

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KOORDİNATÖR ŞEF: DOÇ. DR. NECATİ YENİCE  
TEZ DANIŞMANI:  
1. DAHİLİYE ŞEF YARDIMCISI DR. ALİ ÇETİN ÖLEK

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA  
DİABETES MELLİTUS BAŞLANGIÇ YAŞININ  
KOMPLİKASYON GELİŞME  
SÜRESİNE ETKİSİ**

**DR. EBRU ONUKER BAŞARAN**  
Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi

**İstanbul,2008**

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KOORDİNATÖR ŞEF: DOÇ. DR. NECATİ YENİCE  
TEZ DANIŞMANI:  
1. DAHİLİYE ŞEF YARDIMCISI DR. ALİ ÇETİN ÖLEK

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA  
DİABETES MELLİTUS BAŞLANGIÇ YAŞININ  
KOMPLİKASYON GELİŞME  
SÜRESİNE ETKİSİ**

**DR. EBRU ONUKER BAŞARAN**  
**Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi**

**İstanbul,2008**

## TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emekleri geçen ,bilgi yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocalarım;

S.B.Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi:

Aile Hekimliği Koordinatörü Doç.Dr.Necati YENİCE'ye,

1.İç Hastalıkları Kliniği eski Şefi Uz.Dr.Metin ACAR'a,

1.İç Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı Uz.Dr.Ali Çetin ÖLEK'e,

1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op.Dr.Yücel ŞENGÜN'e,

3.Genel Cerrahi Kliniği Şefi Op.Dr.Kazım SARI'ya,

Çocuk Hastalıkları Kliniği Şefi Prof.Dr.Asiye NUHOĞLU'na,

S.B.Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi :

Psikiyatri Kliniği Şefi Doç.Dr.Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tez Danışmanım 1.İç Hastalıkları Kliniği Uz.Dr.Mustafa TEMİZEL'e ,çalıştığım ve bilgisinden faydalandığım diğer tüm branş uzmanlarıma,asistan arkadaşlarıma, Bizimle birlikte her tür zor şartta çalışan hemşire arkadaşlarıma ve sağlık personelimize,

Ve eğitim hayatım boyunca desteğim olan annem Neriman ONUKER'e ,

Eşim ve meslekdaşım Genel Cerrahi Uzmanı Op. Dr.Can BAŞARAN'a

teşekkürü borç bilirim.

Dr.Ebru ONUKER BAŞARAN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
Tarihçesi .....	6
DM Tanım,sınıflama.....	6
Epidemiyolojisi.....	11
Etyopatogenez.....	17
Komplikasyonları.....	18
Tedavisi.....	31
<b>3.MATERYAL VE METOD</b>	<b>38</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>39</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>49</b>
<b>6.ÖZET</b>	<b>54</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>

## KISALTMALAR

**DM:** Diabetes Mellitus

**DN,dn:** Diyabetik nefropati

**DR,dr:** Diyabetik retinopati

**DNÖR,dnör:** Diyabetik nöropati

**GDB:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**UAE:** Üriner Albümin Ekskresyonu

**ACE-İ:** Anjiotensin konverting enzim inhibitörü

**PG:** Plazma glukoza

**IIT:** İntensif insülin tedavisi

**DCCT:** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group

**UKPDS:** UK Prospective Diabetes Study

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progressif bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Bu etkileme tıbbi olmanın yanında sosyal ve ekonomik açılarından da önemlidir.

Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışması (TURDEP)'in sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 DM prevalansı %7.2 bulunmuştur. Ülkemizde tip 1 DM insidansı ile ilgili ulusal ölçekte yayınlanmış bir çalışma bulunmamasına rağmen, 1994 yılında yapılan Türkiye'de çocukluk çağı tip 1 DM insidansının nispeten düşük olduğu (2,8/100000/yıl) saptanmıştır.

Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır. Günümüzde genel popülasyondaki %0.5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıktır. Dünyada her yıl en az 60 bin çocukta tip 1 DM teşhis edilmektedir. Son 2 dekada, tip 1 diyabetin, eskiden düşünüldüğü gibi akut olarak gelişmediği, yıllarca süren preklinik dönemin ardından ortaya çıktığı gösterilmiştir. Etyopatogenezi ile ilgili çalışmalarda, otoimmün olayların çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetin büyük bir bölümü otoimmün tipte, geri kalanı ise idiyopatik tiptedir. Toplumumuzun ortalama %2'sinin diyabetli olması dolayısıyla yurdumuzda 750 bin, dünyada 60 milyon diyabetli bulunması olayın sadece bir hastalık değil, sosyal ve ekonomik bir afet olarak da tanımlanmasına neden olur.(1)

Tip 1 ve tip 2 diyabetin makrovasküler komplikasyonları: koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı olarak sınıflandırılırken; mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropatidir.

Biz çalışmamızda tip 1 diyabet başlangıç yaşının mikrovasküler komplikasyon gelişme süresine etkisini araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **DİABETES MELLİTUS' UN TARİHÇESİ**

Bilinen en eski hastalıklardan olan Diabetes Mellitus, 20.yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olup 21.yüzyıldada sorun olmaya adaydır.

İlk olarak Kapadokyalı Arateus ,çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçıya benzeterek hastalığa “diabetes”adını vermiş ve klinik bulgular ile tanı koymuşken,7. yüzyılda Mısırlı,Hintli ve Çinlilerce idrarın şekerli olduğu tadılmış ve “Lemadhumeha” ballı idrar tanımlaması yapılmıştır.11. yüzyılda İbn-i Sina,kaynatılan idrardaki tortuda bal tadını belirlemiştir.Daha sonraları laboratuar yöntemleri önem kazanmıştır.16. yüzyılda “Thomas Willis” idrarda şeker tayinini yapmış ve 19.yüzyılda fizyolog “Claude Bernard “ kan şekeri ölçümü gerçekleştirmiştir.

1800`lü yıllarda “fehling” idrarda glukozu kantitatif olarak tayin metodunu geliştirmiş ve aseton tayini yapılmaya başlanmıştır.1900`lü yıllarda ise hastalığın etyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir.İnsülin 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi`nde cerrah Frederick G Banting,öğrenci asistanı Charles H Best ,biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod `un ortak çalışması ile bulundu.1926 yılında Frank bugünkü oral antidiabetiklerin atası Synthalini buldu.1942de Laubatie,r,sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girdi.1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulundu.

1973de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişlerdir,bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisi ile yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir.

### **DİABETES MELLİTUS' UN TANIMI, TANISI VE SINIFLAMASI**

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.

Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir.

Özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet bu belirtileri göstermeyebilir, böyle durumlarda tanı kan ve idrar testine göre konur. İnsüline bağımlı olan diyabet ise klasik belirtiler ile hemen tanınır.

### **TANI KRİTERLERİ :**

- 
1. Diyabet semptomları ve  $\geq 200$  mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:  
Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen;  
Plazma glisemi değeri  
Poliüri  
Polidipsi  
Açıklanamayan kilo kaybı
  2. Açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl : en az 8 saatlik tam açlık sonrası
  3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi  $> 200$  mg/dl
- 

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre Diabetes Mellitus' un en basit tanısı açlık glisemisini venöz plazmada en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/ dl nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir.

Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/ dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet aranmalıdır.

### **OGTT Endikasyonları :**

Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üstünde kan glikoz düzeylerinin bulunması

1. Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile

2. Obezite ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireyler
3. Ailesinde MODY tipi diyabetik bulunan bireyler
4. İri bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Operasyon, stres , travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi yada glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra
7. Sendrom X düşünülen vakalarda
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler(2)

### **OGTT hazırlığı (1):**

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 150 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) infeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklüs önce ilaç kesilmelidir.

### **OGTT yapılması (3):**

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. O. dakikada ilk kan örnekleri alınır.
2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz hastaya içirilir.
3. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)' nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90.,120. dk) kan örneği alınmasında fayda vardır. Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır.
4. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır.

### WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu :

Kan Glikoz düzeyi (venöz plazma mg/dl)	NGT (normal glikoz toleransı)	IGT (bozulmuş glikoz toleransı)	DM (diabetik)
Açlık	<110	<140	≥140
120 dk	<140	140-199	≥200

Açlık kan şekeri tek başına tanı kriteri sağlıyorsa OGTT' ye gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif varsa ve glisemi tanı sınırlarını zorluyorsa OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glikoz tolerans tanısı için de OGTT' ye gerek vardır. ADA açlık plazma glikoz düzeyinde bir değişiklik yaparak > 140 mg/dl yerine > 126 mg/dl lik glisemi düzeyini kabul etmiş ve 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değer için bozulmuş açlık glikozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir.

Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması ve 75 gr oral glukoz ile yapılan ogtt'de 2. saat ölçümünün 140-199 mg/dl bulunması normalden yüksek fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır. Bu kategorinin önemi gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasıdır. Diyabetten korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri prediyabetik hastaların diyabete ilerlemesini önler veya geciktirir.(1)

Diyabet tanısı için ADA (Amerikan Diyabet Birliği) Haziran 97' deki toplantısında 140 mg/dl' lik açlık kan şekeri değerini 126 mg/dl' ye çekmiştir. Tanının bu yönde konulması uygundur. Tokluk plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması tanı için yeterlidir.

Gestasyonel diyabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gr glikoz içirilerek tarama testi yapılır. Test öncesi herhangi bir hazırlığa gerek yoktur. Bir saat sonraki kan şekeri düzeyi 140 mg/dl veya üstünde ise 100 gr glikozla test yinelenir. 100 gr veya 75 gr glikoz ile yapılan testte aşağıdaki tablolardaki değerlerden ikisinin birarada bulunması gestasyonel diyabet tanısını koydurur.

**Gebelerde 100 gr glikoz ile OGGT yorumu (4):**

Kan glikoz düzeyleri (mg/dl)	
Açlık	>95
60. dk	>180
120.dk	>155
180. dk	>140

**Gebelerde 75 gr glikoz ile OGGT yorumu (4):**

Kan glikoz düzeyleri (mg/dl)	
Açlık	>95
60. dk	>180
120.dk	>155

# EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde bütün dünya Diabetes Mellitus pandemisi ile karşı karşıyadır.

2000 yılında dahi sebebi kesin belli olmayan bu hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Çeşitli ülke ve toplumlarda diabet epidemiyolojisi değişiklik göstermektedir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan ,sosyal ve ekonomik durumun değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Tip 1 DM ,çocukluk çağında ortaya çıkan kronik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Tüm dünyada her yıl 50.000 yeni vakaya Tip 1 DM tanısı konulmaktadır. Beyaz ırkta 20 yaş altındaki çocuk ve gençlerde yıllık Tip 1 DM insidansı binde 1-3 civarındadır. Tip 1 diyabetin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar her yıl artmakla birlikte ,dünya nüfusunun sadece %5`ine ait veriler bulunmaktadır. Pek çok çalışma kuzey yarım kürede ,özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika`da yapılmıştır. Hastalık bazı etnik gruplar dışında her kıtada, hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Bununla beraber Tip 1 DM insidansı ve riski toplumdan topluma büyük farklılıklar göstermektedir.(5,6,7)

Tüm diyabetik hastaların %5-10'unu tip 1 DM oluşturur. Prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %0.25-1 civarındadır. Her yıl yaklaşık yüzbin kişide 7-17 kişide tip 1 diyabet gelişmektedir. Başlangıç tanı yaşı 2. dekatta pik yapmaktadır. 6. ve 7. dekatta da küçük bir 2. pik vardır. insidans hızı Asya, Karayipler ve Latin Amerika` da oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, Portekiz, Sardinya gibi ülkelerde yüksektir. (21.2-36.8/100.000) Genetik faktörler kadar çevresel faktörlerde etiyojide oldukça önemlidir(8).

## DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI(9-10)

1. **Tip 1 Diabetes Mellitus** (beta hücre yıkımı çoğunlukla mutlak insülin eksikliği):
  - a. immün nedenli
  - b. idiopatik
2. **Tip 2 Diabetes Mellitus:** Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci olsun yada olmasın insülin salınım kusurunun baskın olduğu tipe uzanan bir spektrum gösterir.

**3. Gestasyonel Diabetes Mellitus:** Bu hastalarda glukoz intoleransının başlangıcı veya ilk tanınması gebeliktedir.

Primer tedavi fetal makrosomiye önlemek için glisemik kontrolü sağlamaktır

#### **4. Diğer Spesifik Tipler:**

##### **A. Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler .**

- a.** Kromozom 20, Hepatik Nükleer Faktör (HNF)-4 Alfa (MODY 1)
- b.** Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
- c.** Kromozom 12, HNF-1 13 (MODY 3)
- d.** insülin Promotor Faktör - 1 (MODY 4)
- e.** Neuro Di / BETA 2 (MODY 6)
- f.** Mitokondrial DNA
- g.** Mutant insülinler
- h.** Hiperproinsülinemi
- i.** Diğerleri

##### **B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler**

- a.** Tip A insülin Direnci
- b.** Leprehaunizm
- c.** Rabson-Mendenhall Sendromu
- d.** Lipoatrofik diyabet
- e.** Diğerleri

##### **C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**

- a.** Pankraetit
- b.** Travma / Pankreatektomi
- c.** Neoplazi
- d.** Kistik Fibrozis
- e.** Hemokromatozis
- f.** Fibrokalkülöz Pankreatopati
- g.** Diğerleri

##### **D. Endokrinopatiler**

- a.** Akromegali
- b.** Cushing Sendromu
- c.** Glucagonoma

- d. Hipertiroidizm**
- e. Somatostatinoma**
- f. Aldesteronoma**

#### **E. İlaça ve Diğer Kimyasallara Bağlı**

- a. Vakar**
- b. Pentamidin**
- c. Nikotinik Asit**
- d. Glukokortikoidler**
- e. Tiroid hormonu**
- f. Diazoksid**
- g. Beta adrenerjik agonistler**
- h. Tiazidler**
- ı. Dilantin**
- i. Alfa interferon**
- j. Protease inhibitörleri (indinavir, Saquinavir, Ritanavir, Nelfinavir)**
- k. Atipik antipsikotikler (Klozapine, Alanzapine, Quetiopine, Risperidon)**
- l. Diğerleri**

#### **F. Enfeksiyonlar**

- a. Konjenital Rubella**
- b. Sitomegalovirüs**
- c. Diğerleri**

#### **G. İmmun Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları**

- a. Stiff-Man Sendromu**
- b. Anti insülin antikoları**
- c. Diğerleri**

#### **H. Bazen Diyabetle ilişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar**

- a. Down Sendromu**
- b. Klinefelter Sendromu**
- c. Wolfram Sendromu**
- d. Friedrich Ataksisi**
- e. Huntington Ataksisi**
- f. Laurence-Moon-Biedl sendromu**

- g.** Myotonik Distrofi
- h.** Porfiri
- i.** Prader Willi Sendromu
- j.** Diğerleri

## **5. Prediyabet**

Bu bireylerde ya açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları normalin üzerindedir. Ancak diyabet için tamsal değildir. (Açlık kan şekeri 100-125, OGTT: 2. saat 140-199) Bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır.

