



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL ŖİŐLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ

Koordinatör: Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

RAMAZAN AYINDA TİP 2 DM HASTALARININ YEME
ALIŐKANLIKLARI VE KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hilal Tokel

Ocak,2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmemde katkıları bulunan Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, 2. Cerrahi Kliniği şefi Uzm. Dr. Gürkan Yetkin'e, 1. Çocuk Servisi Klinik Şefi Dr. Ayşe Palandüz'e, 2. Çocuk Servisi Klinik Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU'na, 3. Çocuk Servisi Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA'ya, 4. Çocuk Servisi Klinik Şefi Dr. Tülay OLGUN'a, 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Klinik Şefi Op. Dr. Melehat Dönmez Kesim'e ve Psikiatri Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen 2. Dahiliye Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, tez danışmanım Doç. Dr. Sema UÇAK'a, Uzm Dr. Levent AYDIN'a, hastanenin dört bir yanında acillerde, doğumhanede, aşı merkezinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara, sağlık memurlarına ve personel ekibine teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimime başladığımda tanıştığım ve birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum Sedakat GÜNSEREN, Ali Osman ÖZTÜRK'e ve diğer tüm arkadaşlarıma, aşı merkezi hemşireleri Gülten ARAS ve Memnune EVCI' ye çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem için bana tüm imkanları sunan annem Leyla Tokel ve babam Hasan Metin Tokel'e, kardeşlerim Emre, Kürşad Tokel'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Hilal Tokel

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

NIDDM: Non independent diabetes mellitus

IDDM: İnsülin dependent diabetes mellitus

ADA: American Diabetes Association

IFG: Impaired Fasting Glycemia (Bozulmuş Açlık Glukozu)

ICA: Islet Cell Autoantibody

IGT: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

LADA : Latent Autoimmun Diabetes of Adults

USG: Ultrasonografi

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

BMI: Body mass index

HLA: Human leukocyte antigen

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diabetes Mellitusun tarihçesi	3
2.2.Diabetes Mellitusun tanımı	4
2.3.Diabetes Mellitusun epidemiyolojisi	4
2.4.Diabetes Mellitusun sınıflaması	5
2.4.1.İnsüline bağımlı diabetes mellitus IDDM	10
2.4.2.İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus NIDDM	13
2.4.3.Malnütrisyonla ilgili diabetes mellitus	16
2.4.4.Diğer spesifik diabet tipleri	16
2.4.5.Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu	18
2.5.Diabetes mellitusun ve bozulmuş glukoz toleransının tanısı	19
2.6.Diabetes mellitusun tedavisi	21
2.7.Diabetes mellitusun komplikasyonları	23
2.7.1.Makrovasküler komplikasyonlar	26
2.7.1.1.Kardiovasküler hastalıklar	26
2.7.1.2.Serebrovasküler hastalıklar	28
2.7.1.3.Periferik damar hastalığı	28
2.7.2.Mikrovasküler komplikasyonlar	30
2.7.2.1.Diabetik nefropati	30
2.7.2.2.Diabetik noropati	34
2.7.2.3.Diabetik retinopati	35
3.MATERYAL METOD	38
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	46
6.ÖZET	50
7.KAYNAKLAR	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. DM endojen insülinin mutlak ve göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis ile seyreden bir sendromdur. İnsülin ve oral antidiabetik ilaçların keşfiyle diabetli hastaların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Bu sebeple diabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen, kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Tip 2 diabetes mellitus tüm diabet vakalarının %80-90'ını oluşturur (1). Ülkemizdeki DM insidansı %1.6, prevalansı ise %3,5-5 arasındadır (2).

Diabet prevalansının geniş müslüman popülasyonlarının olduğu birçok ülkede ,batı ülkelerindeki oranlara benzer olduğu görülmekte ve şehirleşme ve sosyo ekonomik gelişmenin sonucu yılda %10 oranında atmaktadır. (3) Dünyada 1 milyardan fazla Müslüman vardır ve bunların çoğu ay yılına göre senede bir ay (Ramazan ayı) gün doğumu ile gün batımı arasında kesin bir açlık orucu tutmaktadır.(içecek ve yiyecek yok). Oruç tutmak İslamın 5 gereğinden biridir.Bununla birlikte, oruç sağlığı önemli ölçüde etkileyecekse veya kişi hastaysa, İslam kişiyi oruçtan muaf tutar. Buna rağmen, önemli sayıda hasta doktorlarının tavsiyesine ve dini otoritelerin izin vermemesine rağmen oruç tutmakta ısrar eder.

Asya (4, 5), Orta Doğu (6, 7) ve Mağrip (Maghreb, Mısır dışında Kuzey Afrika ülkeleri) ülkelerinde (8, 9) birçok geniş epidemiyolojik çalışma yapılmışsa da, Müslüman dünyasında diyabetin standart yönetimi ile ilgili halen bilgi eksikliği bulunmaktadır.Bununla birlikte, geçmişteki bu çalışmalar özellikle Ramazan'da diyabetin yönetimini tarif etmemektedir. Ramazan'da oruç tutan diyabetik hastaların oranı ile ilgili epidemiyolojik veri mevcut değildir.

