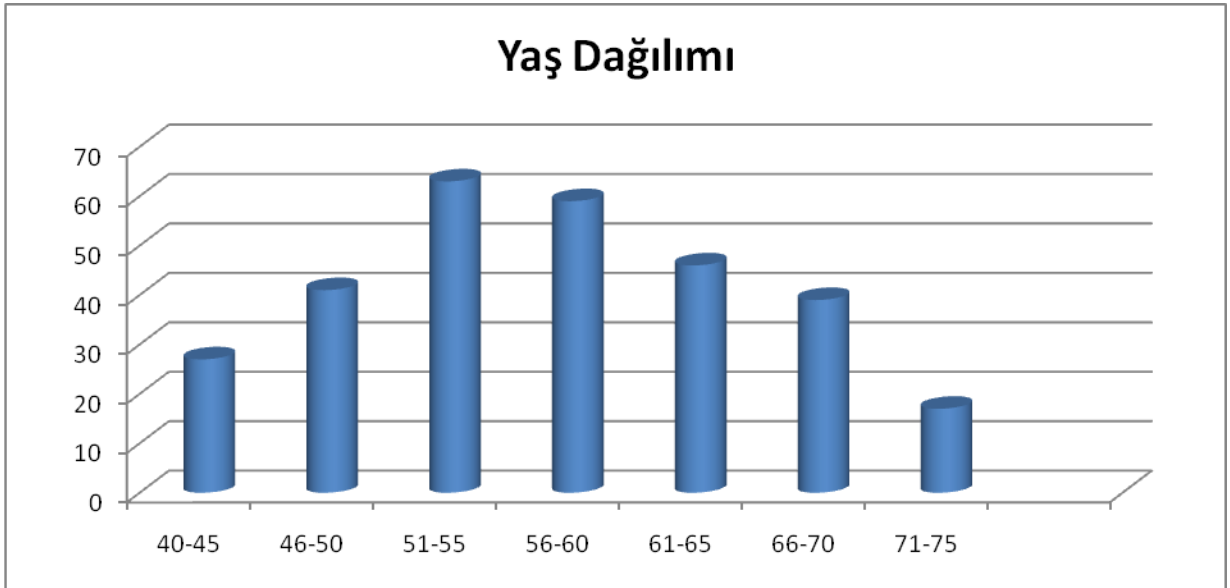
BULGULAR VE SONUÇ

Çalışmaya dahil edilen 292 hastanın 204'ü kadın(%70), 88'i erkekti (%30). (Şekil-9)



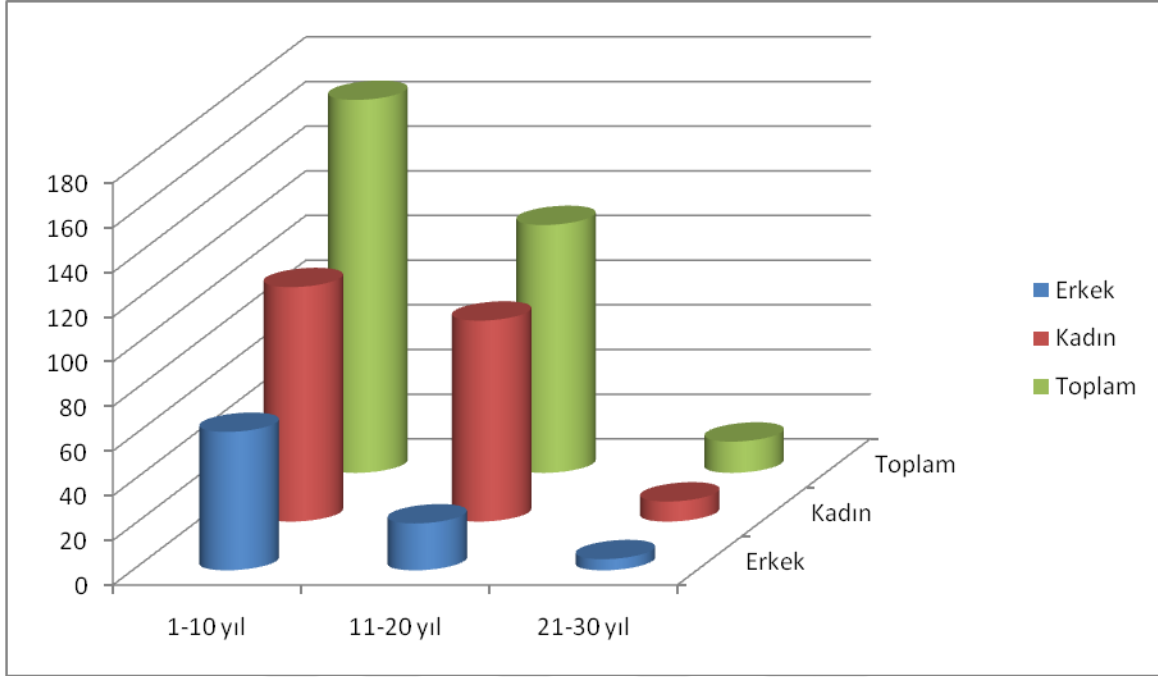
Şekil 9: Cinsiyet Dağılımı

Hastaların 68'i(%24) 40-50 yaş aralığında, 122'si(%42) 51-60 yaş aralığında, 85'i(%29) 61-70 aralığında, 17'si(%5) 70 yaş üzerinde idi (Şekil-10). Hastaların yaş ortalaması 56,8 saptandı.



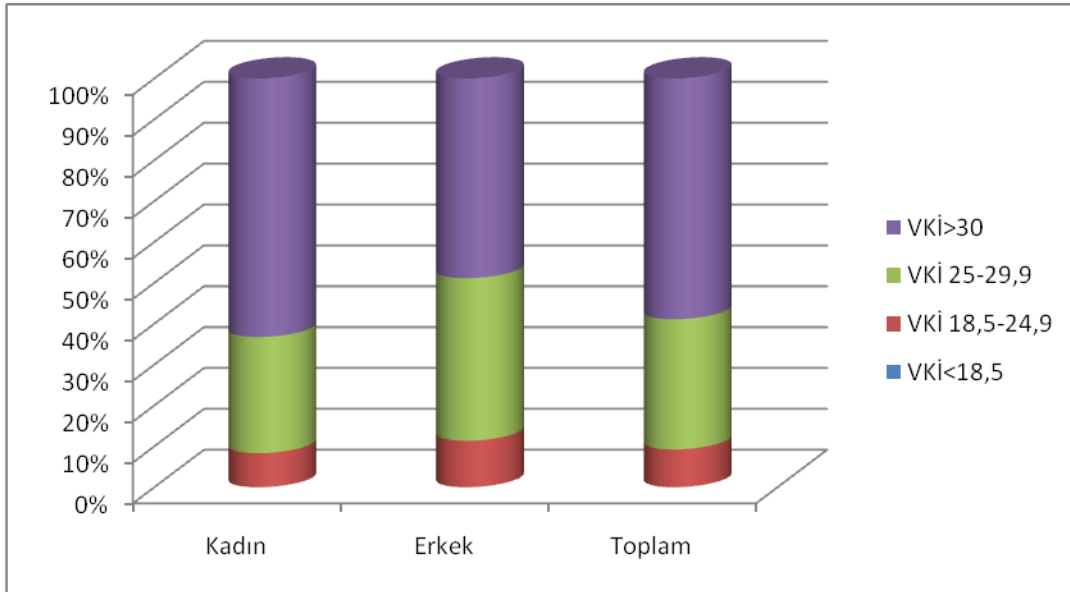
Şekil 10: Yaş-Hasta Sayısı

Hastaların diyabet süreleri 167 hastada(%57) 1-10 yıl, 101 hastada (%38) 11-20 yıl, 14 hastada (%5) 21-30 yıl arasında saptandı. Cinsiyete göre dağılımı Şekil-11’de görülmektedir.



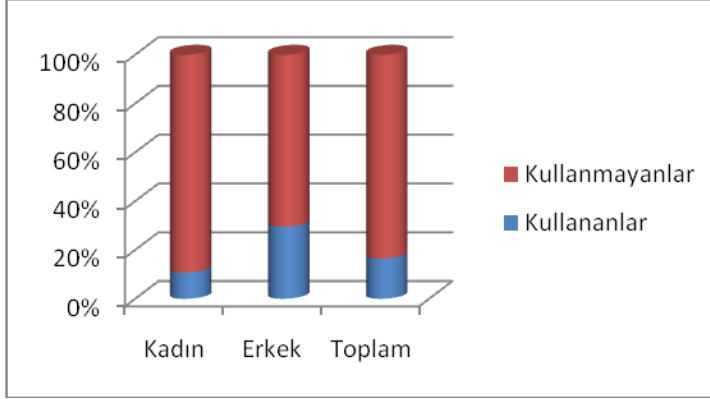
Şekil 11: Diyabet süresi-Hasta sayısı

Hastaların vücut kitle indeksleri(VKİ) incelendiğinde; VKİ 18’in altında olan hasta yoktu. 27 hastada VKİ normal sınırlarda(18,5-24,9) saptandı. 93 hasta kilolu(VKİ:25-29,9), 172 hasta obez olarak tespit edildi. Oranları ve cinsiyete göre dağılımı Şekil-12’de görülmektedir.