## TIP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır. Günümüzde genel popülasyondaki %0.5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıktır. Dünyada her yıl en az 60 bin çocukta tip 1 DM teşhis edilmektedir. Etiyopatogenezi ile ilgili çalışmalarda ,otoimmün olayların çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetin büyük bir bölümü otoimmün tipte ,geri kalanı ise idiyopatik tiptedir.(1)

Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır. Heterojen, multigenik, penetransı düşük ve seks farklılığı eğilimi olan poligenik bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici çevresel faktörlerin etkisi ile beta hücrelerine yönelik immün olaylar başlamakta ve sekonder ,tersiyer immün yanıtlar hücre ve humoral otoimmünite ile adacık hücre immünopatolojisi ,insülitis gelişmesi sonunda beta hücrelerinde progressif yıkım ve hasar olmaktadır. Primer beta hücre defekti ve insülin eksikliği, hiperglisemi, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit denge bozuklukları ve ketoasidozun oluşumuna neden olmaktadır.

Önceleri, normal beta hücrelerinin sekrete ettiği insülin ile karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları idame ettirilmektedir. Bu nedenle beta hücrelerinin önemli derecede hasarlanışına kadar geçirilen dönem asemptomatiktir. Ancak beta hücre hasarının normal plazma glukoz konsantrasyonunun devamını sağlayamadığı evrede kontrolsüz diyabetik koşul oluşmaktadır.

Tip 1 DM `luların çoğu immün etyolojilidir. Otoimmün tip 1 DM da pankreas beta hücrelerinde sellüler immün hasar sonucunda diyabet başlamaktadır. Ancak diğer bir grupta ise otoimmünite veya başka bilinen bir etyolojik neden yoktur ve bu tip idiyopatik tip 1 DM olarak tanımlanmaktadır. Tip 1 diyabetin otoimmün bir zemini olduğunu gösteren diğer bir belirteç de hastalığın hipotroidi, Graves hastalığı, pernisiyöz anemi ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesidir.

<b>Tip1Diyabetin genel özellikleri</b>	
<b>Özellik</b>	
Başlangıç yaşı	<30yaş
Obezite	Yok
Ketoasidoza eğilim ve tedavide mutlak insülin gereksinimi	var
Endojen insülin sekresyonu	Çok az-yok
İkizlerde görülme	<%50
Spesifik HLA-D antijenleri	var
Tanıda adacık hücre antikorları	var
Adacık patolojisi	İnsülitis Beta hücre kaybı
Kronik dejeneratif komplikasyon Retinopati-nefropati-AS KH-periferik Vasküler hastalık	Seyri sırasında var

Normal pankreasın önemli derecede insülin sekresyon rezervi vardır.Bu nedenle Tip 1 diyabet de otoimmün beta hücre hasarından önce aylar veya yıllar geçmektedir.Hastalığın doğal seyrinde 4 farklı evre görülmektedir.(1)

Preklinik evrede;beta hücre otoimmünitesi ve oral veya intravenöz stimulusa karşı akut ilk faz insülin yanıtının progressif olarak bozulduğu dönemdir ve 10 yıldan fazla sürebilmektedir.Bu dönemde glukoz dengesinde önemli etkilenme beklenmez,açlık plazma glukoz konsantrasyonu normal olup ,oral glukoz tolerans testine de normal yanıt alınmaktadır.Bu evrede dolaşımda antikor pozitifliği olmaktadır.Bunlar;ICA(Islet cell antibody),GAD(glutamik asit decarboxylase) ve IA2-IA2b(Islet tyrosine phosphates)antikorlarıdır.

Preklinik evreden, yıllar sonra 2.evre yani klinik diyabet başlamaktadır.Ardından geçici remisyonun olduğu 3.evre olmakta ve sonunda 4.evrede diyabet akut ve kronik komplikasyonları ile seyretmektedir.

## TIP 1 DİABETES MELLİTUSUN ETYOPATOGENEZİ

Etyopatogenez Tip 1 ve Tip 2 Diyabette tamamen farklıdır. Tip 1 DM'da başlıca otoimmün mekanizmalar rol oynarken, Tip 2 DM'da insülin rezistansı, obezite ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği etyolojik kriterleri dikkate alarak tip 1 DM'i iki alt gruba ayırmıştır.**Tip 1A** ;otoimmün diyabet,**Tip 1B**; otoimmünitenin olmadığı diğer ağır insülin yetersizliğinin olduğu formlardır.Tip 1A 'da otoantikörler >90%üzerinde pozitif,genetik olarak%30-50 DR3 VveDR4 ,%90 DR3veya DR4 ve <3%DQB1\*0602 taşırlar.Tip 1B' de otoantikörler yoktur,genetik özellikleri bilinmemektedir.(1)

Konjenital rubella tip 1A diyabet gelişimini ciddi boyutlarda arttırmaktadır.Konjenital enfeksiyonun nasıl diyabet gelişimini arttırdığı kesin bilinmemektedir.Moleküler benzerlik teorisi ile izah edilmeye çalışılmıştır.(1)

Virüslerden özellikle kabakulak,rubella,sitomegali virüs enfeksiyonları ve Ebstein-Barr virüsleri ile olan enfeksiyonlar,Retro virüs ,Reo Virüs tip 1,3 enfeksiyonları Tip 1A diyabetin başlamasında önemlidir.(1)

Tip 1 Diabetes Mellitusun, immünitete genetik olarak yönlendirilen bir değişimle beraber gittiği ve bunun da pankreasın beta hücrelerini harabiyete götürdüğü yaygın olarak kabul edilmektedir. Tip 1 Diabetes Mellitusun gelişmesi için otoimmün saldırı, bu saldırının otoimmün hücre yıkımı yapması için genetik temel gereklidir. Bu temel 6.kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan 2.sınıf MHC antijenlerini oluşturan genlerle düzenlenir. Bu antijenler DR, DQ loküslerinde olup; HLA doku tiplmesi yöntemi veya genomik DNA analizleri ile tayin edilirler. Böylece ailesi Tip 1 DM ile yüklü kişilerde Tip 1 DM gelişme şansı ölçülebilmektedir.

Tip 1 DM 'un en önemli klinik özelliği genelde genç insanlarda görülmesi ve ani başlangıç göstermesidir. Genelde ketoasidoz tablosu ile ilk başvuruyu yapan hasta, tabloyu görenleri Tip 1 diyabetin akut bir hastalık olduğu fikrine kaptırır.

Aslında olay birçok devrelerden geçen, genelde 5-10 yıl süren bir sürecin son görünümüdür. Diyabete yatkın genetik özellikleri olan bir şahıs, çeşitli dış etkenlerle (viruslar, fiziksel uyarılar, stres) karşılaştığında olay tetiklenmiş olabilir. Pankreas beta hücrelerine karşı immün saldırı başlar. Bu saldırının patolojik görünümü insülitis adını alır. Burada indüklenmiş T –lenfosit ve makrofajlar beta hücrelerine saldırı durumundadırlar.

Bu sırada hastada herhangi klinik bir bulgu yoktur. Artmış killer T, azalmış süpresor T lenfositleri ve nekrotik faktörler ve beta hücre yıkımı arttıkça insülin yetmezliği tablosu yani Tip 1 DM ortaya çıkar. Tip 1 DM'un immünopatogenezi 6 döneme ayrılır.

- 1.Genetik elverişlilik dönemi
- 2.Hazırlayıcı faktör evresi(tetikleme)
- 3.Hümmoral ve hücresele otoaktivite evresi
- 4.İnsülin salgı bozukluğu evresi
- 5.Kimyasal diyabet dönemi
- 6.Klinik diyabet dönemi (11-12)

## **DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI**

Diabetes Mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

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

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

- 1) Makrovasküler komplikasyonlar:
  - Kardiyovasküler hastalıklar
  - Serebrovasküler hastalıklar
  - Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

## **DİABETES MELLİTUS'UN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI**

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

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir(13-14).

### **DİYABETİK NEFROPATİ**

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3' ini diyabetikler oluşturur. Bu gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diabetik nefropati olduğu anlamına gelir. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların %30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin %5-15'inde diyabetik nefropati gelişir(15).

Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diabete özgü histopatolojik lezyondur.

Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel- Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen'in tanımladığı beş evreden geçer.

**Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi:** Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: GFR> 135ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ile GFR %20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir.

Böbreklerin (böbrekler %20 oranında büyür) hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda (BM) hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler(13-5-16).

**Evre 2: Sessiz dönem:** Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin üriner albümin (UAE) ekskresyonu devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir(16).

**Evre 3: Başlangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbüminürik evre):** Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbüminürik düzeyde, yani 30-300mg/24saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir. Hastanın mikroalbüminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır.

Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0,8gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir(16-17).

**Evre 4: Klinik (Aşık) diyabetik nefropati dönemi:** Klasik olarak persistan proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk' dır. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır(18).

**Evre 5: Son dönem böbrek yetersizliği:** Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı;retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koronovasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk' nin altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır(3).

## Diyabetik Nefropatili Hastanın Klinik Değerlendirilmesi:

Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diyabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilir.

**Mikroalbuminüri:** Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1,5-20 µg/dk (ortalama 6,5 µg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrala atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı geceki idrardan %25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenlerle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar.

### İdrarla albümin atılımındaki değişiklikler:

	24 saatlik örnek	Kısa süreli örnek	Spot örnek
<b>Normal</b>	<30 mg	<20 µg/dk	<30 µg/mg kreatin
<b>Mikroalbuminüri</b>	30-300 mg	20-200 µg/dk	30-300 µg/mg kreatin
<b>Klinik albuminüri</b>	>300 mg	>200 µg/dk	>300 µg/mg kreatin

Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbuminürinin araştırılması, diyabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır. Albuminüri ile böbrek fonksiyonlarının kaybı arasındaki ilişki tabloda gösterilmiştir.

### Diyabetik nefropatide albuminüri ve GFR' de azalma hızı:

GFR de azalma hızı (ml/dk-yıllık)		
	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
<b>Normoalbuminüri</b>	1,2-3,6	0,96
<b>Mikroalbuminüri</b>	1,2-3,6	2,4
<b>Aşık Nefropati</b>	9,6-12	5,4-7,2

### Microalbuminürinin Önemi(19)

<b>Tahmin Göstergesi Olduğu Durumlar:</b>
Nefropati gelişimi Kardiovasküler hastalık gelişimi
<b>Bağlantılı olduğu durumlar:</b>
Diyabetik mikrovasküler komplikasyon Glomerüllerde yapısal hasar ve tahribat Sol ventrikül hipertrofisi ve işlev bozukluğu Endotel işlev bozukluğu CRP yükselmesi Anormal lipid profili Hipertansiyon ve kan basıncının gece düşmemesi İnsülin direnci Koagülasyon/fibrinolitik profil anormalliği PAI-1 yükselmesi Tuza duyarlılık Santral obezite Sigara içme

### **Microalbüminürinin Değerlendirilmesi**

Erken tanı esastır. ilk başvuruda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve her yıl tekrarlanmalıdır. Mikroalbüminüri taramasında "dipstick" metodu veya albümin/kreatinin oranı tercih edilir. Tam idrar tahlili, serum üre ve kreatinini,24 saatlik idrarda mikroalbüminüri, proteinüri ve kreatinin klirensi istenmelidir. Eğer idrarda enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisinden sonra proteinüri değerlendirilmelidir. 24 saatlik idrarda 30 mg' in üzerinde albümin tespiti farmakolojik müdahaleyi gerektirir. Mikroalbüminürisi ve arteriel hipertansiyonu olmayan hastalarda senelik takip gerekir. Şüpheli pozitif hastalarda egzersiz ateş, enfeksiyon, kontrolsüz diyabet ve arteriel hipertansiyon gibi faktörler albümin atılımını etkileyebileceğinden ayrı zamanlarda bakılmış 3 ayrı ölçümün ortalaması alınabilir.

Hastalara doktor tarafından hipertansiyon ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi vurgulamak ve glisemi kontrolünün önemini belirtmek gerekir. Hastaları kendi kendine tansiyonlarını ölçmeye ve kan glikoz seviyelerine bakmaya teşvik etmek gerekir.

Aynı üriner sistemle ilgili şikayetlerin bildirimi ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmaya özen göstermelidir.

Diyabetik nefropati tedavisinde ilk yapılacak iş iyi bir kan şekeri regülasyonudur. Kötü glisemi kontrolü ile nefropatinin sıklığı ve şiddeti arasında doğru ilişki olduğu ve sıkı kontrol ile nefropatinin başlamasının geciktirildiği ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. DCCT, UKPDS, Stockholm Girişim çalışması ve Kumamoto çalışmalarının sonuçları açısından ADA tarafından saptanmış "Diyabetli Hastalarda Tedavi Standartları" çerçevesinde tüm diyabetli hastalar için belirlenen glisemi kontrol önerilerine uyulması gerekir.