Bazı çalışmalarda hem normoglisemik hastalarda (10,11) hem de diabetik hastalarda (12, 13, 14, 15, 16, 17) Ramazan' da oruç sırasında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler araştırılmıştır. Kan lipid düzeyleri ve vucut ağırlığının bazen düştüğü gösterilmiş olsa da bunlardan çoğu, glisemik kontrolde çok az değişiklik göstermiştir.(16)

Ramazandan önce, Ramazan sırasında ve daha sonraki döneminin izlenmesi ve ilaç rejimleri ile ilgili tavsiyelerin yanı sıra oruç tutmaktan muaf tutulması gereken hasta gruplarının tanımlarının da yer aldığı klavuzları yapılandırmak üzere, 1995 'te Fas' da bir Uluslararası Fikirbirliği Toplantısı (18) düzenlenmiştir. Biguanid veya sulfanilüre ile tedavi edilirken stabil olan ve herhangi ilerleyici komorbid patolojik komplikasyonu olmayan tip 2 diabetiklerin de dahil olduğu hastalar için kabul edilebilir risk ile, oruca izin vermenin

kriterleri tanımlanmıştır. Diğer yandan Tip 1 diyabetik hastalar, hastalığı stabil olmayanlar, komorbid dejeneratif hastalığı olanlar, hamileler ve yaşlılar oruçtan muaf tutulmalıdır. Ramazan sırasında ve daha sonra izlem ve hastalar için eğitim programları önerilmektedir.

Yine de pratikte bu klavuzlara ne derece uyulduğu bilinmemektedir. Buna ek olarak Ramazan' da oruç tutan hastalarda yaşam şekli değişiklikleri, komplikasyonların sıklığı ve Ramazan sırasında tedavi rejimlerindeki değişiklik bilinmezliğini büyük oranda sürdürmektedir.

Bu çalışmanın amacı Ramazan ayı boyunca diyabetin durumunu ve oruç tutmanın hastanın iyilik haline ve diyabetin yönetimine olan potansiyel etkilerini araştırmak, hastaların yeme alışkanlıklarını ve karakteristik özelliklerini değerlendirmek olmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Diabetes mellitus poliüri, polifaji, polidipsi gibi kardinal belirtileri, zayıflama, çevre organlarda trofik bozukluklar ve enfeksiyonlar ile bir araya getiren bir hastalık olduğundan eski hekimlerin de gözünden kaçmamıştır.

Tarihte, Diabetes Mellitusla (DM) ilgili ilk tanımlamalara bundan 3000 yıl önceki kaynaklarda rastlanır.Yunancada diabeinein kelimesinden türetilen diabetesin manası (hastaların çok su içme ve çok idrara çıkması vurgulanarak erime hastalığı) olarak tarif edilmiştir. Latince bal anlamına gelen Mellitus tatlı idrarından dolayı çok sonraları eklenmiştir.

Mısır uygarlığında, M.Ö. 1500 yılına ait Ebers papirüsünde diabetten söz edilmektedir. Eski Hint Uygarlığında, “Charak samhira” adlı tıp kitabında, M.Ö. 600 yılında diabetin yeri üriner hastalıklar arasındadır. M.Ö. 150 yıl önce, Kapadokya’da Areteus, ilk defa “diabetes” adını kullanmıştır (19,20).

M.S. 9. y.y.’da İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y. İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların İdrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. y.y.’da William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen “Mellitus” u ekledi. 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu açıkladı. 19. y.y.’da Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 19. y.y.’ın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve “asidoz” terimini yerleştirmiştir. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes Mellitus’da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı.

1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler. İnsülinin, 11 ocak 1922 de 14 yaşındaki Leonard Thomson’un tedavisinde başarıyla kullanılmasından önce, hayatın erken döneminde ortaya çıkan bu rahatsızlık bir ölüm fermanı niteliğindedir. 1936’da Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamini ilave ederek daha uzun etkili insülini buldu. 1972’de Lilly saf insülini piyasaya sürdü. Aynı yıllarda Amerikada oral antidiabetik ilaçların kardiovasküler komplikasyonlardaki faydalı etkisi heyecanla karşılandı ve hemen ikinci jenerasyon oral antidiabetikler bulundu . (21,22,23)

1966’da ilk pankreas, 1990’da ise ilk ciddi adacık hücre tranplantasyonu yapıldı. İmmunsupresyonunda steroid harici ilaçlar kullanılarak daha iyi sonuçlar elde edildi (23). Son yıllardaki gelişmelerle Lispro çok kısa etkili ve glargin uzun etkili insülin analogları kullanıma başlandı (21,23).

1936'da Kimmelstiel ve Wilson'un "interkapiller glomerulosklerozi" tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren "Diabetik nefropati" tablosu tanınmış oldu. 1955'de diabet tedavisinde oral antidiabetik ilaçlar kullanıma girdi. (tolbutamid). 1973'te Danimarka'da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde "Recombinant DNA" teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir.(20, 24, 25)

2.2.Diabetes Mellitusun Tanımı

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında 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.

2.3.Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Dünyada 150 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış özellikle tip 2 DM prevalansının artmasına bağlıdır. DM prevalansının dramatik olarak artması genetik faktörler yanında yaşam süresinin uzaması, obezite, fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur.

Diyabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle tip 2 diyabet ortalama %5-10, tip 1 diyabet ise %0.5-1 civarındadır.

Diabetes Mellitus insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır. İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler. Bunlardan Finlandiyanın insidansı yıllık 35/100.000 ile yüksek, Japonya ve Çin'in Tip 1 DM insidansı 3/100 000 ile düşük, Kuzey Avrupa ve ABD'nin 8- 17/100.000 ile orta derecedir.

Tip 2 DM prevalansı ve (IGT) Pasifik adalarında yüksek, Hindistan ve ABD'de orta, Rusya ve Çin'de düşüktür. Bu değişkenlik genetik, davranışsal ve çevresel faktörlere bağlanmıştır. Diabetes Mellitus prevalansı ayrıca ele alınan ülkenin farklı etnik gruplarında da değişkenlik gösterir. (26, 27, 28)

Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında tip 2 DM prevalansının %7.2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4.9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) %6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de 2.6 milyon

diyabetli, 1,6 milyon prediyabetli birey vardır. Yani hastaların 1/3'ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler (29, 30, 31).Diyabet sıklığı, 60 yaş üzerinde %20' yi asmaktadır.