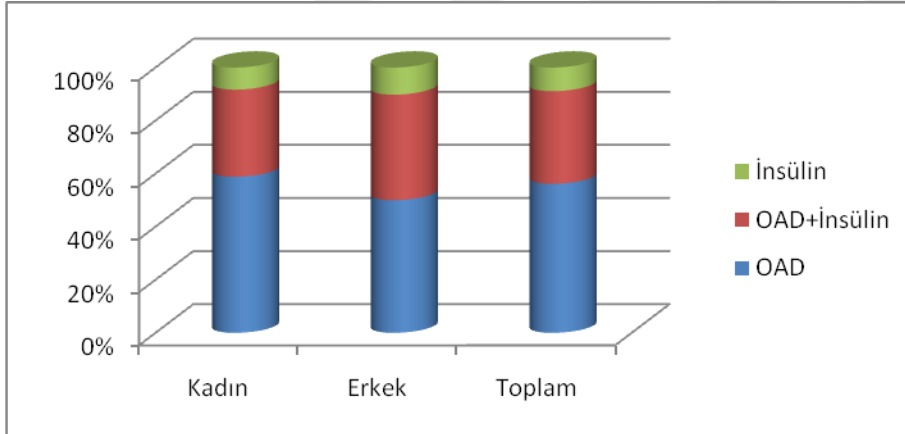
Şekil 12: Vücut Kitle İndeksi Dağılımı

Hastalarımızın sigara kullanım durumu araştırıldığında; kadınların %10'unun, erkeklerin %29'unun sigara kullandığı görüldü. (Şekil-13) İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$)

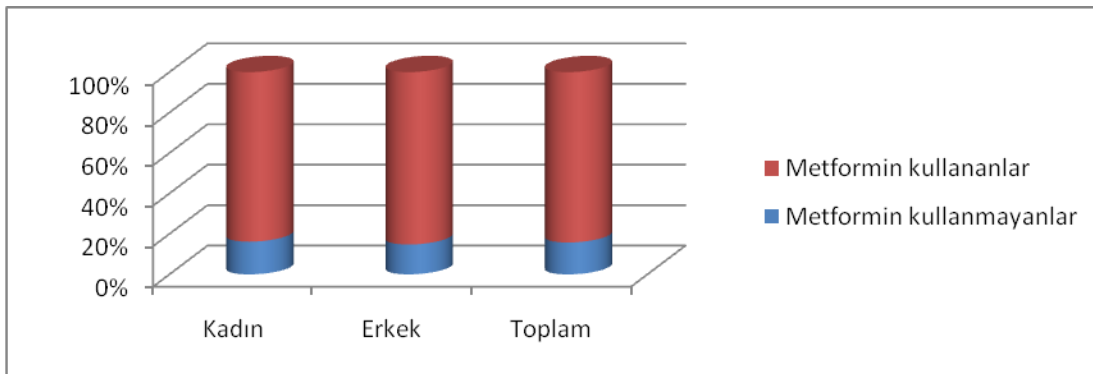


Şekil 13: Sigara Kullanım Oranları

Hastaların kullandığı anti diyabetik ilaç dağılımını ve Metformin kullanım oranları Şekil-14 ve Şekil-15'te gösterilmiştir. Metformin kullanım oranları açısından iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,06$).

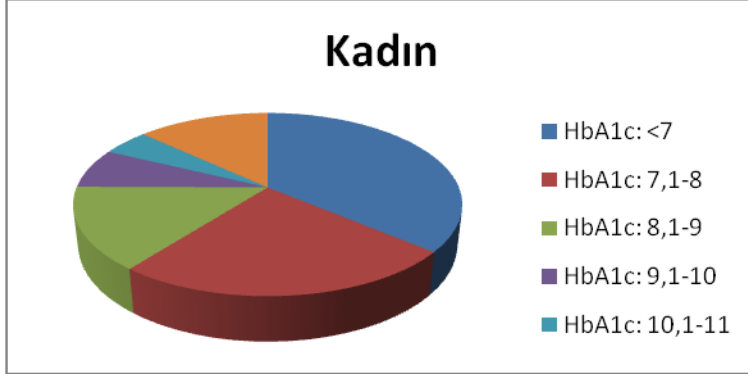


Şekil 14: Antidiyabetik İlaç Kullanım Oranları

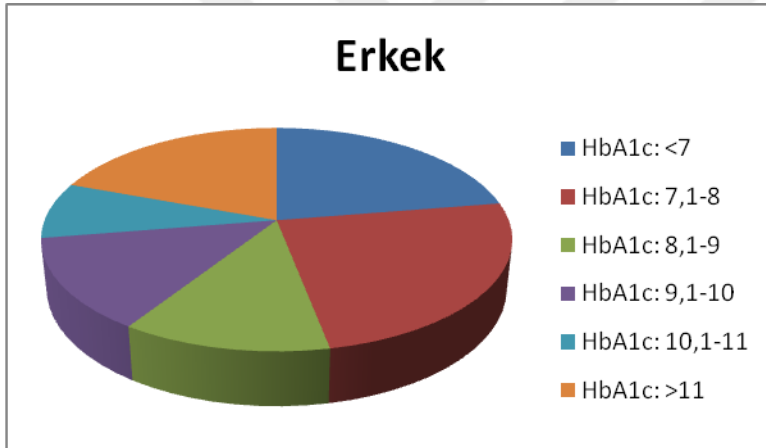


Şekil 15: Metformin Kullanım Oranları

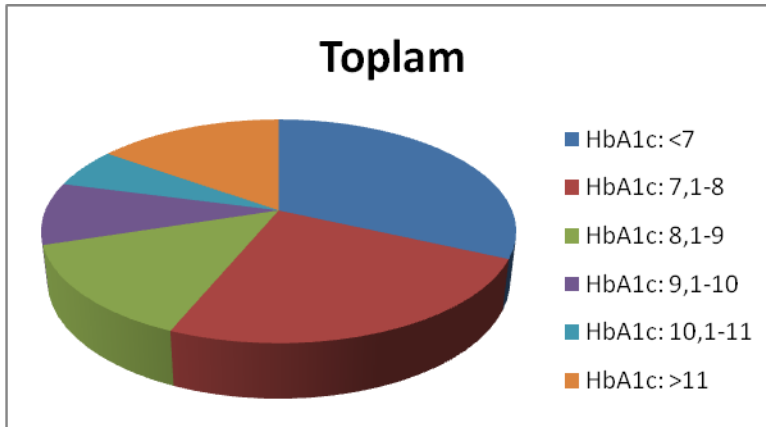
Tedavi yeterliliği açısından hastalar incelediğinde; hedeflenen HbA1c düzeyinin(HbA1c<7) kadın hastalarda %37, erkek hastalarda %25, tüm çalışma hastalarında %33 oranında sağlandığı tespit edildi (şekil 16-18). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı frklik saptanmadı (p:0,136).