Hipertansif diyabetiklerde ilaç dışı tedavi (tuz kısıtlaması, egzersiz, ideal vücut ağırlığına inme ve sigarayı bırakma gibi) öncelik taşır. Kişiye özgü ilaç tedavisi yapılmalıdır. İlaçlar yan etkileri ve böbrek üzerine koruyucu etkileri göz önüne alınarak seçilmelidir. Diüretik verilmesi pek önerilmez, çünkü diüretikler diyabetik hastalarda lipid dengesini bozarlar ve insülin direnci oluştururlar. Diyabetik hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaç grubudur. Bu ilaçların diyabetik nefropatiyi durdurduğu, yavaşlattığı, mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir.(20) Mikroalbuminüriyi azalttıkları ve böbreği korudukları için normotansif diyabetik nefropatilerde de kan basıncı takibi ile verilebilirler. Ancak tip IV renal tübüler asidozda, bilateral renal arter darlığında, son dönem böbrek yetersizliğinde ve hiperpotasemi yaratan durumlarda kullanılması sakıncalıdır. ACE inhibitörleri tedavisine başladıktan bir hafta sonra kan kreatinin ve potasyum değerlerinin görülmesi gerekmektedir. Diyabetik hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, AT1 antagonistleri, alfa blokerler ve beta blokerler de kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diyabetli hastalarda proteinüriyi azalttıkları gösterilmiştir. Selektif olmayan beta blokerler, hipoglisemi belirtilerini maskeler ve şiddetini artırır, trigliserid düzeylerinde artış ve HDL düzeyinde düşüş (% 10-20) oluşturabilirler.

Aşkar diyabetik nefropatisi olan olgularda diyetdeki protein kısıtlanmasının böbrek yetersizliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Makroalbuminüri olan hastalarda tavsiye edilen miktar 0,8 gr/kg/gündür. Hipertansif veya ödemli nefropatili hastalarda diyetdeki sodyumun kısıtlanması gerekir. Sodyum alımı günde 2 gr' i geçmemelidir. Ayrıca lipid düşürücü tedavilerin de böbrek koruyucu etkileri bildirilmiştir.

# DİYABETİK RETİNOPATI

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

## **Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır:**

### 1. Non-proliferatif retinopati:

#### a) Background retinopati:

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

#### b) Preproliferatif retinopati:

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

### 2. Proliferatif retinopati:

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

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3,4,6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir(4-21).Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir.Diyabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grup toplanabilir.

**Klinik seyir:**

**Non proliferatif retinopati:** Prevelansı yaşla ve hastalığın süresine paralel olarak artmaktadır .Tip1diyabetlilerde yapılmış bir çalışmada ortalama yaşı 17.6+/- 4 yıl ve diyabet süresi 8.5+/- 4 yıl olanların %47`sinde retina değişiklikleri saptanmıştır.Diyabet süresi 18 yılı tamamlayan her hastada,retinada başlangıç yapısal anormallikler saptanır.Nonproliferatif retinopatide damarlarda gözlenen dilatasyon ,konstriksiyon ve büküntüler ,mikroanevrizmalar,nokta şeklinde ,benekli veya sert eksudalar,hiperpermeabl kapillerlerden protein ve lipid kaçığına bağlıdır, makulada oluşur.(1)  
Atılmış pamuk tarzında eksudalar mikroinfarktlara ait olup ,ani ortaya çıkışları retinopatinin süratle ilerleyici olduğunu gösterir.(1)

**Proliferatif retinopati:**Diyabet oftalmopatisinin en ağır komplikasyonudur.Tip1 DM hastaların 15.yılında başladığı,20-25.yılında %25`inde rastlandığı rapor edilmektedir.Burada başlangıç patoloji yeni damar teşekkülüdür.Yeni damarlar optik diskten veya periferik damarlardan başlar.Kolaylıkla rüptür olur ve vitreo retinal mesafeye kanarlar.Yeni damarlara eşlik eden fibroblast ve glial elementler ,kollajen açığı çıkarırlar ve retinanın iç yüzeyine çeşitli bölgelere ve optik sinir başına tutunurlar.Sonuçta retina dekolmanı ve retina yırtıkları olur,vitreus sıvısı sızar.Vitreus kanamalarıda kontraksiyona ve çekilmelere sebep olarak retina dekolmanı oluşturur.

Nonproliferatif retinopatili hastaların %8-10' u 10 sene içinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin ile tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyenlere oranla daha sık görülür.

Diyabetik olmayan kişilerde glikoz normal yolla metabolize olarak laktat ve pirüvata dönüşür. Diyabetik kişilerde ise hiperglisemi halinde aldoz redüktaz enzim aktivitesi artar ve glikoz sorbitole okside olur. Sorbitol de daha sonra fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol ve daha az oranda da fruktoz birikir. Bu olayın yanısıra hücre içi myoinositol eksikliği ve Na-KATP az aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini artırır.Sonuç olarak diyabetli kişide hücre içi sorbitol birikir, bunun sonucu olarak hücre içi myoinositol azalır. Myoinositol azaldığı için de Na-K-ATP az aktivitesi azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir(22-23-24).

İleri sürülen diğer bir teoride de diyabetiklerde proteinlerin non-enzimatik yollarla glikolize olduğu göz önüne alınmaktadır.Bu glikolize proteinler doku ve damar duvarlarında birikirler ve geri dönüşümsüz glikozillenme son ürünlerini oluştururlar. Bunlarda diğer yapı proteinleriyle etkileşerek enzimatik aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar.

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

**Diyabetik retinopatinin tetkiki için şu metodlar kullanılır:**

Direkt veya indirekt oftalmoskopi

Retina fotoğrafı

Fluorescein fundus anjiyografisi (FF A)

Biyomikroskopi

**Diyabetik retinopatinin tedavisi:**

Öncelikle iyi bir kan glikoz regülasyonu sağlanmalıdır. Yılda en az 1 kez göz kontrolünden geçmelidir. Proliferatif retinopatide ve maküla ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyonudur. Aspirin ya da aldoz redüktaz inhibitörlerinin yararı gösterilmemiştir. Görme kaybını önlemek için gerekli durumlarda cerrahi tedaviye (örneğin vitrektomi) başvurulur.

## **DIYABETİK NÖROPATİ**

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında DM seyirinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Bulgular hem periferik, hem de otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkar. Nöropati diyabetin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken diyabet yaşının artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazılarında kötü kontrole karşın daha geç görülmesi yada görülmemesi genetik katkıyı telkin etmektedir(4).

### **Diyabetik nöropatinin patogenezi**

Diyabetik nöropati klinik olarak simetrik, duyuşal ve otonom nöropati şeklindedir. Sinir biyopsilerinde akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu, demiyelinizasyonu varsa nervorumlarda anormallikler ve ağır nöropatilerde kapillerlerde tıkanma görülür. Nörofizyolojik tetkikler sırasında motor ve duyuşal iletilerde hızın yavaşladığı ve iskemik iletim yetmezliği olduğu gözlenir. Nöropatinin oluşumunda diğer komplikasyonlar da sözü edilen kronik hipergliseminin olumsuz etkileri (poliol ve miyoinositol yollarının çalışması, akson iletilerinde bozukluk oluşması, nonenzimatik glukozillenmiş proteinler) söz konusudur. Fokal nöropatilerde damarsal faktörlerin de katkısı olur.

## **Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması**

Diyabetik .periferik nöropatiler simetrik polinöropatiler (duyusal,motor ve birlikte); fokal nöropatiler ve multifokal nöropatiler olarak gruplandırılır.

### **Diyabetik Nöropatilerin Klasifikasyonu**

#### **1-Simetrik Polinöropatiler**

- Duyusal veya sensorimotor polinöropati
- Simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi
- Otonomik nöropati

#### **2-Fokal ve Multifokal nöropatiler**

- Kranial nöropati
- Gövde ve ekstremitte mononöropatisi
- Asimetrik alt ekstremitte motor nöropatisi

#### **3-Mikst formlar**

## **1-SİMETRİK POLİNÖROPATİLER**

### **Duyusal veya sensorimotor polinöropati :**

1. Simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi Otonomik nöropati
2. Fokal ve Multifokal nöropatiler Kranial nöropati Gövde ve ekstremitte mononöropatisi Asimetrik alt ekstremitte motor nöropatisi
3. Mikst formlar

**Duyusal polinöropati:** Diyabetik olgularda en sık ortaya çıkan sinsi başlangıçlı bir nöropati formudur.En erken duyu etkilenmesi başparmaklarda ortaya çıkar, hastalık ilerledikçe ayağı ve daha yukarıda bacakları etkiler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir, etkilendiklerinde aynı şekilde parmaklardan başlar, sonra eller ve önkol etkilenir, eldiven şeklinde hipoestezi olur.Bazen diz altında tam anesteziye ilerler. Daha ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duyusal kayıp gövdeye ve laterale yayılır, sırt ayrılmıştır(2). Çoğu olguda semptomlar nispeten hafiftir. Sıklıkla semptomlar olmasa bile aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunun azaldığı saptanır. En sık semptom, uyuşukluk ve karıncalanma duyusudur. Ağrı problem yaratabilir, şimşekvari ağrı da ortaya çıkabilir ve geceleri özellikle ayaklarda yanıcı pareteziler olur. Ağrı kalıcı ve epizodik olabilir. Hafif distal kas güçsüzlüğü olabilir ve bu elektromiyografik olarak denervasyon bulguları ile birlikte dir. Eğer daha ciddi distal motor etkilenme var ise, diğer nedenlere bağlı nöropati birlikteliği sorusu akla gelmelidir.

**Proksimal Simetrik Motor Nöropati:**Kalça ve uyluğu etkileyen, relatif olarak simetrik kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Progresyon sinsi olabilir. Başlangıçta lumbal veya üst bacak ağrısı birlikte olabilir. Kuvvetsizliğin ilerlemesi haftalar ve bazen aylar alır. Patella refleksi kayıptır. Bu olgularda asimetric proksimal motor nöropatiden daha çok, distal duyusal polinöropatinin eşlik ettiği gözlenebilir. Bu durum sıklıkla 50'den daha yukarı yaşta olan ve diyabeti iyi kontrol edilememiş veya gizli diyabeti olanlarda görülür. Gliseminin iyi kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Bir veya iki uyluk etkilenebilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Ağrı sıklıkla 3 ay sonra azalmaya başlar, 12 ayda iyileşir (2).

**Otonomik Nöropati:** Diffüz tutulum gösterir. Aşağıdan yukarıya doğru ilerler. Bu yüzden terleme kaybı ayaklardadır ve erken bulgudur. Otonomik nöropati başladığında kalıcıdır. Klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

### **Otonomik Nöropatinin Klinik Bulguları:**

A-Pupiller ve Lakrimal Gland Disfonksiyonu

B-Kardiovasküler bozukluklar

-Kalp hızı anormallikleri

-Postural hipotansiyon

C-Termoregülatuar Bozukluklar

-Distal anhidrozis

-Gustatuar terleme

-Isı değişikliklerine anormal vazomotor cevaplar

D-Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

-Özofagial atoni

-Gastrik ve duodenal atoni

-Safra kesesi atonisi

-Diyabetik diare

-Kolon atonisi

-Anal sfinkter zayıflığı

E-Genitoüriner Bozukluklar

-Mesane atonisi

-Retrograd ejakulasyon-Empotans

-Kadın seksüel disfonksiyonu

F-Hipogliseminin farkına varamama

G-Respiratuar kontrol bozuklukları

## 2-FOKAL VE MULTİFOKAL NÖROPATİLER

**Kraniyal sinir lezyonları:**En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır.

Daha az sıklıkla 6. sinir lezyonları görülür. 4. sinir ise nadiren tek başına tutulur.3. sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı olabilir.Diyabetik 3. sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez.

**Ekstremitte ve gövde mononöropatileri:** İzole periferik sinir lezyonlarının diabet ile uyumlu olarak ortaya çıkıp çıkmadığının saptanması her zaman mümkün olmayabilir.

Diabetik nöropatide periferik sinirler izole veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir. Birçok periferik sinirin etkilenmesi tamamlanmıştır. Fakat en sık etkilenen periferik sinirler; ulnar, median, radial, femoral, uyluğun lateral kutanöz siniri ve common peroneal sinirlerdir.Başlangıç ani, bazen sinsice olabilir. Akut başlangıçlı olgularda ağrı ,önde gelen bulgu olabilir. İzole periferik sinir lezyonları sıklıkla eksternal basınç palsilerine uygun bölgelerde çıkar. Common peroneal sinir fibula boynunda etkilenebilir veya tuzak bölgelerinde etkilenme olabilir.

**Asimetrik Proksimal Alt Ekstremitte Motor Nöropatisi, Lumbosakral Radikülopleksopati**  
:Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olabilir. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda asimetrik kuvvetsizlik ve erime vardır. Pelvik femoral kaslardaki asimetrik kuvvetsizlik ve atrofinin ortaya çıkışı ya ani yada adım adım progresyon şeklinde görülebilir. Ağrı en fazla geceleri şiddetlenir. Bu durum, iliopsoasları kuadrisepsleri ve addüktör kasları etkiler, kalça ekstansörleri ve hamstringler ayrılmıştır. Alt ekstremitede anterolateral kas grubu simultane olarak etkilenebilir. Daha nadiren benzer sendromlar proksimal üst ekstremitte kasların etkiler. Patella refleksi azalmış yada kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla aşikar değildir(2-25). Uyuşukluk veya paresteziler minör yakınmalardır, kilo kaybı yarıdan fazla olguda ortaya çıkar. Bazı olgularda karşı bacağın etkilenmesi günlerden aylara kadar değişen bir süreyi izler. Progresyon devamlı veya adım adım olabilir veya devam edebilir. Sonuçta ağrı asimetrik engelleyici motor nöropati ortaya çıkar.

## DİYABETİK NÖROPATİ PATOGENEZİ

Diyabetik nöropati tanısını koyabilmek için anamnez ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirilmesinin yanısıra; morfolojik, biyosimik ve elektrofizyolojik incelemelerle birlikte kantitatif sensoriyal testlerin (KST) yapılması büyük önem taşır. Bu testler subklinik veya klinik düzeydeki minimal değişiklikleri ortaya çıkarmada ve nondiyabetik nöropatilerin ayırt edilmesinde yarar sağlar.

## DİYABETİK NÖROPATİ KLİNİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

**Anamnez:** Anamnez iyi alınması zorunlu olan tanı basamaklarından biridir. Anamnez alınırken:

- 1-Diyabet dışı nedenler öncelikle dışlanmalıdır (toksik, metabolik, mekanik, vasküler v.b).
  - 2-Ailevi diyabetik periferik nöropati ve metabolik kontrol sorgulanmalıdır.
  - 3-Nöropatik ağrının özellikleri belirlenmelidir.
- Ancak, sistemik sorgulamanın sensitivite ve güvenilirliği çok fazla değildir.