Avrupa'da yapılan son çalışmalar, tip 2 diyabetten önce gelen IFG ve IGT' nin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. Bozulmuş glikoz toleransının 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30' a yükselmektedir. (32)

2.4.Diabetes Mellitusun sınıflaması

ADA 1997 raporuna göre etyolojik sınıflaması (29, 33, 34)

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

1. İmmun nedenli
2. İdiyopatik

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

1. Periferik insülin direnci ön planda
2. İnsülin sekresyonu yetmezliği ön planda

III. Diğer spesifik tipler

1. Hücre fonksiyonunun genetik defektleri
 - Kromozom 12, HNF-1a (MODY3 Maturity Onset Diabetes of the Young)
 - Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
 - Kromozom 20, HNF-4a (MODY1)
 - Mitokondrial DNA
 - Diğerleri
2. İnsülin fonksiyonunda genetik defektler
 - Tip A insülin direnci
 - Leprechaunism
 - Rabson-Mendenhall Sendromu
 - Lipoatrofik diyabet
 - Diğerleri
3. Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Pankreatitler
 - Travmal pankreatektomi
 - Neoplaziler
 - Kistik fibroz
 - Hemakromatoz
 - Fibrokalküloz pankreatopati

- Diğerleri
4. Endokrinopatiler
- Akromegali
 - Cushing Sendromu
 - Glukogonoma
 - Feokromositoma
 - Hipertiroidi
 - Somatostatinoma
 - Aldosteronoma
 - Diğerleri
5. İlaç ve kimyasal sebepler
- Vakor
 - Pentamidin
 - Nikotik asit
 - Glukokortikoidler
 - Tiroid hormonları
 - Diazoksit
 - b-adrenerjik agonistler
 - Tiazidler
 - Dilantin
 - a interferon
 - Diğerleri
6. Enfeksiyonlar
- Konjenital rubella
 - Sitomegalovirus enfeksiyonu
 - Diğerleri
7. Otoimmün diyabetin nadir formları
- Stiff-man Sendromu
 - Anti-insülin reseptör antikorları
 - Diğerleri
8. Diğer genetik hastalıklar
- Down Sendromu
 - Klinifelter Sendromu
 - Turner Sendromu

- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Myotonik distorfi
- Porfiri
- Prader Willi Sendromu

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

NIDDM hastaların önemli bir bölümü tipik olarak obez ve hiperinsülinemik iken, insülin hiposekresyonunun görüldüğü obez olmayan NIDDM hastaları da bulunmaktadır ve tanıyı izleyen birkaç ay veya yıl içinde oral hipoglisemik ilaçlarla yapılan tedavi başarısız olmakta, bunun sonucunda da insülin bağımlılığına doğru bir ilerleme olmaktadır. Diğer bir deyişle klasik IDDM ve NIDDM, sadece diğer bir sınıflandırma ölçeğinin zıt kutuplarıdır. Bunun bir göstergesi olarak NIDDM grubundaki bazı kişiler ilk klinik prezentasyonda NIDDM olarak tanınırlar fakat gerçekte yavaş ilerleyen bir IDDM hastasıdır. Bu durum son yıllarda yavaş seyirli tip 1 diabet veya yetişkinlerin Latent Otoimmün Diabeti (LADA) olarak bilinmektedir. (35)

Diabetin sınıflandırılmasındaki önemli bir değişiklik, 1985 WHO Çalışma Grubu'unca önerilen (36), daha önceleri tropikal diabet olarak adlandırılan ve IDDM ve NIDDM ile sıralamaya giren ana bir klinik alt tip olan Malnütrisyona Bağlı Diabetes Mellitus' un (NRDM) ortaya çıkması oldu. MRDM, ne IDDM ne de NIDDM kategorilerine tam anlamıyla girmektedir ve başka bir terminoloji olan fibrokalkülöz pankreatik diabet de yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla genç yetişkinleri etkileyen bu hastalık, şiddetli ketoasidozisle birlikte olmadığı ve insülin bağımlılığı da aralıklı olduğundan “Fazik İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus” (PIDDM) olarak tanımlanmaktadır. Hindistan, Bangladeş ve Endonezya'nın belli bölgelerini de içine alan bazı ülkelerde MRDM' nin batı ülkelerinde NIDDM' nin olduğu kadar yaygın olduğu görüşü ileri sürülmektedir, fakat destekleyici epidemiyolojik veriler yetersizdir.

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından 1979 yılında yapılan ve 1985 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından son şekli verilmiş diabet sınıflaması tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve ilgili glikoz intoleranslarının sınıflaması (WHO 1985)

■Klinik Sınıflar .
DİABETES MELLİTUS
1-İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
2-İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
Non-obez
Obez
3-Malnutrisyonla İlgili Diabetes Mellitus
4-Bazı sendromlar ve diğer durumlarla ilgili diabetes mellitus
5-Pankreas hastalıkları
6-Hormonal bozukluklarla ilgili hastalıklar
7-İlaçlara ve diğer kimyasal maddelere bağımlı durumlar
8-İnsülin yapısında veya insülin reseptörünün yapısındaki bozukluklar
9-Bazı genetik sendromlar
10-Diğer nedenler
BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI
Non-obez
Obez
Bazı durumlar ve sendromlarla ilgili olanlar
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
■İstatistiksel Risk Grupları
(Glikoz toleransı normal olmasına karşın ileri senelerde diabet gelişme olasılığı yüksek olan hastalar)
Daha önce glikoz intoleransı saptanmış olup, normale dönenler
Potansiyel glikoz tolerans anomalisi