şekil 16: Kadın Hastaların HbA1c Dağılımı

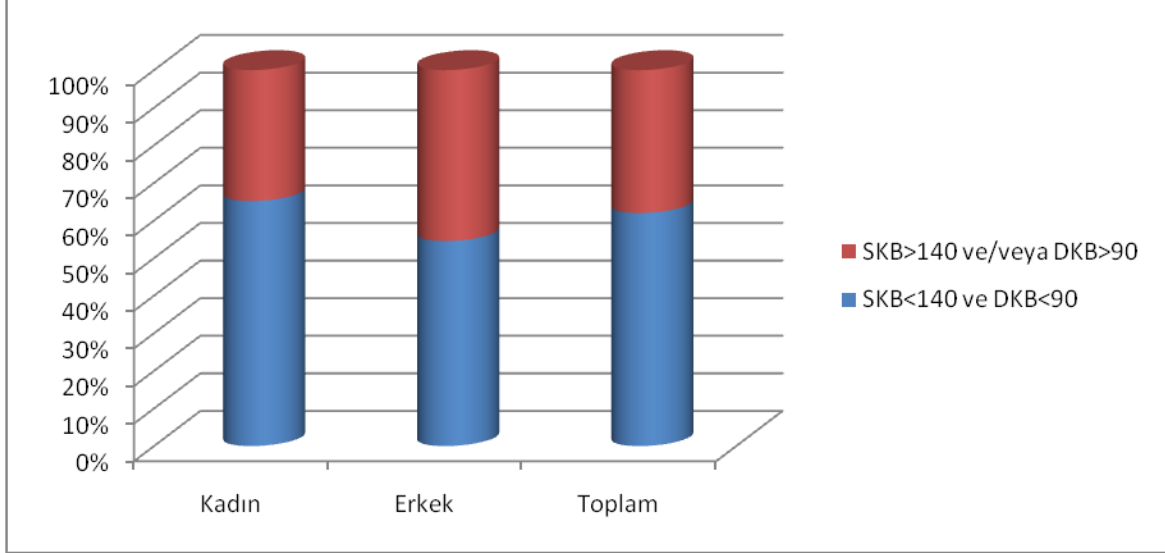


şekil 17: Erkek Hastaların HbA1c Dağılımı



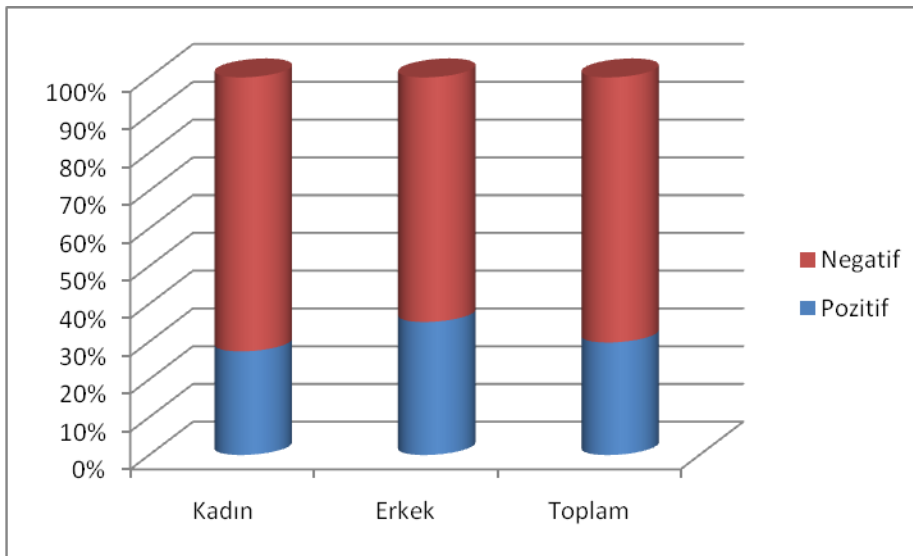
şekil 18: Hastaların HbA1c Dağılımı

Çalışma hastalarında hedeflenen kan basıncı değerleri (SKB<140mmHg ve DKB<90mmHg) incelendiğinde; kadınlarda %65, erkeklerde %54, çalışma hastalarının tamamı değerlendirildiğinde %61 oranında kan basıncı regülasyonunun sağlandığı görüldü.



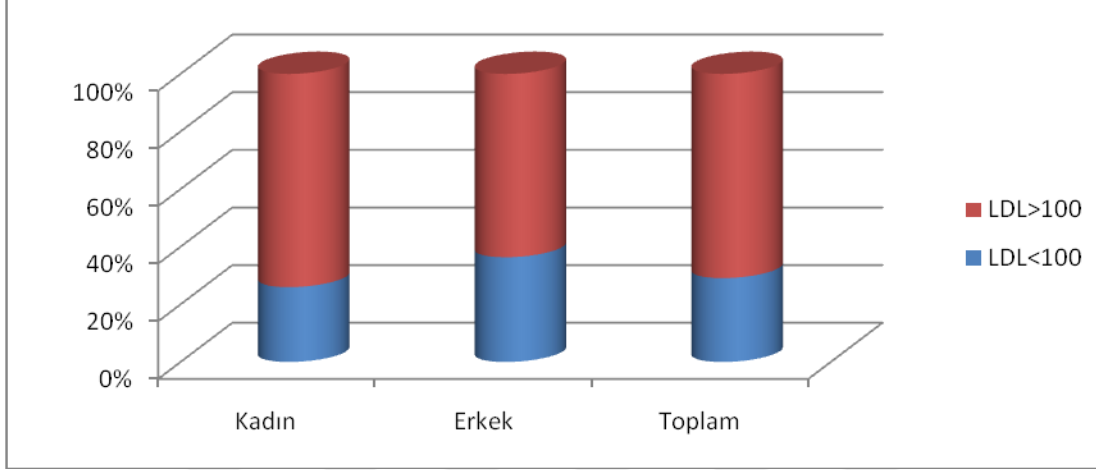
Şekil 19: Cinsiyet- Kan Basıncı Düzeyleri

Hastalarda mikroalbuminüri oranları kadınlarda %27, erkeklerde %35 saptandı (Şekil20). İki cinsiyet arasında mikroalbuminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,048).



Şekil 20: Mikroalbuminüri Varlığı

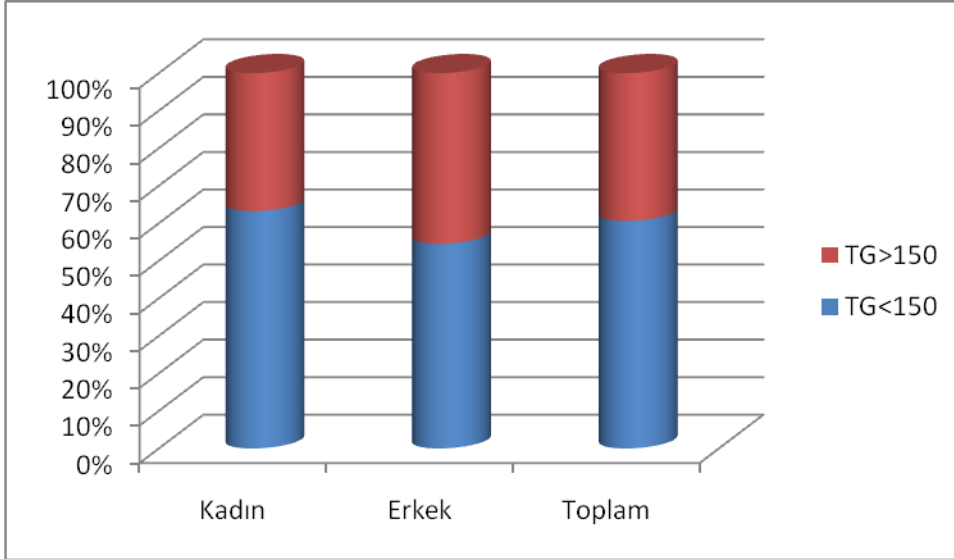
Hastaların hedeflenen lipid değerleri incelendi (LDL<100mg/dl, TG<150mg/dl, HDL kadın>50mg/dl, erkek>40mg/dl). LDL kolesterolde hedeflenen değerlere ulaşılma oranı kadınlarda %25, erkeklerde %36 saptandı (Şekil-21, Tablo-10). TG hedefine ulaşılma oranı kadınlarda %63, erkeklerde %54 saptandı (Şekil-22). HDL hedefine ulaşılma oranı kadınlarda %43, erkeklerde %52 saptandı (Şekil 23-24)



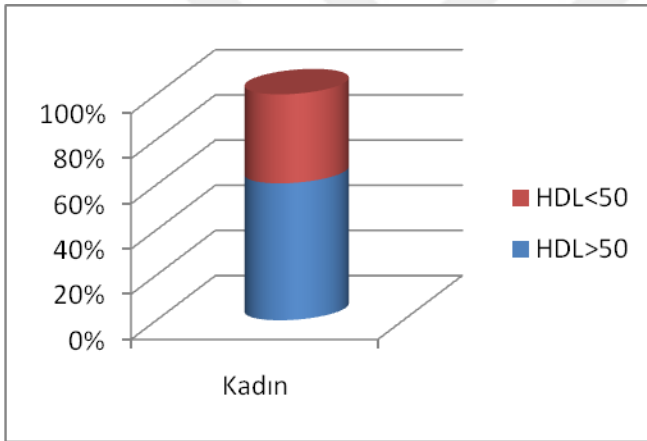
Şekil 21: LDL Düzeyleri

Tablo 10: LDL Düzeyi- Anti hiperlipidemik İlaç Kullanım Oranı

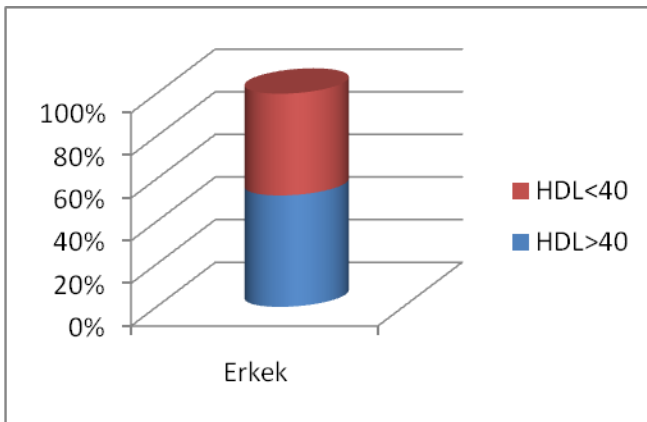
			LDL Düzeyi		Toplam
			<100	>=100	
Kolesterol İlacı Kullanımı	Evet	Sayı	33	59	92
		% Oran	38,8%	28,5%	31,5%
	Hayır	Sayı	52	148	200
		% Oran	61,2%	71,5%	68,5%
Toplam		Sayı	85	207	292
		% Oran	100,0%	100,0%	100,0%