### Nörolojik Muayene:

**Motor muayene:** Çok duyarlı olarak değerlendirilemez; çünkü bu muayene ile kaslar değil, kas grupları değerlendirilmektedir. DM'de ,diabete bağlı olmaksızın eklem ve eklem çevresindeki doku da hasta olabilir. Hafif nöropatide motor muayene anlamlı olmaz. En çok intrensek ayak kasları ve ayak bileğinin dorsifleksiyonu etkilenir. Daha proksimal kaslar ancak ağır vakalarda tutulur.

**Sensoriyal muayene:** Ağrı, dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi olarak değerlendirilir.

**Refleks muayenesi:** Reflekslerin var (normal veya azalmış), ya da yok şeklinde değerlendirilmesidir.

**Otonom sinir sistemi muayenesi:** Ayakta ve yatarken nabız ve arteriyel kan basıncının ilişkisinin değerlendirilmesidir.

**Morfolojik tetkikler:**Her nöropatide rutin tanı koydurucu olmayabilir. Tedavi edilebilir başka bir nöropatinin ayırt edilmesi söz konusu ise yararlı olabilir. Biyopsilerde infeksiyon ve ağrı gibi komplikasyonlar olabilir. Seri deri biyopsileri otonom sinir uçları hakkında bilgi verir, ancak elde edilen sinir dokusu biraz sınırlıdır.

Sural sinir biyopsisi komplikasyon doğurabilir. Tecrübeli bir cerrah ve nöropatolog tarafından yapılması ve değerlendirilmesi gerekir. Miyelinli sinir liflerinin bozukluğu ışık mikroskopunda morfometrik olarak değerlendirilebilir. Biyopsi ile nodal ve paranodal patolojiler, miyelinli liflerde

aksonal atrofi ve miyelinsiz liflerin durumu incelenebilir. Biyopsi materyali ile aynı zamanda ilaçların sınırlara olan etkileri de gözlenebilir.

**Elektrodiagnostik incelemeler:** Özellikle elektronöromyografi (ENMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. Üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır. Ancak dejenerasyonu ve belirgin iletim yavaşlaması söz konusu kişide diyabetik polinöropatiyi düşündürmektedir. Sinir ileti hızının azalması diyabetik polinöropati için çok sensitif, fakat az spesifiktir. özellikle sural sinirin sensorial aksiyon potansiyelinin (SNAP) değerlendirilmesinin spesifitesi çok olmakla beraber sensitivitesi azdır.

**Kantitatif Sensoriyel Testler:** Tarama ve klinik çalışmalarda yararlanılan testlerdir.

- 1. Vibrasyon hissi:** El ve ayak parmağında 120-200 Hz frekansta diyapozon veya biyoteziyometre kullanılarak bakılır. Geniş çaplı sinir liflerini değerlendirir.
- 2. Terminal testler:** Serbest sinir uçları ve onların miyelinsiz veya ince miyelinli liflerini değerlendirir. Küçük lif disfonksiyonunu gösterir. Soğuk ve sıcak ayrı ayrı değerlendirmelidir.
- 3. Dokunma hissi:** Geniş lifleri değerlendirir.
- 4. Ağrı eşiği** bakılabilir.
- 5. Vibrasyon hissi** diyabetik nöropatide %73 sensitif, %7 yalancı pozitif bilgi verir.

## TIP 1 DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Optimize veya intensif tedavi olarak adlandırılan Tip1 diyabetik hastanın tedavisi;fizyolojik insülin replasmanı,evde kan glikoz takibi ile glisemik kontrolün tayini ve laboratuvar testler,insülin doz ayarlanması,sağlıklı diyet ve diyabet eğitimi gibi ölçümleri içerir. (26)

Diabetes Mellitus tedavisinde şunlar amaçlanır:

Hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır(4,5).

### **Tedavinin amacına ulaşabilmesi için bazı ilkeler vardır:**

Bunlar hastanın eğitimi, diyet, egzersiz ve fizik aktivitesinin artırılması, insülin ile tedavi uygulanmasıdır. Gereğinde tedavinin diğer yöntemlerle (immunosupresyon, transplantasyon, GLP-1, lipoliz inhibitörleri “acipimox”, yağ asidi oksidasyonu engelleyicileri, ciglitazone analogları, çevresel glikoz metabolizmasının artırılması “methyl palmoxiralc”) desteklenmesidir.

Hastanın eğitiminde hastaya diyabetin tanımı, etyopatogenezi hakkında genel bilgiler verilmeli, diyeti, egzersizleri anlatılmalı, insülin tedavisi hakkında bilgi verilmelidir.

Diyabetin genel seyri içinde ve tedavisi sırasında rastlayacağı olaylar (hipoglisemi, hiperglisem), bunların nedenleri, sonuçları ve nasıl başa çıkılacağı anlatılmalıdır. Diyabetin erken ve geç komplikasyonları, tedavi ve sonuçlarıyla ilgili bilgiler, kan glikozu ve idrarda glikoz ve keton ölçümü ve yorumlanmasıyla ilgili bilgiler verilmektedir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve eğer bunlar oluşmuş ise takibi öğretilmeli ve kişisel bakım (deri, diş ve ayak bakımı, sigara, alkol ve diğer ilaç kullanılan hakkında bilgi verilmesi) eğitimi verilmelidir(5).

### **Diyabetik hastalardaki diyet tedavisi ile şunlar amaçlanır:**

Normoglisemi ve optimal kan lipid değerlerinin elde edilmesi, çocuk ve ergenlerde normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi ve yetişkinlerin ideal kiloya erişip korunması, gebelik durumunda, anne ve fetus için yeterli beslenmenin sağlanması, insülin kullanan hastalarda glisemi düzeylerindeki dalgalanmaları önlemek için ara öğün ve kahvaltılarının ayarlanması, kişiye ve yaşam biçimine göre diyet ayarlanması önemlidir.

Hastaların diyetlerini diyabetle uğraşan bir diyetisyenin düzenlemesi gerekmektedir. Ancak bu ülkemizde çoğu kez hekime kalmaktadır(5).

### **Beslenme programının düzenlenmesinde amaca yönelik diyet ilkeleri şöyledir:**

Enerji, hastayı ideal kilosuna ulaştıracak ve bunu koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Günlük enerjinin %50-60'nı karbonhidratlardan sağlamak ve bunu 2/3'ü kompleks karbonhidrat olmalıdır. Glisemik indeksi düşük karbonhidratlar tercih edilir.

Diyetin yetişkinler için 25 gr/gün, çocuk için 15 gr/gün posa içermesi önerilir. Diyet proteini yetişkin için 0,8 gr/kg/gündür ve günlük enerjinin %15'ni geçmemelidir. Nefropatisi gelişmiş ise bu miktar 0,6 gr/kg/güne dek düşürülebilir. Enerjinin en fazla %30'u yağdan (%>1 doymuş, %20 doymamış) karşılanarak ve kolesterol alımı 300 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır. Sodyum alımı 3 gr/gün olarak hesaplanmalı ve 6 gr/günü asla geçmemelidir.

Diyette alkol yasaktır. Mineral ve vitamin yönünden dengeli ve yeterli olmalıdır. Öğün sayısı sık, miktarı az olmak üzere, tip 2'lerde 3 ana, 3 veya 4 ara öğün önerilmektedir. Özel diyabetik ürünler gerekli değildir(27).

Fizyolojik etki beklenen egzersiz, en az haftada 3 defa 30 dakika kadar olmalıdır. Egzersizin plato safhasında maksimal kalp hızının %70'ine (Maksimal kalp hızı=220-yaş) ulaşılmalı ve bu düzeyde devam edilmelidir. Aerobik ve izotonik egzersiz (bisiklete binme, yüzme vs.) tavsiye edilir. Egzersiz yapacak kişinin diyabetik proliferatif retinopatisi olmadığı belirlenmelidir

## İNSÜLİN TEDAVİSİ

Sağlıklı kişilerde 30-50 U kadar insülin sentez edilir.Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü ise 3-5 dakikadır.Yine normal kişilerde gıda alımlarına ,fizik aktivitelere ve diğer fizyolojik ,psikolojik dalgalanmalara rağmen plazma glukozu(PG) normal sınırlar içerisinde tutulur.(60-140 mg\dl).

Yemek sonrası PG pik yapar ve 30-40 dakika sonra normale gelir,hatta bazen 2-3 saat sonra normalin altına inebilir.Plazma insülin konsantrasyonları da benzer bir dinamik gösterir.Yemek öncesi portal vende insülin konsantrasyonu 20-30 mikroU/ml düzeyinde iken,öğün sonrası 50-100 mikroU/ml düzeyine ulaşır.Bu esnada periferik dolaşımda insülin konsantrasyonu 10mikroU/ml düzeyindedir.Diabeti olmayanlarda bazal şartlarda 10-20 dakikada bir pulsatil insülin sekrete edilmektedir.Top1 DM de bu fizyolojik insülin dinamiğini taklit etmeye çalışmanın en iyi yöntemi dört kez insülin enjeksiyonunun kullanıldığı intensif insülin tedavisidir.

Bu protokolda öğünlerden önce kısa etkili insülin (en uygunu hızlı etkili analog) ve gece yatarken NPH veya uzun etkili insülin kullanılmaktadır.(1)Akut endikasyon durumlarında mutlaka regüler (kısa etkili) insülin kısa aralıklarla kas içine 4-6 ünite veya IV infüzyon şeklinde tercih edilmelidir. İnsülin infüzyonu bu gibi durumlardaki hastalarda yararlı ve tedavi süresini kısaltıcı etki yapar.(1)

Şu anda kullanmakta olduğumuz insülinlerden regüler insülin damar içine, kas içine, cilt altı ve periton içine uygulanabilmekte, diğerleri ise yalnızca cilt altı olarak kullanılabilir.(1)

### İnsülin tedavisinin amaçları:

- 1.Glukozürinin ortadan kaldırılması
- 2.Diyabet ketoasidozu ve hiperosmolar komanın önlenmesi
- 3.Kilo kaybını önlenmesi
- 4.Egzersiz yeteneğinde ve çalışma performansında iyileşmenin sağlanması
- 5.İyilik halinin devam ettirilmesi
- 6.Enfeksiyonların azaltılması
- 7.Hamilelikte fetal malformasyon,fetal ve maternal morbiditede azalmanın sağlanması

8.Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının geciktirilmesi,durdurulması veya önlenmesi

### **İnsülin tedavi rejimleri:**

#### **1.Konvansiyonel insülin tedavisi**

- Tek enjeksiyonlu insülin rejimleri
- İki enjeksiyonlu insülin rejimleri

#### **2.İntensif insülin tedavisi(IIT)**

##### **A.Açık devre insülin sistemleri**

- Çok enjeksiyonlu rejimler(MDI)
- Devamlı insülin infüzyon sistemi(CSII veya insülin pompa tedavisi)
- Diğerleri(IV,IP ,insülin pompaları)

##### **B.Kapalı devre insülin tedavisi**

<b>Hasta tipi</b>	<b>Total günlük doz(Ü/kg)</b>
TİP 1 DM(genel)	0.52-0.75
Puberteden önce	0.5-0.7
Puberteden sonra	0.8-1.2

Tip1DM`de en çok tercih edilen ve edilmesi gereken insülin rejimi IIT(İntensif insülin tedavisi)`dir.Ancak bu rejimle istediğimiz sıkı glisemik kontrol hedeflerine varabiliriz.Tip1 DM `lilerin çok az bir kısmında ise iki enjeksiyonlu insülin rejimi ile glisemik kontrol sağlanabilir.(1)İntensif insülin tedavisi olarak dört enjeksiyonlu rejim en çok tercih edilen ve önerilen tedavi şeklidir.

Burada amaç ;hastanın kan glukozunu normal kişilerin kan glukoz seviyesine getirmektir.Öğünlerden evvel regüler ve gece yatma zamanı orta veya uzun etkili insülin verilmektedir.

### İnsülin tipleri ve etki süreleri(1)

İnsülin tipi	Etki Başlama Süresi (saat)	Pik Etki Süresi (saat)	Etki Sonlanım Süresi (saat)
Çok kısa etkili *Lispro	Hemen	0,5-1	1-2
Kısa etkili *Regüler *Semilente	0,5-1	2-4	6-8
	1-3	2-8	4-6
Orta etkili *NPH *Lente	1-2	4-12	18-26
	1-3	6-15	18-26
Uzun etkili *Ultralente *Protamin zinc	4-6	18-24	36-40
	4-6	12-24	36-40

### İntensif insülin tedavisinin hedefleri:

Biyokimyasal parametre	Normal	Hedef	Tedaviyi indeksler
Preprandial plazma glukoz(mg\dl)	<110	90-130	<90 >150
Bedtime plazma glukoz(mg\dl)	<120	110-150	<110 >160
HbA1c%	<6	<7	>8

ADA Kriterleri,Diabetes Care 2003

## **İnsülin tedavisinin komplikasyonları:(1)**

### **A.Farmakolojik komplikasyonlar:**

- 1.Hipoglisemi
- 2.Hipertrofik lipodistrofi
- 3.İnsülin ödemi
- 4.Obezite ve kilo alma

### **B.İmmün komplikasyonlar:**

- 1.İnsülin lipoatrofisi
- 2.insülin antikorları
- 3.İnsülin alerjisi
- 4.Nokturnal hipoglisemi

## **Glikolize hemoglobin (HbA1c):**

Erişkinlerde kandaki hemoglobinin %97' sini HbA2, %1-2'sini HbF oluşturur. HbA1'ni (yani HbA); HbA1a, HbA1b, HbA1c olmak üzere 3 komponenti vardır ve bunlardan en çok bulunanı HbA1c'dir. Normal şartlarda da glikoz vücut proteinleriyle bağlanabilir. Buna glikozillenme diyoruz. Ancak diyabetik hiperglisemi olayında proteinlerin glikozillenme miktarı çok yükselir. Glikozillenen proteinlerin en önemlisi de hemoglobindir. Glikozillenebilen belli başlı diğer proteinler lens proteinleri, eritrosit membran proteinleri, sinir proteinleri ve albumindir. Hemoglobin bir kez glikozillendikten sonra eritrositin yaşam süresi boyunca stabil kalır. Glikolize Hb ölçümleri HbA1'in en büyük çoğunluğunu oluşturan HbA1c ile yapılır ve sonuç total Hb yüzdesi olarak yazılır. Kanda çok yükselmiş olan glikoz bu proteinlerle enzimatik olmayan yollarla birleşir(28,29).