Tablo 2: Diabetes Mellitusun diğer tipleri

1-Pankreatik hastalıklara bağlı

- Kronik ve tekrarlayıcı pankreatit
- Hematokromatosis

2- Diğer endokrin hastalıklarının neden olduğu Diabetes Mellitus

- Cushing sendromu
- Akromegali
- Tirotoksikosis
- Feokromasitoma
- Hiperaldestrinoma
- Glukagonoma

3-Kimyasal maddelere ve ilaçlara bağlı Diabetes Mellitus

- Glukokortikoid ve kortikotrofinler
- Diüretikler
- Beta-blokerler
- Beta₂-agonistler
- Fenitoinler
- siklosiporinler
- Nikotinic asit
- Diazoksid
- Vacor (böcek öldürücü ilaç)

4-İnsülin veya reseptörlerinin anomalisine bağlı Diabetes Mellitus

- İnsülinepatiler
- Reseptör defektleri
- Dolaşımdaki antireseptör antikorları

5-Genetik sendromla ilişkili Diabetes Mellitus

- DIDMOAD sendromu
- Miyotonik distrofi ve diğer kas hastalıkları
- Lipoatrofik diabet
- Tip 1 glikojen depo hastalığı
- Kistik fibrosis

ADA 2003 önerilerine göre DM klinik olarak ise 4 farklı grupta incelenir:

1. Tip 1 DM: Absolu insülin eksikliğine sebep olan B hücre harabiyeti sonucu gelişir.
2. Tip 2 DM: İnsülin direnci varlığında insülin segresyonunda progresif azalma sonucu gelişir.
3. Diğer spesifik tip DM: B hücre genetik hastalıkları, insülin hedef organlarda genetik hastalıklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaçlar vs. gibi sebeplerden dolayı ortaya çıkan DM
4. Gestasyonel DM: Hamilelikte ortaya çıkan DM .

Tip-1 diabetes mellitus' a uyan HLA antijenlerine sahip olup, normoglisemisi olan ve dolaşımda islet hücresi antikorları veya insüline karşı otoantikorlar saptanan bireylerde büyük olasılıkla diabetes mellitus geçirecekler arasındadır. İstatistiksel olarak risk altında bulunan gruba giren bireylerin erken tanı açısından periodik kontrollerden geçmesi gerekir.

2.4.1.İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus IDDM

Pankreastan salgılanan endojen insülinin eksikliğine veya yokluğuna bağlı olarak gelişir. Bu yüzden tedavide insülin mutlaka gereklidir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Olguların çoğuna 30 yaş öncesinde tanı konulmasına rağmen yaşlılarda da ortaya çıkabilir. İnsülin sadece hiperglisemik semptomları kontrol etmekle kalmaz aynı zamanda da hastanın ketoasidoza girmesini de önler. Tablo 11' de gösterildiği gibi etyolojik olarak sınıflandırıldığında 7 alt gruba ayrılır. Bu gruplar içerisinde en sık rastlanılanı pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır. Buna Tip 1 diabetes mellitus adı da verilmektedir. Yakın bir zamana kadar akut başladığı düşünülen kronik semptomların, aslında beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyonun geliştiği uzun süreli prelinik dönemi takiben ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Klinik semptomlar, ancak geç faz inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Bu şekilde Tip-1 diabetin uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyon sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Başlangıçta polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları, bitkinlik veya ketoasidoz ilk bulgu olabilir. Beta hücre rezervi henüz yeterli olanlarda ketoasidoz olmayabilir. Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hastalar zayıftır ve kural olarak kronik komplikasyonlar yoktur. Diabet henüz başladığında insülinle yapılan intensif tedavi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla sürebilen, insülin gereksiniminin olmadığı bir dönem oluşur. Buna honey-moon (balayı) dönemi adı verilir. Fakat bir süre sonra tekrar insüline gereksinim başlar ve insüline bağımlı hale gelir. Daha sonra beta hücre

rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra başlangıç yaşına bakmaksızın beta hücre harabiyeti tamamlanır. Tip 1 diabeti tip 2 diabetten ayıran karakteristik özellikler vardır.

Bunlar;

1-Ciddi hiperglisemik semptomların ani başlangıç hikayesi

2-Son zamanlardaki belirgin kilo kaybıdır. Tip 2 diabette bu durum daha az görülür, kilo kaybı daha yavaştır. Bazı tip 1 diabetikler hızlı kilo kaybından hemen önceki dönemde tanı konulduğunda obez olabilirken bazı tip 2 diabetikler de zayıf olabilirler.

3-Spontan olarak oluşan ketozis veya ketonüri mevcuttur. Uzamış açlık durumu veya araya giren ciddi hastalıklar tip 2 diabetiklerde ketozise yolaçabilir. Bunun dışında ++ veya +++ ketonüri büyük bir olasılıkla tip 1 diabeti düşündürür.

4-Tip 1 diabetiklerde glucagon ile uyarılmış C- peptid cevabı yetersizdir. 1mg İV glucagon sonrası c-peptid düzeyi <0.6 nmol/L olup bu durum eksojen insülin tedavisini gerektirir. (37,38)

5-GAD antikorları, ICA, insülin antikorları gibi otoimmün markerler ve tip1 diabete eğilim oluşturan belirli HLA grupları gösterilebilir.