Şekil 22: Trigliserit Düzeyleri



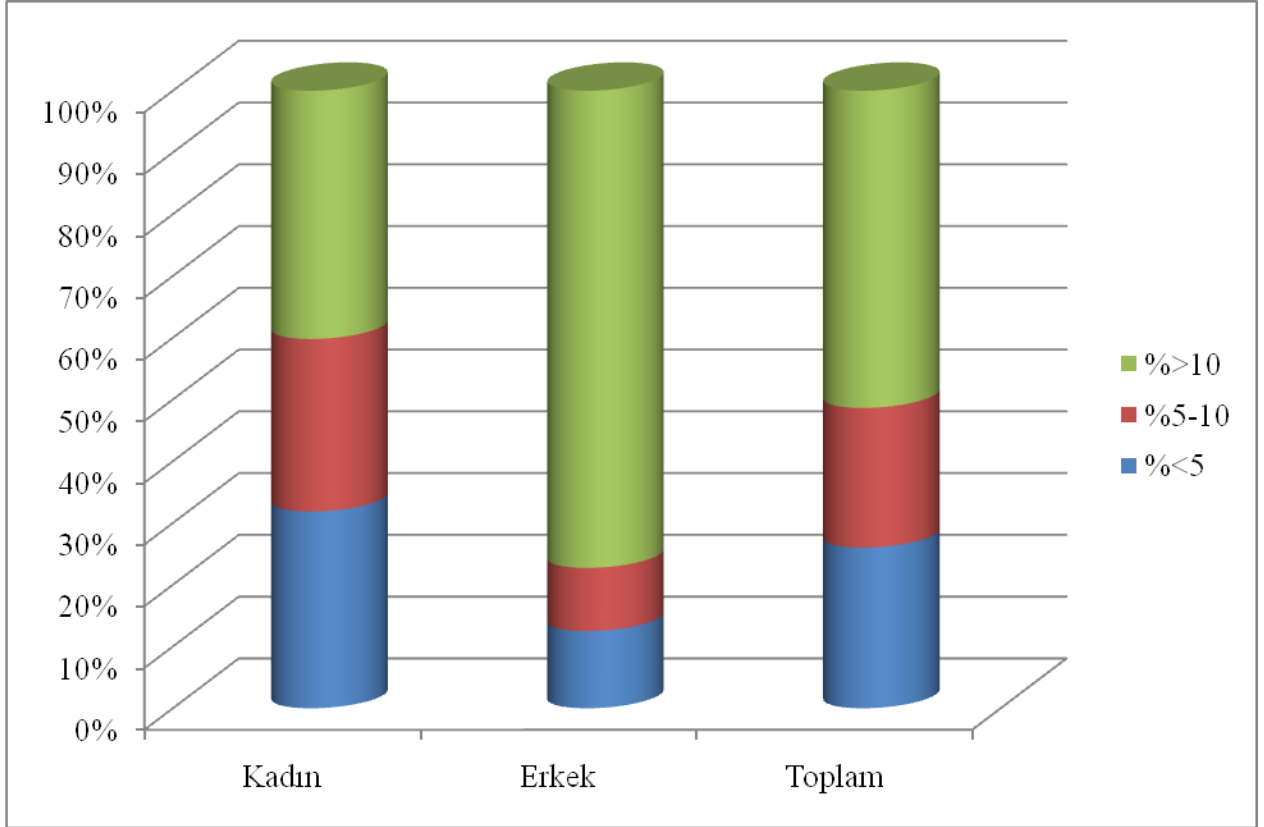
Şekil 23: HDL Düzeyleri-Kadın Hastalar



Şekil 24: HDL Düzeyleri- Erkek Hastalar

Hastalarda hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler risk verileri Şekil 25'te oran olarak gösterilmiştir. Düşük riskli grupta ASKVH<%5, orta riskli grupta risk %5-10, yüksek riskli gruta risk >%10 şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Kadınlarda ASKVH riski düşük olanların oranı %32, orta riskli grup %28, yüksek riskli grup %40 saptanmıştır. Erkeklerde düşük riskli grup %13, orta riskli grup %10, yüksek riskli grup %77 saptanmıştır. Toplam hasta popülasyonunda yüksek riskli grup %51,3, orta ve yüksek riskli grup toplamı %73,9 saptanmıştır.

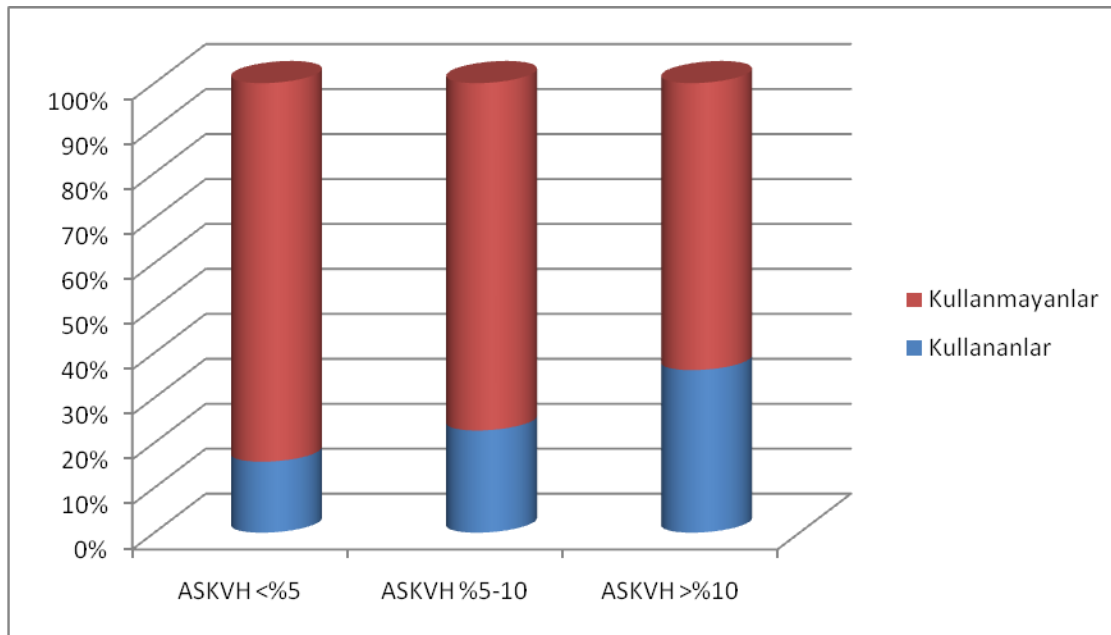


Şekil 25: 10 Yıllık ASKVH Risk Düzeyleri

Yüksek riskli grupta primer anti-agregan tedavi önerilmekte, düşük riskli grupta anti-agregan tedavi önerilmemektedir. Çalışma hastalarının anti-agregan kullanımı Tablo-11’de gösterilmiştir. Hastaların %4’ünde gereksiz anti-agregan ilaç kullanımı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte yüksek riskli grupta olmasına rağmen anti-agregan tedavi almayan hasta oranı %38’dir (Şekil-26).

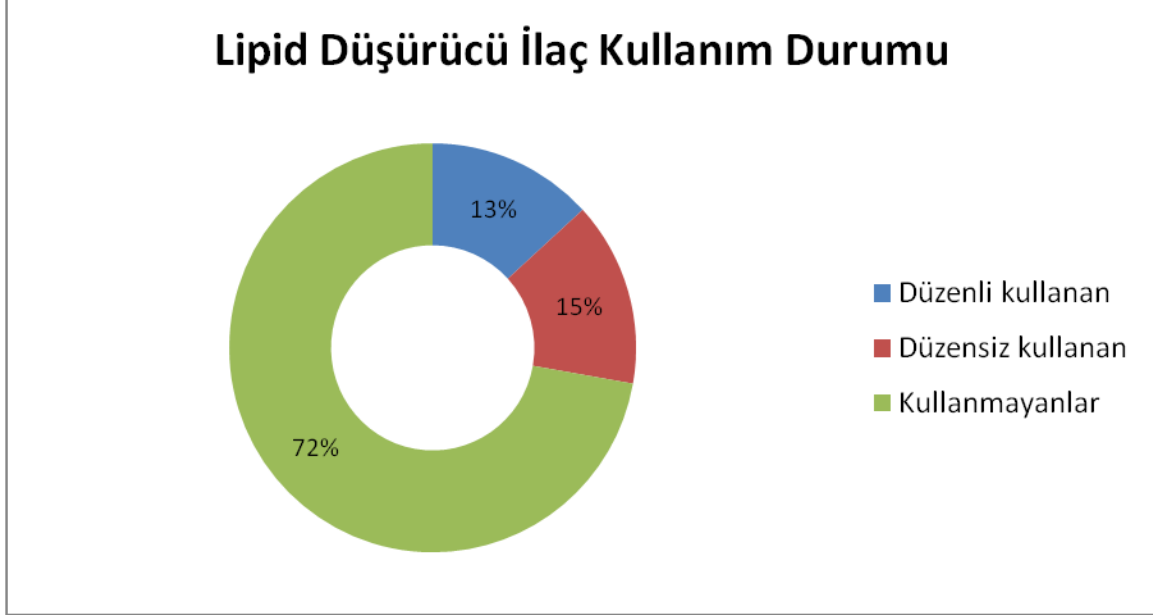
Tablo 11: ASKVH- ASA kullanımı

			10 yıllık ASKVH riski			Toplam
			<=5	6-9	>=10	
Aspirin Kullanımı	Evet	Sayı	12	15	37	64
		% Oran	15,8%	22,7%	24,7%	21,9%
	Hayır	Sayı	64	51	113	228
		% Oran	84,2%	77,3%	75,3%	78,1%
Toplam		Sayı	76	66	150	292
		% Oran	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