HbA1c son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glikozuyla orantılı olarak artacağından kronik hipergliseminin bir göstergesidir. Kan glikozundaki günlük veya kısa süreli oynamalar hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik atakları yansıtmakla beraber, uzun süreli kontrolü değerlendirmede bugün için en iyi yoldur. Hastanın kooperasyonunu gerektirmeyen objektif bir ölçümdür. WHO ve ADA, metabolik kontrolü iyi tip 2 diyabetikliler için yılda bir kez, metabolik kontrolü kötü tip 2 ve tip 1 diyabetiklerde ise yılda dört kez HbA1c ölçümü önermektedir. Son 6-8 haftadaki ortalama kan glikozu şu formülle hesaplanabilir: Ortalama kan glikozu=(HbA1cx33,3)-86

Üremili, hiperlipidemili ve anormal HbF düzeyleri olan hastalarda (talasemi, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık, gebelik), aspirin alımında, alkolizmde yanıtıcı yüksek değerler, hemolitik anemi, HbS, HbC, HbD'li hastalarda ise yanlış olarak düşük değerler elde edilebilir.

HbA1c'nin nondiyabetik erişkinlerdeki değeri %4-6 arasındadır. Diyabetiklerde ise %4-6 arası çok iyi kontrolü, %6,5-7, kabul edilebilir sınırdaki kontrolü, %7,5 ve üzeri ise kötü diyabet kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyinin %7'den %9 veya üzerine çıkması komplikasyon olasılığını belirgin artırır. ADA son önerilerinde HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir(30).

Yükselen HbA1c değeri ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesinin ve ömrünün kısaldığını, lökosit adheransının azaldığını, diğer risk faktörleri olan kan lipid düzeyleri ve kan basıncının yükseldiğini bildirir çalışmalar vardır. Yine HbA1c'si yüksek diyabetik hastalarda kapiller bazal membran kalınlaşması daha fazla olmaktadır. Uzun süreli hiperglisemide protein içeriği olan LDL'de glikozillenir ve LDL reseptörüne bağlanmaz. Sonuçta kan LDL düzeyleri yükselir. Glikolize LDL daha ileri dönemde köpük hücre oluşumu ve dağılımını da hızlandırarak aterosklerozun her aşamasını hızlandırır. Glikolize olmuş hemoglobinin 2,3-difosfogliserat bağlama yeteneği azalır ve oksijene olan affinitesi artar. Sonuç olarak oksijen oranı yüksek olmasına rağmen dokuya oksijen veremez ve doku hipoksisi gelişir. Bunun sonucu olarak da anjiyopati gelişimi artar(31).

Sonuç olarak HbA1c ölçümleri diyabetin rutin takibinde ve plazma glikoz kontrolü ile komplikasyonların gelişmesi arasındaki ilişkinin incelenmesinde son derece değerlidir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğinde takip ve tedavi edilen 170 tip1 diyabetik (ADA kriterlerine göre) hastanın takip dosyası verileri kullanıldı.Aralarından diyabetik nefropati,retinopati ve her iki komplikasyonda içeren hastaların dosyaları seçildi.69 Hasta çalışmaya alınmış oldu. Retrospektif yolla gerekli veriler kaydedildi.

Çalışmaya diyabetik retinopati ve /veya nefropati gelişen hastalar alındı.Yeterli kayıt ve sayıya ulaşamadığından diyabetik nöropati çalışma kapsamı dışında tutuldu.Çalışmaya alınan her hastanın diyabet başlangıç yaşı ,retinopati ve/veya nefropati gelişme süresi not edildi.Vaka seçiminde her yaş,cins ve meslek grubundan hastalar çalışmaya dahil edildi.Hastaların hepsi aşikar diyabetik hastalardı.

Diyabetik retinopati için tek başına mikroanevrizmalar veya beraberinde hemorajiler,exsudalar ve vasküler proliferasyonu olan hastalar seçildi.Diyabetik nefropati için 30 mg /gün den yüksek albüminüri olup buna neden olabilecek idrar yolu enfeksiyonu ve /veya kreatin klirensinin azalmasına yol açan kronik renal yetmezliğe neden olan diğer faktörlerin olmadığı hastalar çalışmaya dahil edildi.

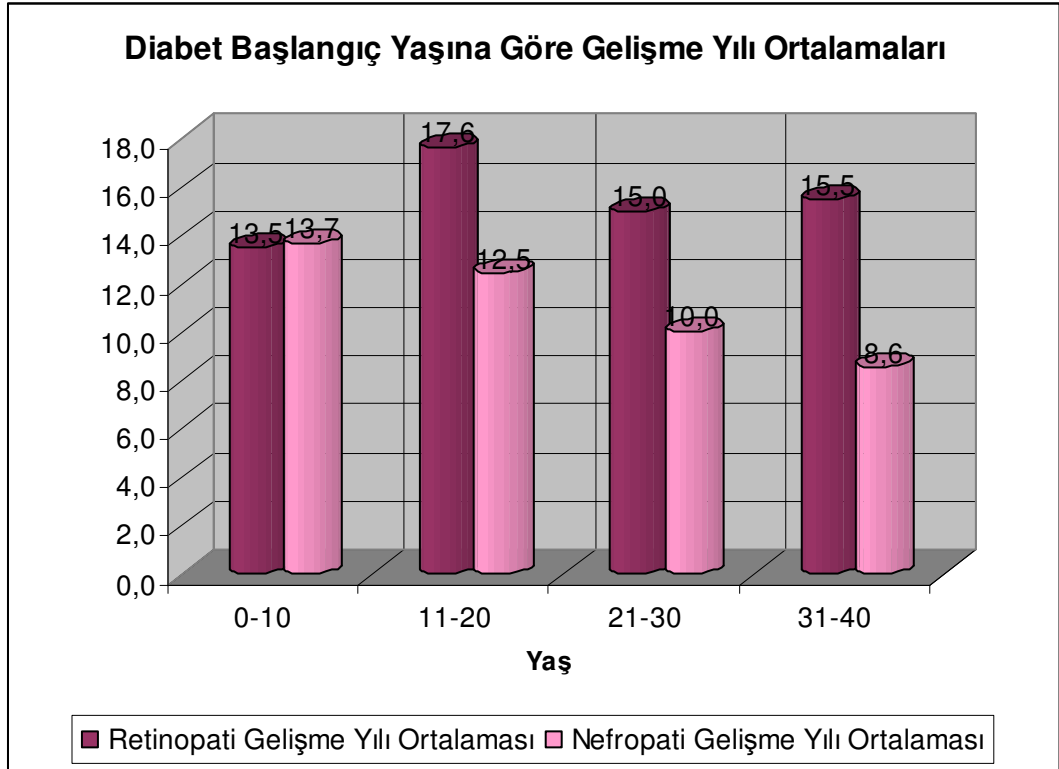
Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik anabilimdalında yapıldı. Bu veriler için Pearson korelasyon testi,Student t test ,Kaplan –Meier sağkalım analizi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### DIABETES MELLİTUS TİP 1 BAŞLANGIÇ YAŞINA GÖRE KOMPLİKASYON GELİŞME YILI ORTALAMALARI:

Çalışmaya tip1 diyabetik retinopati ve /veya nefropati gelişen 69 hasta alındı.Diabetes Mellitus başlangıç yaşları 5-37 arasında olan 69 hastanın DM başlangıç yaşına göre komplikasyon gelişme yılı ortalamaları tablo ve grafikle belirtilmiştir. (grafik1)

Diabet Başlangıç Yaşı	Retinopati Gelişme Yılı Ortalaması	Nefropati Gelişme Yılı Ortalaması
0-10	13,5	13,7
11-20	17,6	12,5
21-30	15,0	10,0
31-40	15,5	8,6

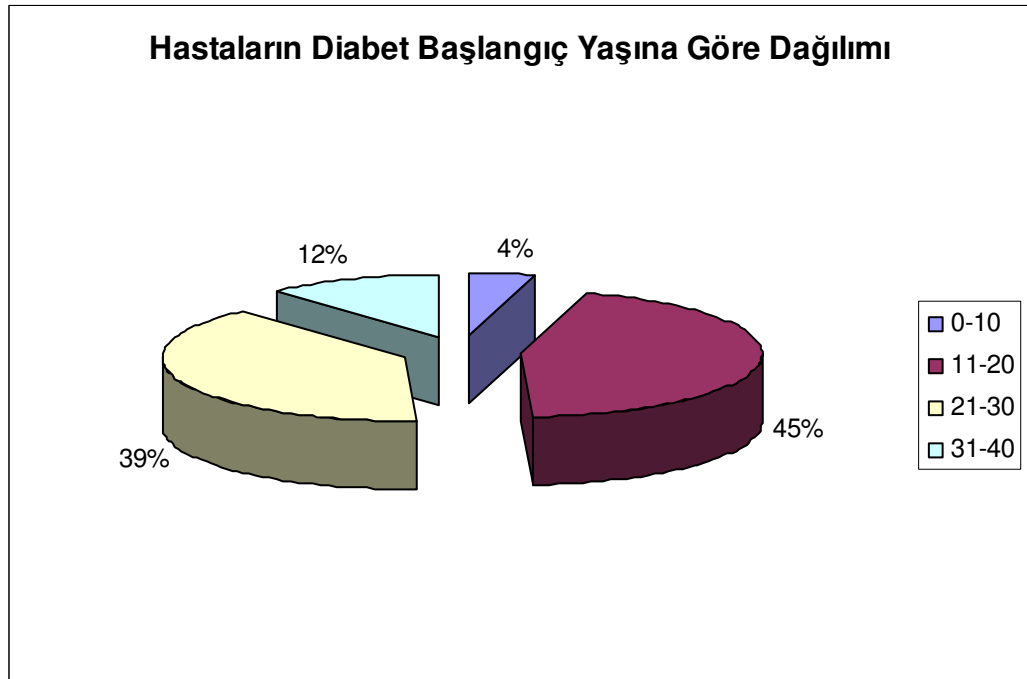


**GRAFİK1**

## HASTALARIN DİABETES MELLİTUS TİP 1 BAŞLANGIÇ YAŞINA GÖRE DAĞILIMI:

- 1) Hastaların %4'ünün diyabet başlangıç yaşı 0-10arası.
- 2) Hastaların %45'inin diyabet başlangıç yaşı 11-20 arası.
- 3) Hastaların %39'unun diyabet başlangıç yaşı 21-30arası.
- 4) Hastaların %12'sinin diyabet başlangıç yaşı 31-40 arası.

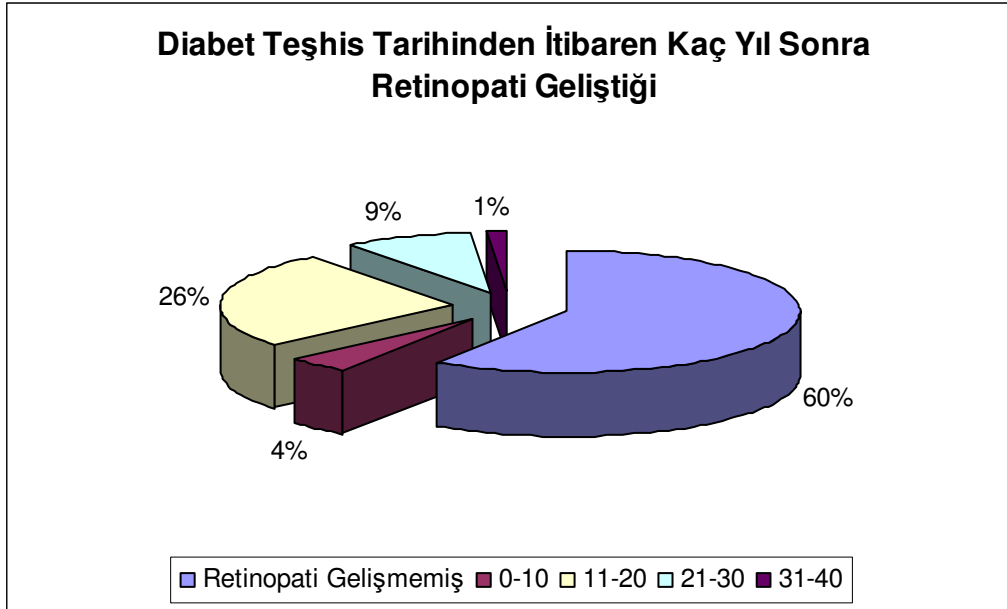
Diabet Başlangıç Yaşı	Hasta Sayısı
0-10	3
11-20	31
21-30	27
31-40	8
Toplam	69



**GRAFİK 2**

## DİABETES MELLİTUS TİP 1 TEŞHİS TARİHİNDEN İTİBAREN KAÇ YIL SONRA RETİNOPATİ GELİŞTİĞİ

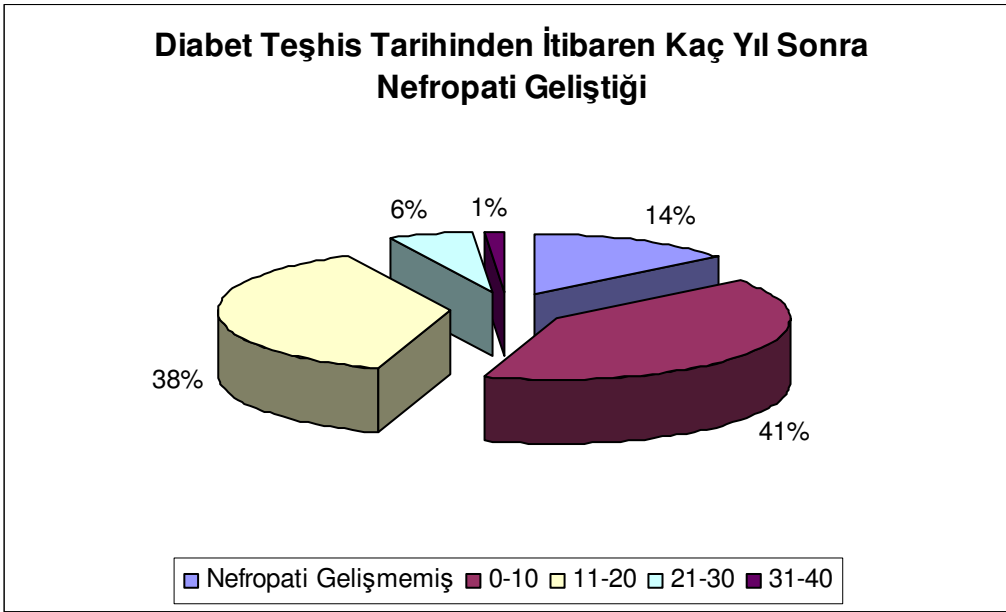
- 1) Hastaların %60'ında retinopati gelişmemiş
  - 2) Hastaların %4'ünde 0-10 yıl içinde retinopati gelişmiş
  - 3) Hastaların %26'sında 11-20 yıl içinde retinopati gelişmiş
  - 4) Hastaların %9'unda 21-30 yıl içinde retinopati gelişmiş
  - 5) Hastaların %1'inde 31-40 yıl içinde retinopati gelişmiş
- Retinopati gelişme yılı ortalaması 19.47 yıl bulundu.