İnsüline bağımlı diabetes mellitus, hastaların aile bireylerinin %15' inde görülür. Tek yumurta ikizlerinde görülme olasılığı, çift yumurta ikizlerinden daha yüksektir. Tip 1 diabetin de tip 2 diabet gibi ailesel geçiş oranının yüksek olduğu saptanmıştır. HLA antijenleri bu hastalığa yatkınlığı belirler. Ayrıca diabete yatkınlık oluşturan 14 gen saptanmıştır. DQB1 grubunda 57. pozisyonda aspartik asid bulunduğu diabet nadiren gelişir. Fakat 57. pozisyonda aspartik asid yerine başka bir amino asid (Valin) bulunduğu diabet gelişme olasılığı artar. Yapılan çalışmalar DQB*1 0302 non Asp 57 gen sıklığı ile farklı ülkelerde Tip-1 diabet sıklığı arasında doğrusal ilişki olduğunu göstermiştir. HLA DQA*1 0301-0302 ve DQB*1 (0502-0201) gruplarının Tip-1 diabet açısından yüksek risk taşıdığı, HLA DQA*1/DQB*1 gruplarının 0301-0302/0301-0201, 0501-0201/0501-0502, 0301-0302/0401-0402' nin orta derecede risk taşıdığı ve 0102/0602' nin direnç oluşturduğu gösterilmiştir.

Çeşitli ırklarda, insüline bağımlı diabetes mellitusa yatkınlık sağlayan antijenin tipi değişiktir. Beyaz ırk için HLA B8, HLA B15, HLA DR9 ve HLA DR4, zenci ırk için HLA DR7, Japonlar için HLA DR9 diabete yatkınlık sağlayan antijenlerdir. Böyle genetik yatkınlık sağlayan antijenlere sahip bir çocukta, genellikle 5-15 yaşlar arasında, tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetiği çeken olayı bazı olgularda saptamak olasıdır. Sonbahar ve kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonu salgınlarından hemen sonra Tip-1 diabetes mellitus insidansının artması, virütik enfeksiyonlar, özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki β ile ilgisi dikkat çekmiş ve bazı konularda kanıtlanmıştır.

Ancak bu grup, hastalıkların çok az bir yüzdesini oluşturmaktadır. Tetiği çektiği varsayılan diğer faktörler diyet, toksinler ve strestir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalıklarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda islet hücrelerine karşı otoantikorlar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranlarda saptanır. Tanı konulduğu anda hastaların %65-85' inde dolaşımda ICA yüksektir. Hastaların asemptomatik yakınlarında yapılan tarama çalışmalarında da %2-3 oranında ICA yüksekliği saptanmış, izleme ile bunlarda diabetes mellitus geliştiği görülmüştür. Otoantikorların çoğu IgG tipindedir. İslet hücrelerine karşı antikorlardan başka, proinsüline, glukagona, glutamik asit dekarboksilaza (GAD), mikrobakteriel ısı şok proteini -65 (human P1 matrix proteini), 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikorlar bulunur. Hümmoral immüniteden başka hüccresel immünite de uyarılmakta ve hastalığın etyopatogenezinde rol almaktadır. Hastalığın başlangıcında pankreasın, özellikle lenfositleri içeren mononükleer hüccreler tarafından infiltrasyonu olan insülitis görülür. Postmortem immünositokimyasal çalışmaları, bu hüccrelerin sitotoksik/süpressör CD8+T hüccreleri ile helper CD4+T hüccreleri ve daha az olarak killer/naturel killer (NK) olduklarını göstermiştir.

İnsüline bağımlı diabetes mellitusun diğcr bir tipi "poliglandüler otoimmün sendrom Tip 2 veya diğcr adı ile "Schmidt sendromudur". Bu hastalarda ICA titreleri çok daha uzun süre dolaşımda yüksek kalır. Ayrıca tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hüccrelerine karşı da otoantikorlar oluşur ve hipotiroidi, sürrenal yetmezliğı, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir. Çoğunlukla kadınlarda gözlenen Schmidt sendromuna zemin hazırlayan HLA antijenleri, HLA B8 ve HLA DR3' tür.

Daha ender olarak pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi, insüline bağımlı diabetes mellitusun nedenidirler.

Tablo 3: İnsüline Bağımlı diabetes mellitusun etyolojik sınıflandırılması

1. Pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımı,
2. Poliglandüler otoimmün sendrom Tip-2 (Schmidt Sendromu)
3. Viral enfeksiyonların neden olduğu b-hücresi yıkımı
Konjenital rubella virüsü
Koksaki B (Tip B₄ ve B₃)
Sitomegalovirüs (CMV)
Diğerleri.
4. Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı
5. Pankreas b- hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar
N-3- pyridylmethyl- N-p-nitrophenylurea
6. Genetik sendromlar
DIDMOAD sendromu (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık)
Fredreich ataksisi
7. Diğer: Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgısı azalması

2.4.2. İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus NIDDM

Toplumda en sık görülen diabetes mellitus tipidir. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ya da tip 2 diabet polidipsi, poliüri, polifaji, pruritus, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ile ortaya çıkarsa da çoğu kez uzun sürebilen asemptomatik dönemi mevcuttur.

Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar vardır.

Hiperglisemiye rağmen kan ve idrarda keton cisimleri azdır veya yoktur. İnsülin tedavisi çoğu kez gerekli değildir. Ketoasidoz spontan olarak oluşmaz. Sadece aşırı hiperglisemi ve hiperozmolarite durumlarında nadiren ketoasidoz koması gelişebilir. Diabetik ketoasidoz koması, şiddetli enfeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülebilen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır. Diabetik hipergliseminin

patogenezinde üç önemli faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretiminin artışıdır. Hem insülin direnci hemde bozulmuş insülin sekresyonu tip 2 diabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diabetin çoğu formları genetik yükünlük ile ilişkilidir.

NIDDM keza yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da NIDDM gelişir. Bu yüzden obez ve non obez NIDMM ayırımı etiyolojik bir farklılık oluşturur. Buna göre obez NIDDM’ de insülin direnci daha önemli iken (39), non obez NIDDM’ de insülin sekresyon bozukluğu ön plana geçer (40).