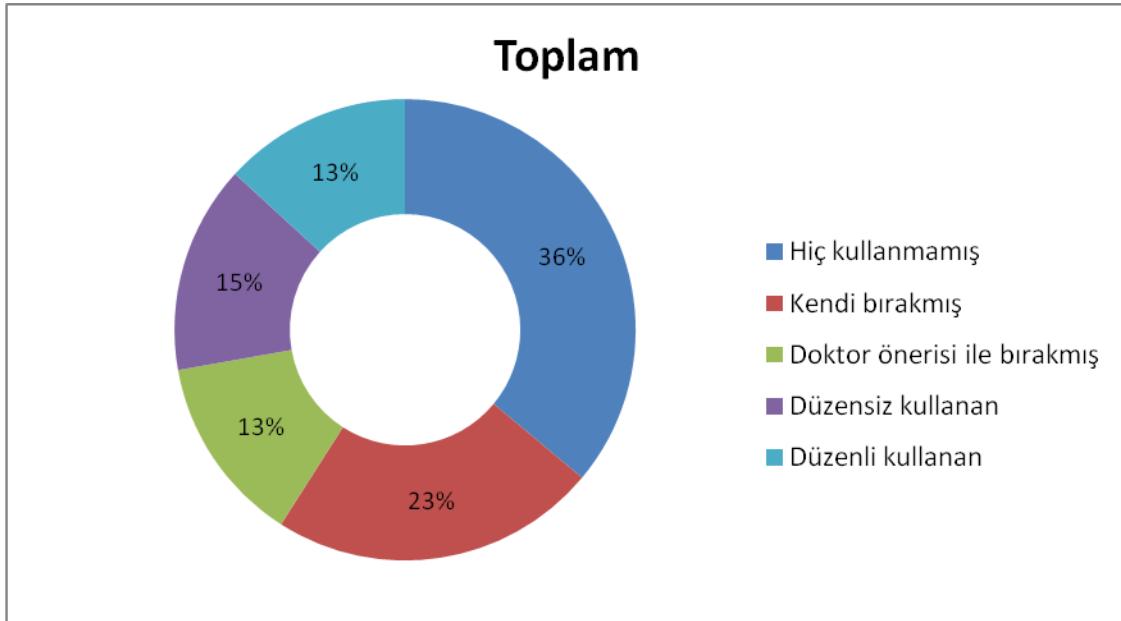
Şekil 26: ASKVH- ASA Kullanım Oranları

Çalışmamızda LDL düzeyi 100mg/dl'nin üstünde olan bireylerde ilaç kullanım durumlarını araştırdık. Hastaların %13'ünün düzenli olarak lipid düşürücü ilaç kullandıkları tespit edildi (Şekil 27).

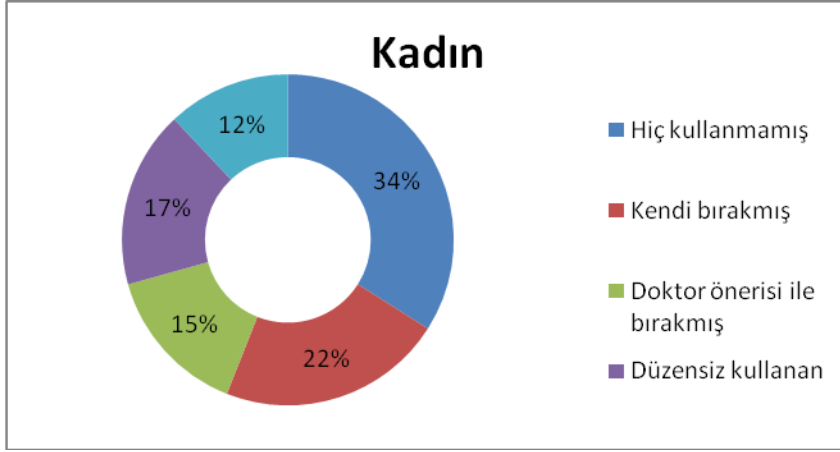


Şekil 27: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-1

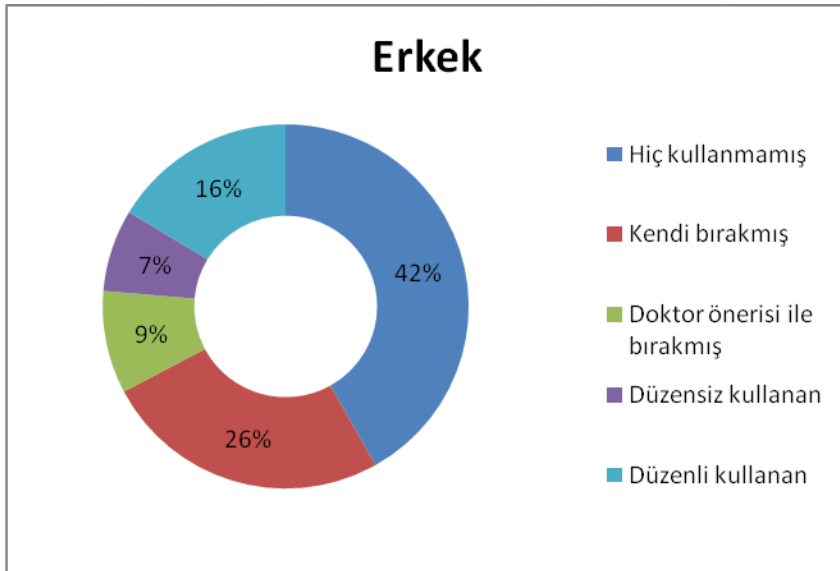
İlaç kullanmayan hastalar irdelendiğinde %46'sının kendi isteği ile ilacı bıraktığı tespit edildi (Şekil 27-28-29)



Şekil 28: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-2



Şekil 29: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-3



Şekil 30: Hiperlipidemik Hastaların İlaç Kullanım Durumu-4

Çalışmamızda 10 yıllık kardiyovasküler risk düzeyleri ile AKŞ ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p:0,038$, $p:0,018$) korelasyon saptadık (Tablo-12).

Tablo 12: AKŞ,HbA1c Düzeyleri ile ASKVH Arası İlişki

			10 YILLIK ASKVH
	HbA1c	Korelasyon Katsayısı	,138*
		P değeri	.018
	AKŞ	Korelasyon Katsayısı	,122*
		P değeri	.038

Çalışmamızda mikroalbuminüri varlığı ile 10 yıllık ASKVH risk düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı (p:0,038) korelasyon saptandı (Tablo-13).

Tablo 13: Mikroalbuminüri- ASKVH İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of 10 YILLIK ASKVH is the same across categories of m_ALB.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,038	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .

Çalışmamızda 10 yıllık kardiyovasküler risk düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve D vitamini arasındaki ilişkiyi araştırdık. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: VKİ, D-Vitamini ile ASKVH İlişkisi

			10 YILLIK ASKVH
	D-VİT	Korelasyon Katsayısı	-,027
		P değeri	,673
	VKİ	Korelasyon Katsayısı	-,091
		P değeri	,119

Çalışmamızda 10 yıllık kardiyovasküler risk düzeyleri ile metformin kullanımı ilişkiyi araştırdık. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Metformin ASKVH İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of 10 YILLIK ASKVH is the same across categories of METFORMİN.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,064	Retain the null hypothesis.

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, görülme sıklığı tüm dünyada giderek artan, akut ve kronik komplikasyonları ile bireyin yaşam kalitesini etkileyen, iş gücü kaybı ve bakım maliyeti ile ekonomik yük oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Metabolik hastalıklar içinde diyabetes mellitus, lipid metabolizma bozukluklarının ve kardiyovasküler hastalıkların en sık nedenini oluşturmaktadır. Diyabet hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için kan şekeri regülasyonuna ek olarak diyabet dışı hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite gibi komorbid hastalıkların önemsenmesi ve mücadelesi kadar kontrol ve tedavi hedeflerinin sağlanması da önemlidir.

Tek merkezli olarak planlanan çalışmamızda tip 2 diyabet tanılı hastalarda kılavuzların önerileri doğrultusunda diyabet ve kardiyovasküler tedavi yeterlilikleri ve de hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite sıklığı araştırılmıştır. Bunun için on yıllık kardiyovasküler risk hesaplanmış ve hastaların ilaç kullanım durumu sorgulanmıştır.

Diyabetik bireylerin %75'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Toplam hasta popülasyonunda ASKVH açısından yüksek riskli grup %51,3, orta ve yüksek riskli grup toplamı %73,9 olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda ASKVH açısından düşük riskli grup %32, orta riskli grup %28, yüksek riskli grup %40 oranında saptanmıştır. Erkeklerde düşük riskli grup %13, orta riskli grup %10, yüksek riskli grup %77 saptanmıştır.

Kardiyovasküler açıdan yüksek riskli grupta primer antiagregan tedavi ihmal edilemez bir tedavi kuralı olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ise yüksek risk grubunda olmasına rağmen antiagregan tedavi almayan hasta oranı %75'tir. Antiagregan almayan hastalar çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayının %38'ini oluşturmaktadır. 2003-2005 yılları arasında diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada antiagregan ilaç kullanım oranı %53,6(126), 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada ise ilaç kullanım oranı ise %48,7 saptanmıştır(127). Türkiye'de 103 diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada ise aspirin kullanımı erkeklerde %10,5, kadınlarda %7.5 saptanmıştır (128). Çalışmalarda görüldüğü üzere ilaç kullanım oranları oldukça düşüktür.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin, ülkemizde yaptığı bir taramada total kolesterol düzeylerinin 160–190 mg/dl arasında olduğu gösterilmiştir. Bu verilere göre erkeklerin % 68,

kadınların % 78' inin plazma total kolesterol düzeyleri 200 mg/dl'den düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bu düşüklüğün temel sebebi HDL kolesterolün aşırı düşük düzeylerde olmasıdır. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı ise yüksek saptanmış olup bu oran kardiyovasküler risk açısından önemli bir gösterge olarak öngörülmektedir(129-131)

Diyabetik hastalarda aterojenik özellikteki küçük ve yoğun LDL kolesterol düzeyinin arttığı (132) ve de NCEP-ATP III'e göre 100 mg/dl'nin üzerinde LDL kolesterol değerinin diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(133).