**GRAFİK3**

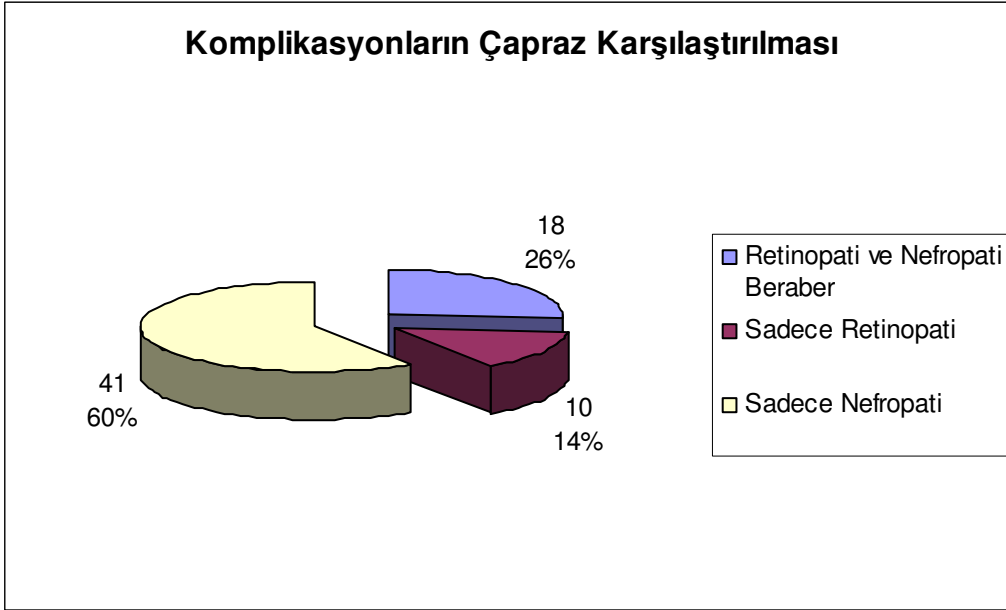
## DİABETES MELLİTUS TİP 1 TEŞHİS TARİHİNDEN İTİBAREN KAÇ YIL SONRA NEFROPATİ GELİŞTİĞİ

- 1) Hastaların %14'ünde nefropati gelişmemiş
  - 2) Hastaların %41'inde 0-10 yıl içinde nefropati gelişmiş
  - 3) Hastaların %38'inde 11-20 yıl içinde nefropati gelişmiş
  - 4) Hastaların %6'sında 21-30 yıl içinde nefropati gelişmiş
  - 5) Hastaların %1'inde 31-40 yıl içinde nefropati gelişmiş
- Nefropati gelişme yılı ortalaması 13.22 yıl bulundu.



**GRAFİK4**

## KOMPLİKASYONLARIN ÇARPRAZ KARŞILAŞTIRILMASI:



**GRAFİK5**

Komplikasyonlu (dr ve /veya dn) 69 hasta arasında:

Retinopati ve Nefropati Beraber bulunan : 18 kişi

Sadece Retinopati bulunan:10 kişi

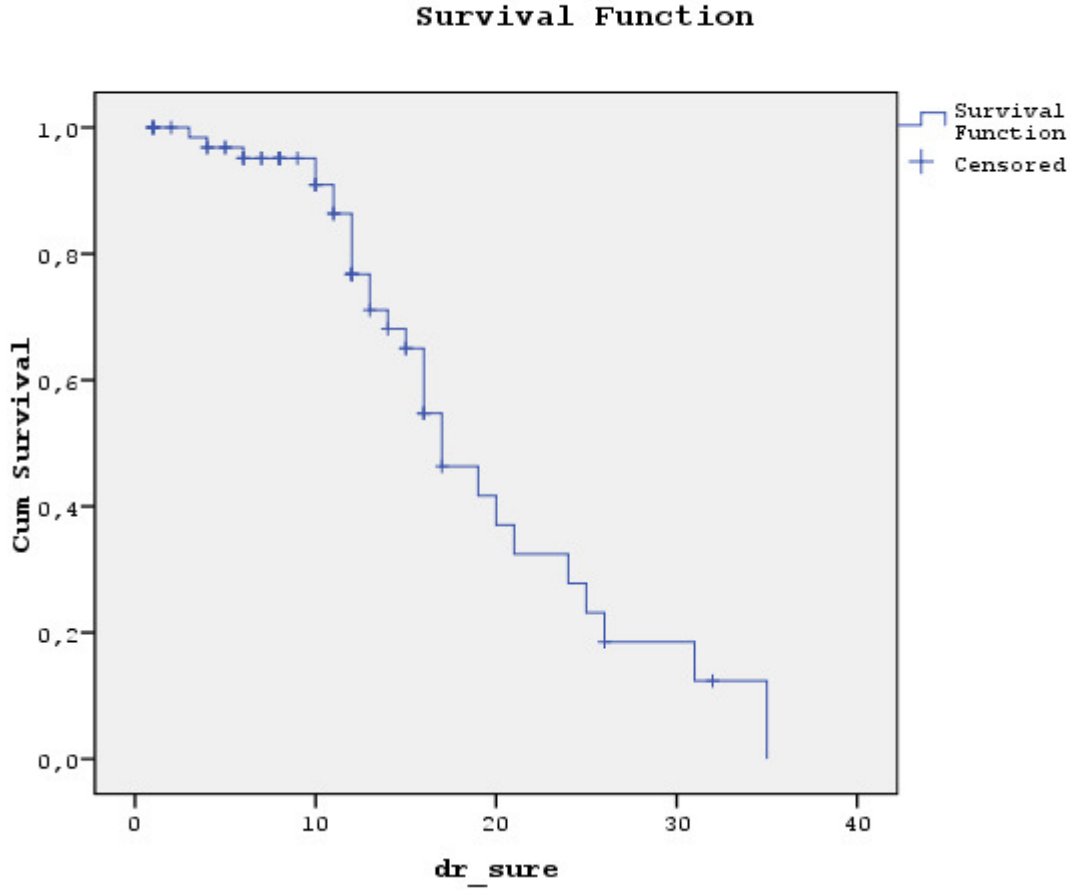
Sadece Nefropati bulunan:41 kişi

## KAPLAN-MEIER SAĞKALIM ANALİZİ:

Komplikasyon gelişme durumuna göre kaç yıl sonra komplikasyon geliştiği veya gelişmediği sonucuna göre değerlendirilen Kaplan –Meier sağkalım analizine göre;

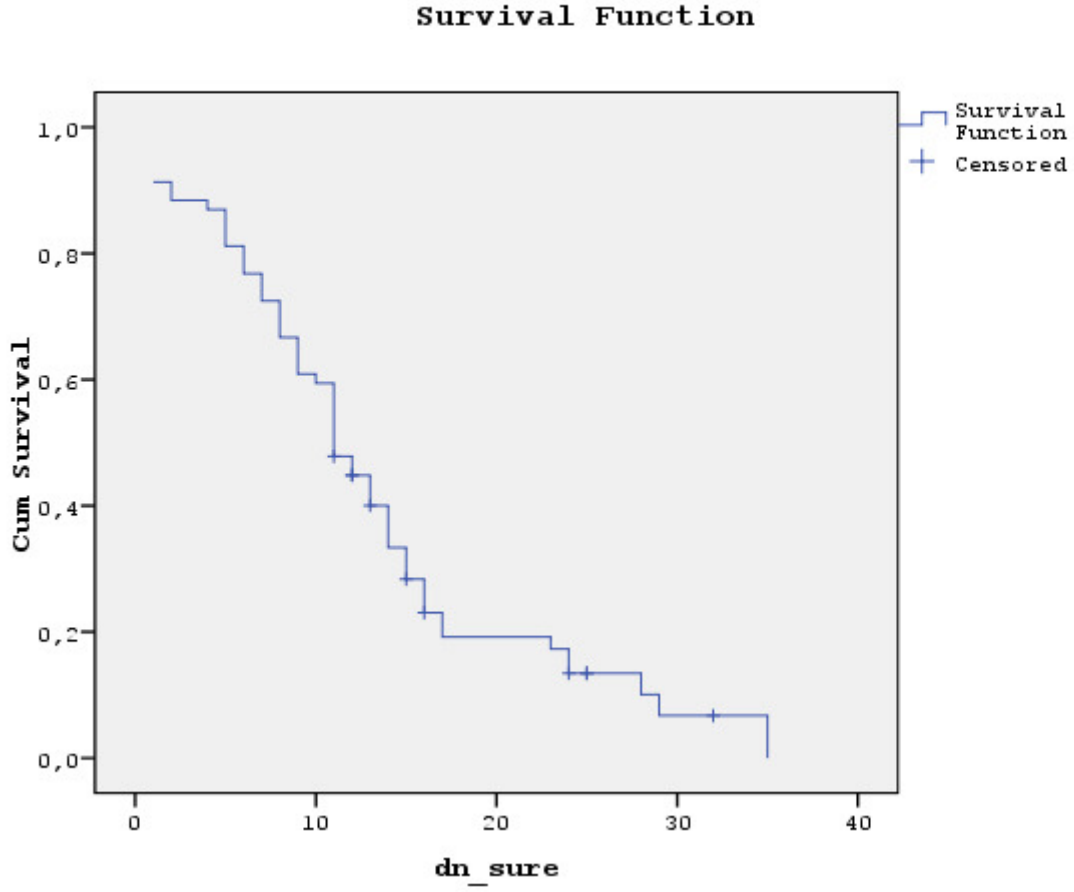
- Retinopatisiz sağ kalım yılı ortalaması 19,47 yıl olarak bulundu.
- Nefropatisiz sağ kalım yılı ortalaması 13,22 yıl olarak bulundu.

Kaplan Meier analizine göre ortalama diyabetik retinopati oluşma süresi 19.47 yıl (ortalama±standart hata: 19.47±1.53; %95 güven aralığı: 16.48-22.47) olarak bulundu. Ayrıca olguların yarısında diyabetik retinopati oluşma süresi de 16 yıl olarak bulundu. (grafik 6)



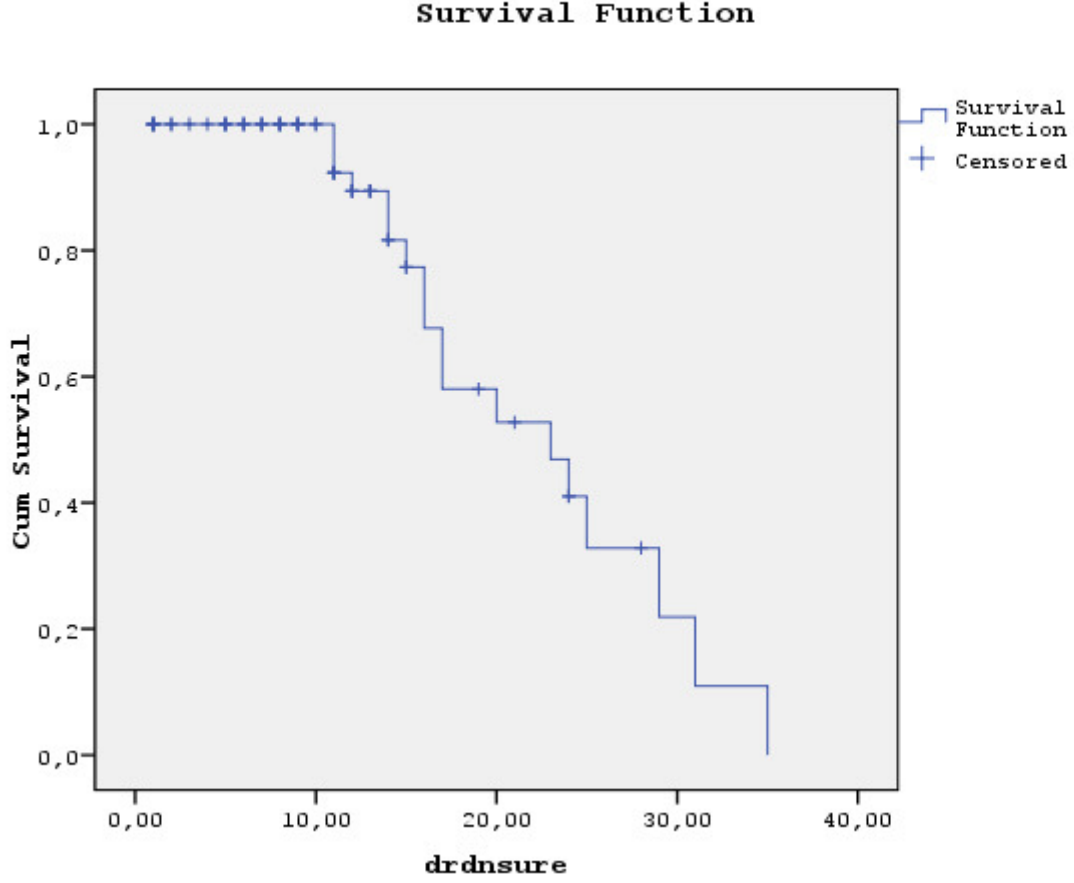
**GRAFİK6**

Kaplan meier analizine göre ortalama diyabetik nefropati oluşma sũresi 13.22yıl (ortalama±standart hata:13.22±1.16;%95 gũven aralığı:10.99-15.54)olarak bulundu.Ayrıca olguların yarısında diyabetik nefropati oluşma sũreside 11 yıl olarak bulundu.(grafik 7)