İnsülin rezistansı sendromu, diğer adı ile “Sendrom X”, Reaven ve arkadaşları tarafından yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu sendromdaki primer bozukluk, periferik insülin direncidir ve diğer bulgulardan önce ortaya çıkar. Bunu obesite, aterosklerozis, hiperlipidemi ve hipertansiyon izler. Hiperinsülinizmin özellikle trunkal obesite ile ilişkisi vardır. İleri sürülen hipotezde, hiperinsülinizmin bir büyüme faktörü gibi rol oynayıp arteriel duvardaki proliferasyonu stimüle ederek makrovasküler hastalığı başlatabileceği, sodyumun renal tübüler reabsorbsiyonunu hızlandırarak ve sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği ve son olarak karaciğerden çok düşük dansiteli lipoproteinlerin sentezini hızlandırıp ortamdan uzaklaştırılmamalarını yavaşlatabileceği varsayılmaktadır. Arterioskleroz gelişmesi sonucunda koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar bu hastalarda sık olarak görülür. Ancak yukarıda sayılan durumların hepsi diabetes mellituslu hastaların hepsinde sık olarak görülen komplikasyonlar nedeni ile sendrom X’in kesin yöntemlerle ayırıcı tanısının yapılabilmesi bu gün için mümkün değildir.

Tablo 4: NIDDM'in Etyolojik sınıflaması

İnsülin Etkisine Göre

Glikoz klirensinde intraselüler defekt

İnsülin reseptör fonksiyonunda bozukluk

İnsülin reseptör antikoru

İnsülin reseptör mutasyonu (kromozom 19 p)

İnsülin yapısında bozukluk

İnsülin gen mutasyonu (kromozom 11 p) insülin yapı anormalliği

Proinsülinin insüline dönüşümünde bozukluk

İyatrojenik

Glukokortikoidler

Büyüme hormonu

Nikotik asit

Diğerleri

İnsülin Sekresyonuna Göre

Sinyal defekti

Glukokinaz (hexokinaz IV) mutasyonu (kromozom 7 p)

β hücre kitlesinin yıkımı

Otoimmün β hücre yıkımı

Pankreatitis (fibrokalkülöz pankreatik DM)

Diğer sebepler

Bilinmeyen Patogenesis

Malnutrisyon DM, kistikfibrosiz, Talasemi, Hemokromatozis

Tasnif Dışı (3)

İnsülin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen

2.4.3.Malnütrisyonla İlgili Diabetes Mellitus

Tropikal bölgelerde sık olarak görülen iki tip NIDDM, malnütrisyonla ilgili diabetes mellitus olarak tanımlanır. Bu iki tip, fibrokalküloz pankreatik diabet ve protein yoksunluğu diabetidir. Fibrokalküloz pankreatik diabette, tekrarlayıcı karın ağrıları, pankreasın egzokrin fonksiyon bozukluğu ve pankreasta kalkülüs oluşumu vardır. Hiperglisemi oldukça şiddetlidir. Ketosiz gelişmesi çok nadirdir, ancak glisemi kontrol altına alabilmek için sık olarak insülin tedavisi gerekir.

Protein yoksunluğu diabeti, beslenme bozukluğu olan genç erişkinlerde görülür. Etiyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır, ancak insülin direnci vardır ve hiperglisemi kontrol altına alabilmek için çok yüksek dozlarda insüline gereksinim bulunmaktadır.

2.4.4.Diğer Spesifik Diabet Tipleri

Beta hücresinin genetik defektleri: Beta hücresinde genetik defekt sonucu MODY ve mitokondriyal diabet oluşur. MODY (maturity-onset diabetes of the young), genç yaşlarda ortaya çıkan erişkin tip diabetes mellitustur. Çocukluk veya adolesan yaşta ilk bulgu verir. Otozomal dominant geçişli olduğu için aile bireylerinin çoğunda diabetes mellitus vardır. Son zamanlarda bu sendromun da heterojen olduğu saptanmıştır .

Genellikle 25 yaşından önce başlayan bu tip diabet hafif hiperglisemi ile karakterize olup insülin etkisinde hafif veya hiçbir defekt olmaksızın bozulmuş insülin sekresyonu mevcuttur. Otozomal dominant kalıtım özelliğinde olup farklı kromozomlardaki üç genetik lokusta anomali saptanmıştır. Bunlar;

- 12. kromozomdaki hepatik transcription factor hepatosit nukleer factor (HNF) - 1 alfa mutasyonu (MODY 1)
- 7. kromozomdaki glukokinaz gen mutasyonu (MODY 2)
- 20. kromozomdaki hepatik transcription factor HNF-4 alfa gen mutasyonu (MODY 3)

Son yıllarda NIDDM un monogenik bir alt tipi olarak tarif edilen mitokondriyal diabette mitokondriyal DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Diabetes mellitus dışında sağırılık, myopati daha az sıklıkta ise tiroid disfonksiyonları, hipokalsemi, büyüme hormon eksikliği bulunur (41,42).En yaygın mutasyona tRNA leucine geninin 3243 pozisyonunda rastlanılmıştır.Benzer bir lezyon MELAS sendromunda oluşur. (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, stroke-like sendrom) Fakat bunda diabet oluşmaz (43)

Bazı ailelerde proinsülinin insüline çevrilememesi ile sonuçlanan ve otozomal dominant kalıtım ile geçen genetik bozukluklar tanımlanmıştır (44). Glukoz intoleransı hafif seyredir. Benzer olarak, bozulmuş reseptör bağlanmasına sebep olan mutant insülin

molekülleri üretimi de birkaç ailede tespit edilmiştir. Bu diabetes tipi otozomal geçişli olup yalnızca hafif bozulmuş hatta normal glikoz metabolizması ile seyretmektedir (45).