Çalışmamızda LDL kolesterolde hedeflenen değerlere ulaşılma oranı kadınlarda %25, erkeklerde %36 saptanmıştır. Çalışma hastalarımızda kolesterol ilacı kullanım oranı %31,5 saptanmıştır. Ayrıca lipid düşürücü ilaç kullanmayanlar araştırıldığında hastaların %46'sının tedaviyi kendi isteği ile bıraktığı tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili olarak, 2010 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada lipid düşürücü ilaç kullanımının görece düşük olduğu dikkati çekmektedir (erkeklerde %57,4, kadınlarda %62,3)(128). 2010 yılında Yiğiner ve arkadaşlarının statin kullanımına uyum ve hedef LDL değerlerine ulaşılması üzerine yaptıkları bir çalışmada (s=194), araştırmaya dahil edilen hastaların %52,3' ünün tedavinin herhangi bir sürecinde statin tedavisini kestikleri belirtilmiştir(134). 2011 yılında 106 diyabet hastası ile yapılan bir çalışmada LDL düzeyi hedeflenen değerlerin üzerinde olmasına rağmen lipid düşürücü ilacını düzensiz kullanan veya bırakanların oranı %55 saptanmıştır.(135) 2014 yılında 286 hasta ile yapılan bir çalışmada ise statin başlanan hastaların %54,1'inin beş yıl içerisinde ilaç kullanmayı bırakmışığı tespit edilmişti(136). Çalışmaların tümünde yüksek oranlarda ilacı bırakma durumu söz konusudur. Bu durum ülkemiz açısından oldukça düşündürücü bir sonuçtur.

Amerika'da 2002 yılında 4085 tip 2 diyabetli hasta izlenmiş ve bunların % 58'inde serum LDL seviyeleri 130 mg/dl'ye eşit veya daha fazla olduğu görülmüştür(137). Özkan ve arkadaşlarının 2008 yılında diyabet hastalarıyla yaptıkları çalışmada LDL kolesterol düzeyi 100mg/dl nin altında olan hastaların oranı %8,7, TG yüksekliği %66,3, HDL kolesterol düşüklüğü %29, ortalama total kolesterol düzeyini 217,4±46,4 mg/dl olarak saptamışlardır (138). 2008 yılında Nural ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise %54,5'inin HbA1c düzeyi %7 ve üzerinde, %76,4'ünde LDL kolesterol 100mg/dl ve %49,1'inde total kolesterol 200 mg/dl üzerinde saptanmış(139). Yapılan çalışmaların tamamında yüksek oranlarda dislipidemi tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Hastalarımızın sigara kullanım durumu araştırıldığında; kadınların %10'unun, erkeklerin %29'unun sigara kullandığı görülmüştür. Toplamda sigara kullananların oranı %16,4 saptanmıştır. 1998 yılında yapılan TURDEP çalışmasında toplumda sigara içilme oranı %29,8 saptanmıştır(3). 2009 yılında yapılan ve 12 Avrupa ülkesinin çalışmaya dahil edildiği 7641 hastada kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı EURIKA çalışmasına göre ülkemizde aktif sigara içiciliği %23.7 ile Avrupa ortalaması olan %21.3'e oldukça yakın saptanmıştır (140). TURDEP II çalışması sonuçlarına göre de Türk toplumunda sigara içenlerin oranı azalmıştır. Genel toplumda sigara içilme oranı 2010'da %17.3'e gerilemiştir (4). Hasta popülasyonumuzun sigara kullanım oranı TURDEP-II çalışması ile benzerlik göstermektedir. Sigara kullanımındaki bu azalmada 2009 yılında başlatılan "Dumansız Hava Sahası(DHS)" projesi kapsamındaki uygulamaların etkisi olduğunu düşünmekteyiz. 2008 ve 2012 yıllarında Türkiye İstatistik Kurumu tarafından gerçekleştirilen Küresel Yetişkin Tütün Araştırması sonuçlarına göre, 2008 yılında %31,3 olan 15 yaş ve üzeri tütün ve tütün mamulleri kullanımı 2012 yılında yaklaşık olarak %27'ye düşmüştür(141). 2002 yılında 528 katılımcı ile gerçekleştirilen bir anketin sonuçları ise şu şekildedir; erkek katılımcıların %38,1'i, kadın katılımcıların da %39,8'i DHS uygulamasının ve kampanyaların sigarayı bırakmayı düşünmelerinde etkili olduğunu belirtirken; erkek katılımcıların % 44'ü kadın katılımcıların da %47'si yasadan ve kampanyalardan ötürü sigarayı bırakma girişiminde bulduklarını belirtmiştir (142).

Çalışma hastalarımızda diyabet açısından tedavi yeterliliği incelendiğinde; hedeflenen HbA1c düzeyinin(HbA1c<%7) kadın hastalarda %37, erkek hastalarda %25, tüm çalışma hastalarında %33 oranında sağlandığı tespit edilmiştir. EURIKA çalışmasına Türkiye'den katılan hastalarda HbA1c kontrol altına alınma oranı (%29.5) Avrupa ortalamasına göre (%40.4) daha düşük, ancak birçok Avrupa ülkesine benzer bulunmuştur. 2010 yılında ikincisi yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP II) çalışmasında diyabetlilerde glisemik kontrol HbA1c düzeyi ile değerlendirilmiş, bilinen diyabetli bireylerin %65,4'ünde glisemik kontrolün yetersiz olduğu belirlenmiştir. Çok uluslu ileriye yönelik bir çalışma olan IDMPS'de (International Diabetes Management Practices Study) toplumdaki diyabetik hastaların günlük bakım ve yaşam alışkanlıklarını yansıtan bilgileri toplamak amaçlanmıştır. IDMPS'ye göre diyabetli bireylerin yalnızca %20-30'unun hedef HbA1c değerinin sağlandığı görülmüştür (hedef HbA1c %7)(143). ADMIRE çalışmasında ise, diyabetlilerin %15,6'sında HbA1c hedef değerlerinin sağlandığı görülmüştür (hedef HbA1c≤6.5) (144). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu oranlar ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda hedeflenen kan basıncı değerleri (SKB<140mmHg ve DKB<90mmHg) incelendiğinde; kadınlarda %65, erkeklerde %54, çalışma hastalarının tamamı değerlendirildiğinde %61 oranında kan basıncı regülasyonunun sağlandığı görülmüştür. TEKHARF (2001) çalışması verilerine göre kadın diyabetlilerde hipertansiyon görülme prevalansı %51,6 iken, erkeklerde ise %40 olarak bulunmuştur. Toplum düzeyinde yapılan TURDEP II çalışmasında diyabetli ve bilinen hipertansif bireylerin yaklaşık %44,0'ında sistolik kan basıncının 140 mm/Hg'nın, %59,0'ında diyastolik kan basıncının 90 mm/Hg'nın üzerinde olduğu belirlenmiştir Hasta grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar TURDEP çalışmasına benzer oranlardadır.

Hastalarımızın vücut kitle indeksleri(VKİ) incelendiğinde; VKİ>30 olan hastaların oranı %59 olarak tespit edilmiştir. TURDEP-I verilerine göre diyabetik hastalarda obezite oranı %22, TURDEP-II verilerine göre oran %36 saptanmıştır. Yurt dışında yapılan çalışmalar incelediğinde ise bölgelere göre oranlar farklılık göstermektedir. 2000'li yılların başında diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite oranı %72 (145), İngiltere'de %62 (146), Güney Kore'de %8 (147) saptanmıştır. Çalışma hastalarımızda elde ettiğimiz sonuçlar TURDEP verilerine göre yüksektir. Hasta sayımızın sınırlı olması ve tek merkezli bir çalışma olması bu farklılığın sebebi olabilir. Bununla birlikte obezite prevalansının da giderek arttığı göz ardı edilmemelidir.

Tip 2 diyabetli hastalarda, yaygın görülen lipid metabolizma bozukluklarından biri de HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğüdür. Diyabette, HDL seviyesinin düşük olmasının bir nedeni de, HDL'nin glikozillenmesinden dolayıdır; böylelikle HDL'nin yıkımı artmakta ve dolaşımında seviyesi düşmektedir (148).

Çalışma hastalarımızda TG hedefine ulaşılma oranı kadınlarda %63, erkeklerde %54 saptanmıştır. HDL hedefine ulaşılma oranı kadınlarda %43, erkeklerde %52 saptandı. Rainwater ve arkadaşlarının yaptıkları 81 tip 2 diyabet hastasından oluşan vaka kontrol çalışmasında, diyabet grubunun plazma HDL kolesterol seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş (P=0,035) ve daha buna benzer birçok çalışmalarda HDL kolesterol düzeyi diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır(149,150). 2008 yılında diyabetik hastalarda metabolik sendrom sıklığı araştırılan bir çalışmada trigliserit yüksekliği erkeklerde %62, kadınlarda %50,6, HDL düşüklüğü erkeklerde %65,5, kadınlarda %63,9 saptanmıştır(151). Çalışma sonuçlarımızla kıyasladığımızda tedavi yeterliliğinin benzer oranlarda sağlanmadığı görülmektedir.