**GRAFİK 7**

Kaplan Meier analizine göre ortalama dr ve dn' nin birlikte oluşma suresi 22,36 yıl (ortalama±standart hata: 22,36±1,69 ; %95 güven aralığı: 19,04-25,69) olarak bulundu. Ayrıca olguların yarısında dn ev dr birlikte oluşma suresi de 21 yıl olarak bulundu. (grafik 8)

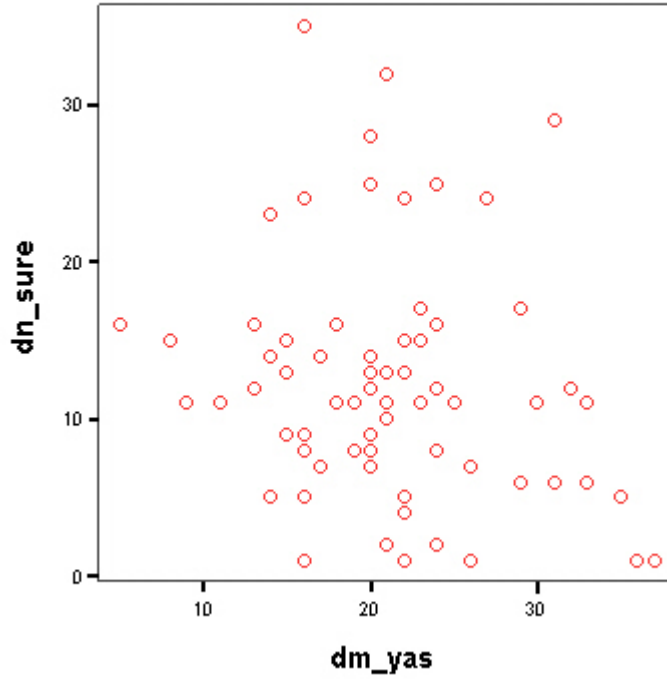


**GRAFİK 8**

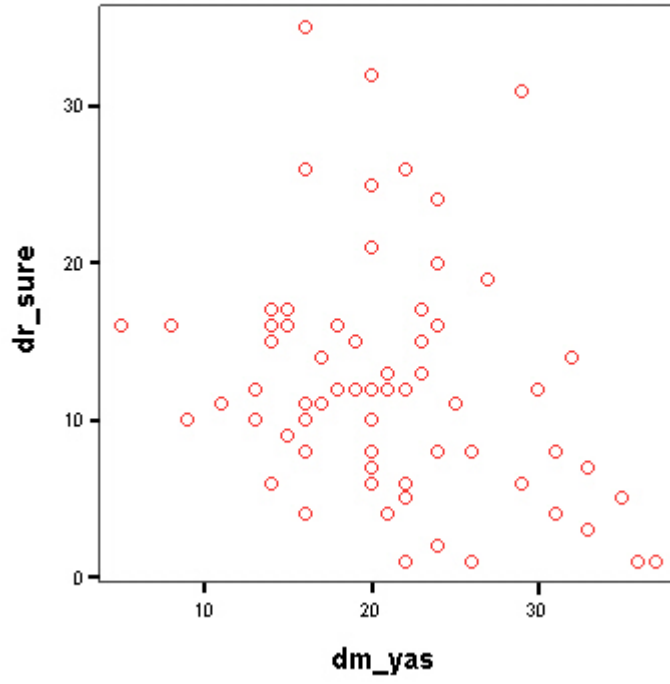
## KOMPLİKASYON GELİŞME SÜRESİ İLE BAŞLANGIÇ YAŞI ARASINDAKİ İLİŞKİ:

Komplikasyon gelişme süresi ile başlangıç yaşı arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile bakıldı:

Diyabetik retinopati oluşma süresi ile dm başlangıç yaşı arasında anlamlı, ters yönde ,düşük bir ilişki bulundu.( $r:-0.28$  $p:0.02$   $p>0.05$ )(grafik 9).Diyabetik nefropati oluşma süresi ile DM başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.( $r:-0.20$  $p:0.098$  $p>0.05$ )(grafik10)

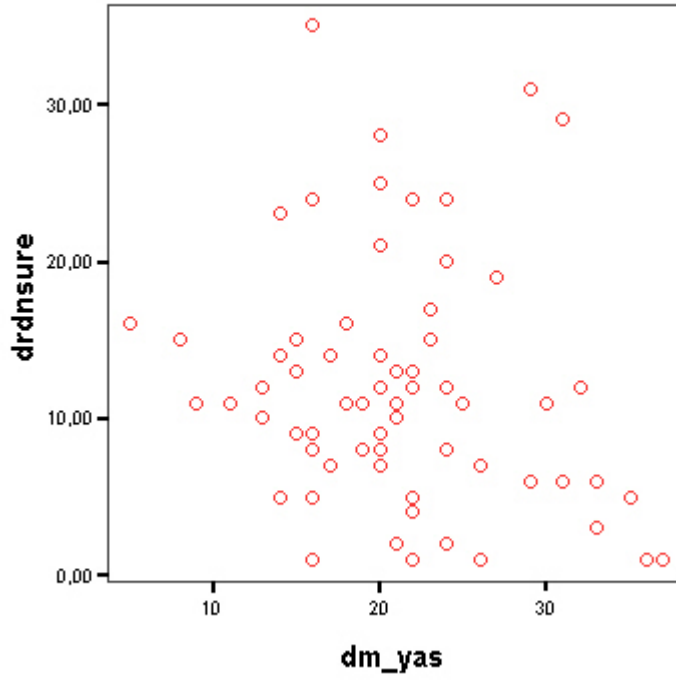


**GRAFİK9**



**GRAFİK10**

Dr ve dn birlikte oluşma süresi ile DM başlangıç yaşı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.(r:-0.18p:0.12p>0.05)(grafik11)



**GRAFİK11**

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli ülke ve toplumlarda diyabet epidemiyolojisi değişiklik göstermektedir.Çünkü çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesi ve etkinliği farklıdır.Tip1diabetes mellitus çocukluk çağında ortaya çıkan kronik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir.Tip1 DM epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar her yıl artmakla birlikte ,dünya nüfusunun sadece %5'ine ait veriler bulunmaktadır.Pek çok çalışma Kuzey yarım kürede ,özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılmıştır.Hastalık bazı etnik gruplar dışında her kıtada ,hemen tüm toplumlarda görülmektedir.Çocukluk çağında Tip1 DM insidansı ve riski toplumdaki topluma büyük farklılıklar göstermektedir.Bu artış ,okul öncesi dönemde ve puberte sırasında pik değere ulaşır.20 yaşından sonra insidans sabit bir biçimde azalmaya başlar.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları DM'nin en önemli sonuçlarından biridir. Muhtemelen büyük küçük bütün kan damarları uzun süredir hastalığı olanlarda anormaldir. Değişiklikler kapiller ve arteriollerini oluşturan vasküler hücreleri ile birlikte onların bazal membranlarını kapsar.Klinik olarak bütün mikrovasküler kan damarları tutulmasına rağmen sadece retina ,renal glomerül ve muhtemelen büyük sinirlerde önemli patolojik değişiklikler olur.Bu yerlerin özellikle tutulmasının nedenleri açık değildir.Tek bir hipotez diyabetlilerdeki mikrovasküler yapılarda gözlenen patolojik anormallikleri veya farklı dokulardaki değişikliklerdeki farklılıkları açıklayacak tatmin edici bir açıklama getiremez.

Diyabetik mikroanjiopatinin gelişimi hakkında iki önemli hipotez vardır.Bunlardan birincisi Williamson tarafından geliştirilen 'metabolik hipotez'dir.Bu hipotez diyabetik mikroanjiopatinin kısmi veya tam insülin eksikliğine bağlı olarak açığa çıkan metabolik bozukluk nedeniyle oluştuğunu ileri sürer.Metabolik bozukluğun kontrol altına alınmasıyla diyabetin geç komplikasyonlarının önlenebileceğini veya geciktirebileceğini kabul eder.

İkinci hipotez ise Siperstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen 'genetik hipotez'dir.Bu hipotez diyabetik mikroanjiopatinin hastalığın süresi ,ciddiyeti ve metabolik bozukluk ile ilgili olmadığını genetik olarak belirlendiğini ileri sürer.Bu nedenle de hiperglisemi kontrolünün geç komplikasyonları önleyemeyeceği görüşünü savunur.

Fagerudd ve arkadaşları;diyabetik nefropati patogenezinde rol alan veya olması olası genetik faktörleri irdelemeye farklı bir açıdan yaklaştılar.Pima Kızılderililerinde diyabetik nefropatiye yatkınlık ile tip 2 DM arasındaki ilişkiyi dikkate alarak ,tip 1DM hastalarının soygeçmişlerinde tip 2 DM ve diyabetik nefropatik vakaları teker teker ele aldılar.

Diyabetik nefropatisi (gece boyunca alınan üç ayrı idrar örneğinden en az ikisinde 300mikrogram/dk 'dan fazla) olan 137 ve nefropatisi olmayan 54 tip1 DM hastanın ebeveynlerini karşılaştırdılar.Soygeçmişinde tip2 DM bulunan hastaların %25'inde nefropatinin geliştiği gözlemlenirken,ebeveyni albuminürisiz tip2 diyabetik olan tip1 diyabetik hastanın ise sadece %9 'unda nefropati saptanmıştır.Ayrıca ailesi albuminürik tip 2 diyabetik yüklü tip1 DM'de nefropati riski ,ebeveyni albuminürisiz olanlarına kıyasla 3 kat fazla bulundu.(32)

Tip1 diyabetin komplikasyonlarını izah etmek için öne sürülen 'Glukoz Hipotezi'nin kanıtı ,DCCT,1993(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group)çalışması ile gelmiştir.Bu çalışma diyabet araştırmalarında dönüm noktası olarak kabul edilir.Kuzey Amerika'da bulunan 29 merkezden 144 hasta randomize olarak konvansiyonel tedavi(günlük bir veya iki insülin enjeksiyonu,3 ayda bir poliklinik kontrolü,hastanın insülin dozunu değiştirmeden kendi kendine yaptığı kan şekeri kontrolü)veya intensif tedavi(günlük üç veya dört kez insülin enjeksiyonu veya insülin pompası tedavisi ,aylık poliklinik kontrolü ve haftalık telefon kontrolü,sık sık kan glukozu monitorizasyonu ile insülin dozunun düzeltilmesi ve diet-egzersiz programı)gruplarına ayrılmıştır.9 Yıllık tedavi süresi sonunda intensif tedavi grubunda daha iyi glisemi kontrolü sağlanmıştır.Klinik olarak önemli olan retinopati,nefropati ve nöropati yine bu grupta önemli ölçüde azalmıştır.Çalışmanın başlangıcında retinopati komplikasyonu olmayanlarda retinopatinin kümülatif sıklığı ,intensif tedavi grubunda %75 azalmıştır.DCCT 'de normoalbuminürik hastalarda mikroalbuminüri riskinde azalma %39,yoğun tedavi alan grupta proteinüride azalma konvansiyonel tedavi alan gruba göre %54 kadar olmuştur.(33)

Komplikasyonları primer önlemede tip 1 diabetes mellitus 'ta DCCT(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group)(33),tip 2 diabetes mellitus 'ta UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)(34)gliseminin iyi kontrolünün mikroalbuminüri riskini önemle azalttığını göstermiştir.

Roll ve arkadaşlarının farklı hastalık süresi olan(2 ile 52 sene, ortalama 13,2 sene) 146 mikrovasküler komplikasyonlu hastada yaptığı çalışmada %37 anti GAD(+) (54/146) ve %22 ICA (+) (32/146)tesbit edilmiştir. Anti GAD ve ICA hastalarda tesbit edilmesinin diyabetik komplikasyonla ilgisinin olmadığı gösterilmiştir.(35)

Dr.Maria Svensson ve arkadaşlarının Kuzey İsveçte ,Umea Universty Hospitalda,2004 yılında İsveç Çocukluk Diabetleri Komitesi kayıtları kullanılarak yapılan çalışmada çocukluk çağında tip 1 diyabet hastalarında erken glisemik kontrol ,hastalığın başlangıç yaşı ile mikrovasküler komplikasyonların gelişim süreci karşılaştırılmıştır.Bu çalışmada amaç,hastalığın erken döneminde

glisemik kontrolün etkisi (HbA1c) ve çocukluk çağı tip 1 diyabette yeni başlamış diyabetik nefropatinin ve retinopatinin oluşumunda semptomların çıkış yaşının etkisi çalışılmasıydı.(36)

Çalışma 0-14 yaş arasında 94 hastada yapıldı.17 Hastada takip periyodu süresince nefropati kriterleri ortaya çıktı.Nefropati tanısının ortalama zamanı diyabet başlangıcından itibaren  $9\pm 3$  yıldır.45 Hastada takip periyodu süresince retinopatinin tüm kriterleri gelişti.Retinopatinin ortalama tanı zamanı ,diyabet başlangıcından itibaren  $11\pm 4$  yıldır.Bu çalışmada sadece glisemik kontrolün(tüm takip periyodu boyunca başlangıç yaşı,doğum kilosu,cinsiyet,sigara kullanım ayarlaması)nefropati gelişmesinde etkili olduğu görüldü. Retinopati ortaya çıkana kadar veya tüm periyod boyunca ve diyabetin ilk 5 yılındaki glisemik seviyedir,retinopati gelişiminde belirgin bir etkisi vardı.Diyabet başlangıç yaşı zayıf fakat bariz bağımsız bir belirteç olarak saptanmıştır.Kaplan-Meier Analizine göre dn ve dr gelişiminin kümülatif olasılığı hesaplanmış.Diyabetik nefropati göz önüne alındığında gruplar arası fark yok iken diğer yaş gruplarına kıyasla diyabetik retinopati için 5 yaşından önce tanı alan DM 'lilerde zamanın uzadığı görülmüştür.Diyabetin ilk 5 yılı boyunca ,ortalama HbA1c diyabetik nefropati için biraz önemli bir belirteçtir,fakat diyabetik retinopati için gerçekten önemli bir belirteçtir olarak saptanmıştır.Bu çalışmanın sonucunda zayıf erken glisemik kontrol (ilk 5 yıl içinde)12 yıllık tip 1DM'li genç hastaların %50'sinden fazlasında saptanabilir mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir.Diyabetin 5 yaşından önce başlaması komplikasyonların ortaya çıkışını geçiktirebilir.Kaplan Meier Analizi; 5 yaşından önce diabetle, 5-11 yaş grubu ile ve 11 yaşından büyükler ile karşılaştırıldığında,Diyabetik retinopati oluşumunun daha uzun zaman aldığı göstermiştir.Fakat diyabetik nefropati açısından net bir eğilim görülmemiştir.(36)

Biz çalışmamızda diyabet başlangıç yaşının mikrovasküler komplikasyon gelişme süresine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştık. Çalışma verileri kullanılarak başlangıç yaşı ile komplikasyon gelişme süresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile bakıldı. Diyabetik retinopati oluşma süresi ile DM başlangıç yaşı arasında anlamlı ters yönde bir ilişki bulundu. Fakat diyabetik nefropati için anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışma grubumuzda diyabet başlangıç yaş aralığı 5-37 yaş saptandı. Hastalarımızın %45'inde dm başlangıç yaş aralığı 11-20 saptandı. DM teşhisinden kaç yıl sonra retinopati geliştiğine bakıldığında %26 11-20 yılda ortaya çıktığı saptanmıştır. DM teşhis tarihinden kaç yıl sonra nefropati geliştiğine bakıldığında ise %41 0-10 yılda ortaya çıktığı saptanmıştır. Retinopati gelişme yılı ortalaması 19.47 yıl iken, nefropati gelişme yılı ortalaması ise 13.22 yıldır.

Diyabet başlangıç yaşlarına göre gruplanarak komplikasyon gelişme yılı ortalamasına bakıldığında; başlangıç yaşı 0-10 yaş aralığında olan hastalarda komplikasyon gelişme yılı ortalaması 13.7 yıl iken, retinopati gelişme yılı ortalaması 13.5 saptanmıştır. Bu DM başlangıç yaş aralığı nefropati komplikasyonunun gelişimini hızlandırmıştır. Erken başlangıç DM’de nefropatiyi tetikler ve retinopati gelişiminde de payı vardır, diyebiliriz. DM başlangıç yaşı 11-20 olan gruba bakıldığında; komplikasyon gelişme yılı ortalaması diyabetik nefropati için 12.5 yıl iken diyabetik retinopati için 17.6 yıldır. Erken yaş ve erken tanı almanın diyabetik retinopati gelişimini geciktirdiği bizim çalışmamızın verileri ile doğrulanmıştır.

Diyabetik nefropati, hem tip 1 hem tip 2 diyabette rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Zaten çalışmamızda nefropati gelişen hasta sayısı retinopati gelişenlere göre daha fazla bulundu.

Diyabetik nefropatinin kan basıncı ve fibrinojen düzeylerini yükselterek, lipoprotein profilini değiştirerek proliferatif retinopati gelişme riskini arttırabileceği öne sürülmüştür. Ancak çalışmamızdaki 69 hastanın yalnız 18’inde her iki komplikasyon beraber görüldü. Hastalarımızın %26’sında birliktelik mevcuttur.

Kaplan-Meier sağkalım analizine göre:

Retinopatisiz sağ kalım yılı ortalaması:19.47 yıl

Nefropatisiz sağ kalım yılı ortalaması:13.22 yıl saptanmıştır.Yine nefropati gelişmesi ,retinopati gelişimine göre daha kısa sürede olmaktadır.

Dr.Maria Svensson ve arkadaşlarının Kuzey İsveç’te yaptığı çalışmaya baktığımızda;hasta grubu yaş açısından bizim hasta popülasyonumuza göre daha küçük olmakla birlikte saptanan sonuçlar benzerlik göstermektedir.

Dr.Maria Svensson’un çalışmasında DM başlangıç yaşı ile komplikasyon başlama süresi bakıldığında nefropati retinopatiye göre daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada da Kaplan-Meier sağkalım analizi yapılmış ve nefropati ve retinopati gelişiminin kümülatif olasılığı hesaplanmış ve nefropati için anlamlı fark saptanmamakla birlikte retinopati için 5 yaşından önce tanı alan DM tip 1 hastalarında retinopati ortaya çıkış süresinin diğerlerine göre uzadığı görülmüştür.Bu sonuç bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Bu çalışmadan farklı olarak biz çalışmamızda iyi glisemik kontrol veya erken glisemik kontrolün etkisini dikkate almadık.Dr.Maria çalışmasında iyi glisemik kontrolün rolünüde araştırmış ve sadece nefropati gelişimi üzerinde etkili olduğunu görmüştür.

Bizim çalışmamıza alınan hastaların verilerine ve yapılan benzer çalışmalardan elde edilen verilerin istatistiksel sonucuna bakacak olursak;

Tip 1 diyabette başlangıç yaşının ve komplikasyon çıkana kadar geçen hastalıklı srenin komplikasyon gelişimine etkisi aşıktır. Erken yaşta tanı alıp ,kötü glisemik kontrolü olan hastalarda nefropati dolayısı ile retinopati gelişme riski yüksektir. Diğer taraftan erken tanı almak, tedaviye erken başlamış bulunmak ve iyi glisemik kontrol ile takip edilmek komplikasyon gelişim süresini uzatmaktadır. Genetik ,evresel, araya giren diğer hastalıklar ve daha bir çok faktörün komplikasyon gelişim süresine etkisi vardır.

Biz alışmamızda ; diyabet başlangıç yaşının mikrovasküler komplikasyon gelişme süresine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştık. Çalışma verileri kullanılarak diyabet başlangıç yaşı ile komplikasyon gelişme süresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon kat sayısı ile bakıldı. Retinopati için anlamlı ters yönde bir ilişki saptanırken , nefropati için anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak; diyabet başlangıç yaşının retinopati gelişim süresine etkisi olduğu bulunmuştur. Diyabet başlangıç yaşı küçüldükçe tip 1 diyabetli hastalarımızda retinopatisiz sağ kalım süresi uzamış yani retinopatinin daha geç başladığı bulunmuştur. Fakat nefropati için anlamlı bir veri oluşmamıştır.

## 6.ÖZET

Tip 1 DM insidansı tüm dünyada sürekli olarak artış göstermektedir.Bu artışa paralel olarak diyabetik hastalarda kronik komplikasyonların görülme sıklığını arttırmakta ve Tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları sorununa etkili bir çözüm gerekliliğini gündeme getirmektedir.Komplikasyonlar hipergliseminin görülmesinden ortalama 15-20 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.Bu komplikasyonların kesin nedeni bilinmemekle birlikte muhtemelen bir çok faktör etkili olmaktadır.

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğinde takip ve tedavi edilen 170 tip1 diyabetik (ADA kriterlerine göre) hastanın takip dosyası verileri kullanıldı.Aralarından diyabetik nefropati,retinopati ve her iki komplikasyonda içeren hastaların dosyaları seçildi.69 Hasta çalışmaya alınmış oldu. Retrospektif yolla gerekli veriler kaydedildi.

Çalışmaya diyabetik retinopati ve /veya nefropati gelişen hastalar alındı.Yeterli kayıt ve sayıya ulaşılamadığından diyabetik nöropati çalışma kapsamı dışında tutuldu.Çalışmaya alınan her hastanın diyabet başlangıç yaşı ,retinopati ve/veya nefropati gelişme süresi not edildi.Vaka seçiminde her yaş,cins ve meslek grubundan hastalar çalışmaya dahil edildi.Hastaların hepsi aşikar diyabetik hastalardı.

Diyabet başlangıç yaşlarına göre gruplanarak komplikasyon gelişme yılı ortalamasına bakıldığında; başlangıç yaşı 0-10 yaş aralığında olan hastalarda komplikasyon gelişme yılı ortalaması 13.7 yıl iken, retinopati gelişme yılı ortalaması13.5 saptanmıştır. Bu DM başlangıç yaş aralığı nefropati komplikasyonunun gelişimini hızlandırmıştır. Erken başlangıç DM’de nefropatiyi tetikler ve retinopati gelişiminde de payı vardır, diyebiliriz. DM başlangıç yaşı 11-20 olan gruba bakıldığında; komplikasyon gelişme yılı ortalaması diyabetik nefropati için 12.5 yıl iken diyabetik retinopati için 17.6 yıldır. Erken yaş ve erken tanı almanın diyabetik retinopati gelişimini geciktirdiği bizim çalışmamızın verileri ile doğrulanmıştır.

Biz çalışmamızda ; diyabet başlangıç yaşının mikrovasküler komplikasyon gelişme süresine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştık. Çalışma verileri kullanılarak diyabet başlangıç yaşı ile komplikasyon gelişme süresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon kat sayısı ile bakıldı. Retinopati için anlamlı ters yönde bir ilişki bulunurken , nefropati için anlamlı bir ilişki bulunmadı. Diabetes Mellitus başlangıç yaşının, diyabetik retinopati komplikasyonunun gelişme süresine etkisi olduğunu ,erken yaşta tanı almanın retinopati komplikasyonunu geciktirdiğini saptadık.

## 7.KAYNAKLAR

- 1)Koloğlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı .Prof.Dr.Gürbüz Erdoğan 2005 MN Medikal ve Nobel Yayınevi
- 2) Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus İstanbul 2001
- 3)Büyükdevrim,M.T.Yılmaz,I.Satman,N.Dinççağ,K.Karşıdağ,Y.Adluntaş,Diabetolojiye giriş,laboratuar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu 1996
- 4) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics,Carl A. Burtis,2006,İstanbul Tıp Kitabevi
- 5)Erdoğan G. DM ted.1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1997
- 6)Bağrıaçık N.Tanı,komplikasyonlara yaklaşım,tedavi konsensus el kitabı
- 7)Bates A:Diabetes in old age pract diabetes 3:120-123 1986
- 8) Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen H. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition WB. Saunders Company
- 9) Burant CF:Medical Management of Type Two Diabetes 5th Ed.American Diabetes Association 2004
- 10) American Diabetes Association :Diagnosis and Classification od Diabetes Mellitus Diabetes Care 27 (suppl.1)5:5-10 2004
- 11)Bertramsj,Hintzen V,Schlict V ,schoeps,s:c 4 Another marker for type 1 Diabetes Lancet 1982;1:41
- 12)RatterJI .Rimosn DL:The genetic of the glucose intolerances.Am J med.1981;70:116
- 13)Bağrıaçık N.Tanı,komplikasyonlara yaklaşım,tedavi konsensus el kitabı.Novonordisk. İst.1997
- 14)Deckert T,Kofeod –Enoveoldsen,A.Norgorad K.et all:Microalbuminüria:İmplication for micro and macrovasküler disease DiabetsCare 15:1181-1191 1992

- 15) Herman WH: Eye Disease and nephropathy in NIDDM. Diabetes Care 13:24-29 1990
- 16) Osterby R, Gundersen HJG: Glomerular Size and Structure in diabetes mellitus Diabetologia 33:407-10 1990
- 17) Norgaard K, Feldt B, Borch K et al : Prevalence of hypertension in type 1 diabetes mellitus Diabetologia 33:407-10 1990
- 18) Navar SM, Steffes MW, Ellis EN et al : Structural – functional relationship in diabetic nephropathy
- 19) Mogensen CE: Renal changes and nephropathy in diabetes , Hoechst Marion Roussel, Bridgewater NJ , sayfa 3-12, 1996
- 20) Gulan M, Gottesman S, Zinman B: Biosynthetic human insulin improves postprandial glucose excursions in type 1 diabetes Ann. Intern. Med. 107(4) 506-9 1987
- 21) Alello LM, Calsallerano JD: Ocular Complications of diabetes mellitus in: Joslins dm Eds . CR Kahn, GC Weir , Lea and Febigen , 13th ed, Philadelphia , Baltimore , 771-773 1994
- 22) Kochner EM: Diabetic Retinopathy BMJ. 307:1195-9. 1993
- 23) Frak NF : On the pathogenesis of diabetic retinopathy ophthalmology 98:586-93. 1991
- 24) Greene DA , Lattimer SA , Sima AAF: Sorbitol, phosphoinositides and sodium potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications N. Engl. J. Med 316:559-606 1987
- 25) Koloğlu S: Diabetes Mellitus temel ve klinik endokrinoloji 1. baskı Medikal network ve Nobel Ankara 1996. P:367-386
- 26) Diyabet El Kitabı , Gareth Williams, John C. Pickup 3. Baskı 2004
- 27) American Diabetes Association , Diabetes Care 15-2 :21-28 1992
- 28) Kennedy L, Baynes JW : Non – enzymatic glycosylation and chronic complications of diabetes : An overview diabetologia 26:93 1984

- 29) Edelstein D, Brown M. Mechanistic studies of advanced glycosylation and product inhibition by aminoguanidine diabetes 41:29-9 1992
- 30) Tip 2 diabet için taktikler diabet dergisi 1(2):43-48 Hekimler Yayın Birliği 1999
- 31) Gupta .S, Rifici V, Crowley S et all: Interactions of LDL and modified LDL with mesengial cell and matrix. Kidney int.41:1161-9 1992
- 32) Fagerudd JA, Petterson-Fernholm kj, Granhagen-Riskac, Groop-H: The impact of a family history of type 2DM on the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 DM .Diabetologia 42:519-526,1999.
- 33) Anon. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N.Engl.J.med.1993;329:997-86
- 34) UK Prospective Diabetes study. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
- 35) Roll, Ursula; Nuber, Axel; Schroder, Anja, Hans-U; Ziegler, Anette-G: No Association of antibodies to glutamic Acid Decarboxylase and Diabetic Complications in Patients With IIDM 20 December 1993 and accepted in revised form 21 July 1994
- 36) Early glysemic control , age at onset, and development of mikrovasküler complications in childhood-onset type 1 diabetes. Diabetes care 27:955-962,2004