KV riski düşük grupta kanama riskini artırdığı için anti-agregan tedavi kullanımı önerilmemektedir. Çalışmamıza dahil edilen düşük riske sahip hastaların %15'inin gereksiz anti-agregan ilaç kullanımı olduğu görülmektedir. Bu sayı toplam sayının %4'üne denk gelmektedir.

Tip 2 diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişikliği sonrası kılavuzlarda önerilen ilk tedavi metformindir. Çalışmamızda metformin kullanım oranı kadınlarda %84, erkeklerde %86, toplamda %85 saptanmıştır. 2010 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde, diyabet hastalarıyla yapılan bir çalışmada metformin kullanımı erkeklerde %61.7, kadınlarda %72.6 saptanmıştır (128). İki çalışma arasında metformin kullanım oranları açısından fark vardır ancak her iki çalışma da tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı ile yapılmıştır. Büyük hasta gruplarında ilaç kullanım oranlarının araştırılması, metformin almayan hastaların irdelenmesi gerekmektedir.

Hastalarımızda mikroalbuminüri oranı kadınlarda %27, erkeklerde %35, toplamda %29,7 saptandı. 2014-2016 yılları arasında Pakistan'da 1280 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mikroalbuminüri oranı %31,5 (152), 2014 yılında Hindistan'ta 11,157 hasta ile yapılan bir çalışmada nefropati oranı %30,2(153), 2002 yılında 10 Asya ülkesinden 5549 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen MAP çalışmasında mikroalbuminüri oranı %39,8 (154) ve UKPDS çalışmasında nefropati oranı %30.8 (155) saptanmıştır. Çalışma sonuçları arasında belirgin fark izlenmemekle birlikte, tüm çalışmalarda mikroalbuminüri oranları yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda 10 yıllık kardiyovasküler risk düzeyleri ile AKŞ ve HbA1c arasında beklenebileceği gibi anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.05$). Çalışmamızda 10 yıllık kardiyovasküler risk düzeyleri ile metformin kullanımı ve D vitamini arasındaki ilişki araştırıldığında ise anlamlı bir ilişkiyi bulunamadı. Ancak bu konunun çok merkezli, toplumun tamamını daha doğru yansıtacak homojen gruplarda, daha çok hasta sayısı ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kan basıncı ve dislipideminin kontrolü diyabetiklerde kardiyovasküler olayları azaltmada önemli bir basamaktır. NCEP-ATP III kılavuzu diyabeti koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul etmektedir (133). Bu yüzden diyabetik bireylerde dislipidemi tedavisine agresif bir yaklaşım içinde bulunmamız gerekmektedir.

Bizim bu çalışmada bulduğumuz en önemli sonuç; diyabet ve eşlik eden hastalıklarda tedavinin yüksek oranlarda yetersiz kalmış olmasıdır. Ayrıca aspirin kullanması gereken hastaların büyük bir kısmının aspirin kullanmadığı, aspirin kullanmasına gerek olmayan hastaların da gereksiz aspirin kullandığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte lipid düşürücü ilaç kullanımının düşük olduğu ve hastaların büyük bir kısmının kendi isteği ile ilacı bıraktığı tespit edilmiştir. Bu yetersizlikte hem hastaların hem de hekimlerin payı bulunmaktadır. Hastaların tedavilerine ve diyetlerine tam olarak uymamaları, hekimlerin de hastaları yeteri kadar uyarmamaları ve kombinasyon tedavilerini düşünmemeleri eksiklikler olarak görülmektedir. Bu olumsuz sonuçlar üzerinde medyanın da etkisi bulunmaktadır.

Çalışmamız retrospektif, kesitsel, gözlemsel ve tek merkezli bir çalışma olup; çok merkezli ve toplum tabanlı çalışmalara gereksinim vardır. Hastalara diyabet tanısı konulduğu andan itibaren kardiyovasküler hastalığı önleyici tedavi ve yaşam şekli düzenlemeleri de planlanmalıdır. Etkili bir tedavi ve kan şekeri regülasyonu için diyabet merkezlerinin kurulması, geliştirilmesi, diyabet ekibinin, hastanın ve ailesinin eğitilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Amaç: Diyabetes Mellitus açlık ve/veya tokluk plazma şekerinin yüksekliği ile tanımlanan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Dünyada diyabet prevalansı dramatik olarak artmaktadır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli mortalite nedenidir. Diyabet hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için kan şekeri regülasyonuna ek olarak diyabet dışı hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite gibi komorbid hastalıkların önemszenmesi ve mücadelesi kadar kontrol ve tedavi hedeflerinin sağlanması da önemlidir.

Metod: Çalışmaya 2016 yılı Eylül ve Aralık ayları arasında İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 292 Tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Kardiyovasküler risk faktörlerini araştırdık ve 10 yıllık kardiyovasküler riski hesapladık. Ayrıca güncel kılavuzlara göre diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi açısından hastaların tedavi yeterliliğini inceledik.

Sonuçlar: Toplam hasta popülasyonunda ASKVH açısından yüksek riskli grup %51,3 saptandı. yüksek risk grubunda olmasına rağmen antiagregan tedavi almayan hasta oranı %75'tir. düşük riske sahip hastaların %15'inin gereksiz antiagregan ilaç kullanımı olduğu görülmektedir. Hedeflenen HbA1c düzeyinin(HbA1c<%7) %33 oranında sağlandığı tespit edilmiştir. LDL kolesterolde hedeflenen değerlere ulaşma oranı kadınlarda %25, erkeklerde %36 saptanmıştır. Çalışma hastaların kolesterol ilacı kullanım oranı ise %31,5 saptanmıştır. Ayrıca lipid düşürücü ilaç kullanmayanlar araştırıldığında hastaların %46'sının tedaviyi kendi isteği ile bıraktığı tespit edilmiştir. Hedeflenen kan basıncı değerleri (SKB<140 mmHg ve DKB<90 mmHg) incelendiğinde %61 oranında kan basıncı regülasyonunun sağlandığı görülmüştür. VKİ>30 olan hastaların oranı ise %59 olarak tespit edilmiştir.

Tartışma: Bizim bu çalışmada bulduğumuz en önemli sonuç; diyabet ve eşlik eden hastalıklarda tedavinin yüksek oranlarda yetersiz kalmış olmasıdır. Ayrıca aspirin kullanması gereken hastaların büyük bir kısmının aspirin kullanmadığı, aspirin kullanmasına gerek olmayan hastaların da gereksiz aspirin kullandığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte lipid düşürücü ilaç kullanımının düşük olduğu ve hastaların büyük bir kısmının kendi isteği ile ilacı bıraktığı tespit edilmiştir. Çalışmamız retrospektif, kesitsel, gözlemsel ve tek merkezli bir çalışma olup; çok merkezli ve toplum tabanlı çalışmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

Objectives: : Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease characterized by elevated plasma glucose levels of fasting and / or satiety. The prevalence of diabetes in the world is dramatically increasing. Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality in diabetic patients. For the prevention of cardiovascular complications in diabetic patients, In addition to blood sugar regulation, it is important to consider comorbid diseases such as diabetes mellitus, hypertension, obesity, and treatment targets

Material and Method: In this study, 292 patient with type 2 DM, who applied to İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Internal Medicine and Endocrinology outpatient polyclinic during September and December 2007, were included. We investigated cardiovascular risk factors and calculated a 10-year cardiovascular risk. Additionally according to current guidelines, we have examined the treatment efficacy of patients in terms of diabetes, hypertension, hyperlipidemia.

Results: In the total patient population, 51.3% of the high-risk group were found to have ASCVD. The proportion of patients who do not receive anti-agregan treatment is 75%, despite being in the high-risk group. 15% of low-risk patients are seen to use unnecessary antiagregan drugs. Target HbA1c levels (HbA1c <7%) were found to be 33%. The rate of reaching the target values of LDL cholesterol in our study was 25% for females and 36% for males. Cholesterol drug utilization rate was found to be 31.5%. Also, when people who do not use lipid-lowering drugs were searched, it was found that 46% of the patients left the treatment voluntarily. When our target blood pressure values (SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg) were examined, it was seen that blood pressure regulation was achieved by 61%. The proportion of patients with a BMI> 30 was found to be 59%.

Conclusion: The most important result we find in this study is; diabetes and co-morbidities are inadequate at high rates. It has also been found that a large proportion of patients who need to use aspirin do not use aspirin, and patients who do not need aspirin use unnecessary aspirin. However, it has been found that the use of lipid-lowering medication is low and that a large proportion of patients have left the drug on their own.

Our study was a retrospective, cross-sectional, observational, and single-center study; there is a need for multi-centered and community-based work.

KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı, 2010-2020.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013.
<http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care 25: 1551-1556, 2002.48
4. The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey 2010
5. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. J Diabetes Complications. 2000;14(2):108-115.
6. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(18):2231-2239.
7. World Health Organization. The top ten causes of death
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>
8. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
9. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS GROUP Kidney Int. 2003;63(1):225
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -Diabetes Care 2009;32(Suppl 1): 13-61
11. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study.

12. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
13. Özata M, Yöner A; Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 2006 İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.
14. Aleksanyan V, Abaoğlu C; Teşhiste Temel Bilgi 1982
15. Pickup J and William G. *Textbook of Diabetes*. 2nd ed. Vol-1. London: Blackwell science; 1997: 3-10.
16. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 7 ; 1996 : 497-499
17. Yılmaz M. T: Editörden Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1 : 3 1997
- 18.. Von Mering J and Minowski O. Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. *Arch Exper Path Pharmacol Leipzig*, 1890; 26: 371-87.
19. Pickup JC and William G. The history of diabetes mellitus. In *Textbook of diabetes*. 4rd edn. Vol-1, 2006, Blackwell Science Limited, Oxford, London.
20. Harold E, Lebovitz, MD: Therapy for diabetes mellitus and related disorders. ADA. 2004
21. Blösch, J. Vorkommen, Vererbung, Konstitution. *Diabetes mellitus*, edited by R. Boller, Urban & Schwarzenberg, Wien, 1950; 180-185.
22. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 4th Edition, Brussels, 2009.
23. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması, Ankara, 2004. http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf
24. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*, 2016.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
26. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334.

27. Nathan DM, Kuenen j, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes care* 2008; 31:1473-85.
28. DCCT research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1993;977.
29. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulfonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837–853, 1998.
30. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
31. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673.
32. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Weng J Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-2602
33. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-194.
34. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Stern MP Diabetes*.1995;44(12):1386-1391.
35. Burant CF (ed.) *Medical management of Type 2 Diabetes*. 5th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004.
36. Thorens B. A toggle for type 2 diabetes. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1636-1638.
37. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD *Cell*. 2005;123(7):1307.

38. ADA 2008 guideline. *Diabetes Care* January 2008; 31:S55-S60.
39. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46(6):1025.
40. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes*. 1997;46(8):1341.
41. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664.
42. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(11):1725.
43. Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, Binder C. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(4):609.
44. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*. 1992;35(4):297.
45. Mäkimattila S, Fineman MS, Yki-Järvinen H. Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2822.
46. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3629.
47. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990;363.
48. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med*. 1996;125(3):221.
49. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose

tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med.* 1995;333(6):348
61. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *JP Am J Epidemiol.* 2010;171(6):645.
62. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, Caro JF J. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *Clin Invest.* 1992;89(2):701.
63. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420(6913):333.
64. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793
65. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179.
66. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Wolfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD, Anderson JL. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):396.
67. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1261.
68. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4542.

69. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179.
70. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286(16):1945.
71. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial *JAMA*. 2002;288(23):2981.
72. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Collaborative Research Group *Am J Cardiol*. 2005;95(1):29.
73. Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A, Fischer HD, Juurlink DN, Gill SS, Herrmann N, Hux JE, Anderson GM, Rochon PA. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1282.
74. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975.
75. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. Henderson DC *J Clin Psychiatry*. 2001;62 :23-39.
76. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596.
77. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas Edition, Brussels, IDF Publ.,2006
78. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. *Diabetologia*. 1991;34:891-898.
79. Pan X-R, Li G-W, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects

of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-544.

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

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

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

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

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

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

86. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials*. 1998;19(2):217-231.

87. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to

lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-161.

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

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

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

91. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):917

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

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

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

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

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

97. Harrower, A.D., 2000. Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Drug Saf.* 22, 313-320
98. Rendell, M., 2004. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 64, 1339-1358
99. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994; 11: 223-41
100. 93. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2016; 7:72.
101. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379.
102. Bailey C.J., Turner, R.C., 1996. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334, 574-579.
103. Krentz A.J., Bailey C.J., 2005. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 65, 385-411.
104. Lebovitz H.E., 2005. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in Type 2 diabetes, in Joslin's Diabetes Mellitus, Vol 41, Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ eds, Lipincott Williams & Wilkins, Boston, pp. 687-710
105. Masharani U., German M.S., 2007. Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus, in Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Vol 18, Gardner DG, Shoback D eds, McGraw-Hill Company, USA, pp. 661-747.
106. Mizuno C.S , Chittiboyina, A.G., Kurtz, T.W., Pershadsingh, H.A., Avery, M.A., 2008. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med. Chem.* 15, 61-74.
107. Basu A., Jensen M.D., McCann F., Mukhopadhyay D., Joyner M.J., Rizza R.A, 2006. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 29, 510-514

108. Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Kitabchi A.E., 2011. Management of type 2 diabetes: Evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 60, 1-23.
109. Çolak R. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde İnkretinler: Review. Ondokuz Mayıs Üni. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29(1):30-38.
110. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2000;17(10):713–719.
111. Amori RE, Lau J, Pittas AG 2007 Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298:194–206 .
112. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care*. 2004;27:17-20.
113. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharma-codynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analogue glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142-8.
114. Jennifer A, Mayfield M.D, Russel D, White M. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function. *Am Fam Physician*.2004;70(3):489-500.
115. Holleman F, Hoekstra JB. Insulin lispro *N Engl J Med* 2003;349:1487
116. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67
117. Humalog [package insert]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Co.2002. Accessed online April 9, 2004
118. NovoLog [package insert]. Princeton, N.J: Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc., 2002. Accessed online April 9, 2004,

119. Yki-Jrvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkil M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
120. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1997;157:545-52.
121. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 361:2005–2016, 2003
122. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 98:2513–2519, 1998
123. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 29:1220–1226, 2006
124. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29:1478–1485, 2006
125. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685–696, 2004
- 126- Shaun R Miller, Benjamin Littenberg and Charles D MacLean. Prevalence of antiplatelet therapy in patients with diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2005;18(4):1-7
- 127- Persell SD, Baker DW: Aspirin use among adults with diabetes: recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med* 2004, 164(22):2492-2499

- 128- Yılmaz S, Çömlekçi A, Ünal B. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2013; 22(6): 17-22
- 129- Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000; 36-42.
- 130- Mahley RW, Pepin GM, Bersot TP, Palaoglu E, Özer K. Türk Kalp Çalışmasında Yeni Sonuçlar Plazma Lipidleri Ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Düzeyleri Düşüklüğünde Tedavi için Rehber Öneriler. Türk Kardiyoloji Derneği 2002; 30.
- 131- Onat A, Surdum A, Senocak M, Örnek E, Gözükara Y. Plasma Lipids And Their Interrelationship In Turkish Adults. J Epidemiol Community Health 1992; 46: 470-476.
- 132- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of Lipid Metabolism. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth Edition, Elsevier Science (USA) 2003; 1642-1706.
- 133- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, And Treatment of High Blood Cholesterol (ATP III). JAMA 2001; 285:2486-2497.
- 134- Yiğiner O, Özmen N, Özçelik F, et al. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment in type 2 diabetics and secondary prevention patients: the role of education and knowledge. Arch Turk Soc Cardiol, 2010; 38(8): 544-50.
- 135- Keskin A. Status of Reaching LDL Goals In Diabetic Patients And Frequency Of Statin Treatment Compliance. Ankara Medical Journal 2012; 12(3):122-123.
- 136- Dincer G, Dincer Z, Alsancak A, Alsancak Y, Gümüş E, Oğuz Tekin. Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili? Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2016;20(1):23-28
- 137- Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. Ann Intern Med 2002; 136: 565.
- 138- Özkan Y, Çolak R, Koca SS, Dağ S, Kan EK, Sırma N. Diyabet ve hiperlipidemi: tedavide ne kadar başarılıyız? Fırat University journal of Health Sciences (Medicine). 2008; 22(2): 97-100.
- 139- Nural N et al. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):297-306

- 140- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European Heart Journal* 2011 ;32:2143-2152.
- 141- <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>
- 142- Günaydın E, Güzel A, Tengilimoğlu D. Sosyal pazarlama kapsamında dumanlız hava sahası: örnek bir uygulama. *Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2013;15(2):1-26
- 143- İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K ve IDMPS Türkiye Çalışma grubu; Türkiye’de Uluslararası Diyabet Tedavi Pratiği Gözlem Çalışması. Türkiye verileri, 2006
- 144- Satman I, Imamoglu S, Yılmaz C and ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pr* 2012; 98 (1): 75-82.
- 145- Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:50.
- 146- Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006;82:280-4.
- 147- Dong-Hwa Lee , Kyong Yeun Jung , Kyeong Seon Park , Kyoung Min Kim, Jae Hoon Moon , Soo Lim, Hak Chul Jang, Sung Hee Choi. *Endocrinol Metab* 2015;30:514-521
- 148- Johnn A F Antonio MG Dyslipidemia and other risk faktor for coronary artery disease. *E Braun wald Heart disease: A tex book of cardiovascular medicine*. Philadelphia, W,B Saunders Comp 1997 p.1126–1155
- 149- David L. Rainwater, Jean W. Mac Cluer, Michael P. Stern, John L. Vandeberg, Steven M. Haffner. Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas. Effects of NIDDM on lipoprotein (a) concentration and apoprotein (a) size. *Diabetes*, 1994;43: 942–946.
- 150- Seyoum B, Abdulkadir J, Berhanu P, et al. Analysis of serum lipids and lipoproteins in Ethiopian diabetic patients. *Ethiop Med J* 2003; 41 (1): 1–8.

151- İpek S. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008; 15 (1): 29-33

152-Ahmad T, Ulhaq I, Mawani M, Islam N. Microalbuminuria in Type-2 Diabetes Mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications. Pak J Med Sci. 2017;33(3):519-523

153- Agrawal RP, Ola V, Bishnoi P, Gothwal S, Sirohi P, Agrawal R. Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. 2014 Jun;62(6):504-8.

154-A. Y. T. Wu . N. C. T. Kong . F. A. de Leon . C. Y. Pan . T. Y. Tai . V. T. F. Yeung . S. J. Yoo . A. Rouillon . M. R. Weir . for the MAPS Investigators. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. Diabetologia (2005) 48: 17–26.

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