İnsülin etkisinde genetik defektler: İnsülinin etkisindeki genetik defektlere bağlı olarak oluşan ve sık görülmeyen diabetes tipleri de vardır.İnsülin reseptör mutasyonları ile birlikte görülen metabolik bozukluklar hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden , ağır diabete kadar değişebilir (46).Bu mutasyonu taşıyan bazı bireyler acanthosis nigricanslı olabilirler.Kadınlarda virilizasyon ve polikistik overler görülebilir(47).Geçmişte ,bu sendrom tip A insülin rezistansı olarak tanımlanmıştı.Leprechaunizm ve Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptör geninde mutasyonlarla seyreden iki pediatrik sendromdur.Beraberinde insülin reseptör fonksiyon değişiklikleri ve aşırı insülin direnci görülür.Leprechaunizm,karakteristik yüz görünümüne sahiptir ve genellikle çocukluk çağında öldürücüdür.Rabson-Mendenhall ise diş ve tırnak anomalileri ve pineal bez hiperplazisi ile birlikte dir.

İnsülin reseptör fonksiyon ve yapısındaki değişiklikler, insüline dirençli lipoatrofik diabetesli hastalarda gösterilemez. Bu nedenle lezyonların postreseptör sinyal ileti yollarında bulunduğu tahmin edilmektedir.

Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreasa difüz olarak zarar veren her şey diabete sebep olabilir. Akkiz olanlar pankreatit, travma, infeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomudur. Kanser dışındakilerde ,diabetesin oluşabilmesi için pankreas hasarının geniş olması gerekir. Fakat pankreasın yalnızca ufak bir bölümünü tutan adenokarsinomalarda da diabetes görülmüştür. Kistik fibroz ve hemokromatozide eğer pankreastaki patoloji yeteri kadar yaygınsa beta hücreleri tahrip olarak insülin sekresyonu bozulur. Fibrokalkülöz pankreopati sırta vuran karın ağrısı ile ve röntgende pankreatik kalsifikasyonlarla kendini belli eder. Otopside pankreasta fibroz ve ekzokrin kanallarda kalsiyum taşları görülmüştür.

Endokrinopatiler: Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin gibi birçok hormon insülinin etkisini antagonize eder. Bu hormonların aşırı salgılanması ile oluşan akromegali, cushing sendromu, glukoganoma, feokromatisoma diabete neden olabilir. İnsülin sekresyonunda mevcut defektleri bulunan bireylerde ortaya çıkan hiperglisemi hormon fazlalığı tedavi edildiğinde kaybolur.

Somatostatinoma ve aldosteronoma da diabete veya en azından insulin sekresyonunun azalmasına yol açar. Hiperglisemi genellikle tümörün çıkarılmasından sonra düzelir.

İlaç ve kimyasallara bağlı diabetes: Bir çok ilaç insülin salgısını bozar. Bu ilaçlar diabete neden olmazlar sadece insülin direnci olan bireylerde diabetesin oluşmasını hızlandırır(48). Vacor ve intravenöz pentamidine gibi toksik maddeler beta hücrelerini kalıcı olarak harap ederler (49, 50) Nikotinik asid ve glukokortikoid gibi bir çok ilaç ve hormon insulin

salgılanmasını bozabilir. Alfa interferon tedavisi alan ve ciddi insülin eksikliği bulunan bazı bireylerde adacık antikoru ve GAD antikoru pozitifleşerek diabetin oluştuğu bildirilmiştir (51, 52)

İnfeksiyonlar: Bazı virüs infeksiyonları diabet ile ilişkili bulunmuştur. Konjenital rubella olan hastalarda HLA ve immün markerler bakımından tip 1 diabet özelliği gösteren diabet oluşmuştur. Ayrıca coxackievirus B, cytomegalovirus, adenovirus ve kabakulak virusunun diabetin oluşmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (53, 54)

İmmün kaynaklı diabetin yaygın olmayan formları: Merkezi sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan Stiff-man sendromunda aksiyel kaslarda ağrılı katılık ve spazmlar oluşur. Yüksek düzeyde GAD antikoru geliştiği bu hastaların üçte birinde daha sonra diabet oluşur (55).

Anti-insulin reseptör antikoru hedef dokuda insulinin kendi reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek diabete neden olur (56). Bu antikolar bazen de insulin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye yol açabilirler. Antiinsulin reseptör antikoru bazen SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunabilir (56) Tip B Sendromu gibi aşırı insülin direnci sendromlarında da anti-insulin reseptör antikoru mevcuttur.

Bazen diabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu gibi kromozom anomalilerinin olduğu bir çok genetik sendrom diabetin artmış sıklığı ile birlikte olabilir. olup insülin eksikliğinin olduğu bir diabetir.İnsülin eksikliğinin olduğu diabetes mellitus, diabetes insipidus,hipogonadizm ,optik atrofi ve sinir tipi sağırlıktan oluşan Wolfram sendromu otozomal geçişlidir .(57)

2.4.5.Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glikozu

1960-70' li yıllarda, çok hafif derecede glukoz intoleransı olan hastalar, diabetik olarak değerlendiriliyordu.Fakat daha sonra bozulmuş glikoz toleransının ve yeni olarak da bozulmuş açlık glikozunun tanımlanması sonucu bunların normal glikoz toleransı ile diabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. (58) Bozulmuş glikoz toleransında açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dl altındadır fakat oral glikoz tolerans testi uygulandığında 2.saat plazma glisemi düzeyi 140-199 mg/dl arasında bulunur. Bozulmuş açlık glikozunda ise açlık plazma glikozu ≥ 100 ile < 126 mg/dl arasındadır.Her iki durumda da normal veya normalin üst sınırında glikozile hemoglobin düzeylerine rastlanır.

Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu sendrom X veya metabolik sendrom olarak bilinen insülin direnci ile yakın ilişkili gösterirler. Bu yüzden tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluştururlar . Bozulmuş oral glikoz toleransı saptanan hastaların bir kısmı ilerdeki yıllarda diabetes mellitus tanısı alırlar. Yazarların bir kısmı bu

duruma geçiçi diabet ismi vermekte, diğer bir kısmı ise bozulmuş oral glukoz tolerans olan hastaların gelecekte normal popülasyona göre üç misli diabet gelişeceğini öne sürmektedir. Konsensusa göre hastaların % 2-5' ine her yıl aşikar diabet tanısı konulmaktadır.

Yaşla, yüksek kan basıncı ile, kalb hızının artmasıyla, plasma trigliserid seviyesinin yükselmesiyle bozulmuş oral glukoz tolerans testindeki değişiklikler artmaktadır. Bir kısmından ilaçlar sorumludur, bir kısmından da genetik sendromlar veya diğer hormonal hastalıklar saptanır. Obezlerde, bozulmuş glikoz toleransı daha sık olarak bulunur, ancak her zaman insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili değildir.

2.5.Diabetes Mellitusun ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Tanısı

Daha önceki yapılan çalışmalarda diabetin spesifik ve en yaygın komplikasyonlarından olan retinopati oluşumunun glukoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki ≥ 200 mg/dl plazma glukoz düzeyi ile yakın ilişkili olduğu bunun da 140 mg/dl açlık plazma glukozuna karşılık geldiği gösterilmişti (59). Fakat bu konuda yapılan yeni çalışmalarda bunun doğru olmadığı retinopati gelişme açısından gerçekte 120 ve 126 mg/dl arasındaki açlık plazma glukoz düzeylerinin glukoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki ≥ 200 mg/dl plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (60, 61). Diabetes Mellitus'un yeni tanı kriterleri tablo 5' de gösterilmiştir.

Amerikan Diabet Birliğine (ADA) göre diabetes mellitus' un en basit tanısı açlık gliseminin venöz plazmada en az iki 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' in üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diabetik semptomlarının oluşu ile de tanı konulabilir. Herhangi birisinin varlığında kişide DM ile ilgili semptomlar yok ise, kesin DM tanısı koyabilmek için, 3 kriterden gene herhangi biri ile bir başka gün sonucun desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 5: Diabetes Mellitusun tanı kriterleri

<p>1. Diabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri■ Poliüri■ Polidipsi■ Açıklanamayan ağırlık kaybı <p>2. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl: En az 8 saatlik tam açlık sonrası</p> <p>3. 75 Gram Oral glukoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl</p>
--

Amerikan Diabet Birliği (ADA) 1997 yılında DM tanı kriterlerini revize etmiş ve en son 2007 yılında son şeklini vermiştir. DM tanısı koyulamayan fakat hiperglisinemi tespit edilen vakalara bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tanısı konulmalıdır. 2003 yılında revize edilen kriterler içinde sadece IFG tanısında değişiklik yapılmıştır. Açlık plazma glukozu için alt sınır 110 mg/dl' den 100 mg/dl' ye düşürülmüştür.

Tablo 6: Glukoz Toleransının Sınıflaması (ADA 2007)

Açlık Plazma Glukozu

- Normal < 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
- Bozulmuş açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ve < 126 mg/dl
- Diabet ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)

OGTT sırasında 2. Saat plazma glukozu

- Normal < 140 mg/dl
- Bozulmuş glukoz toleransı ≥ 140 (7,8 mmol/l) ve < 200 mg/dl
- Diabet ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Sadece açlık plazma glukozu veya 75 gr glukoz ile OGTT 2 saat plazma glukozu ölçümü Tip 2 DM taraması için yeterlidir. OGTT ile IGT hastalarında teşhis edilebileceği için DM ve kardiyovasküler hastalık açısından risk taşıyan daha çok hasta tespit edilebilmiş olur. (62)

Tablo 7: Diabetes Mellitus tarama testi yapılması gereken asemptomatik erişkin bireyler

1. Tip-2 diabetiklerin birinci dereceden akrabaları
2. Ailede genetik yüklülük (Ailede yoğun Tip-2 diabetli varlığı).
3. Kırsal alandan kentsel alana göç edenler veya aktif bir yaşamdan pasif bir yaşama dönmüş kişiler.
4. Beden kitle indeksi 25 kg/m^2 üzeri olan ve bel/kalça oranı 1.0' den büyük olan obez ve/veya android obezler
5. Daha önce gestasyonel diabet saptanmış olan veya iri bebek doğan kadınlar (>4 kg bebek).
6. Metabolik (sendrom X) sendromlu kişiler
7. Sekonder diabete yol açabilecek hastalığı olanlar
8. Diabetojenik ilaç kullananlar
9. Glikozürisi bulunan kişiler
10. 45 yaşında ve büyük herkese yapılmalıdır.

2.6.Diabetes Mellitusun Tedavisi

Diabetes Control and Complication Trail (DCCT), Kumamoto Trail, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarının sonuçlarına göre sıkı glisemik kontrol Tip 1 ve Tip 2 DM de uzun dönem mikrovasküler komplikasyonların belirmesini yada var olan komplikasyonların ilerlemesini geciktirir. Kumamoto çalışmasına göre devam eden izlemlerde komplikasyonlardan korunmak ve geciktirmek için optimal glisemik kontrol HbA1c <6.5, açlık glukoz düzeyi <110 mg/dl ve 2. saatte postprandial glukoz seviyesi <180 mg/dl olmalıdır (63).

Genel Prensipler

1. Hiperglisemi semptomlarını düzeltmek
2. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardan korumak
3. Normale yakın bir yaşam kalitesi sağlamak

American Diabetes Association (ADA), açlık plazma glukozunun 100-140 mg/dl ve gece plazma glukozunun 100-140 mg/dl ve HbA1c <7 olmasını diyabetik hastalarda tedavi hedefleri olarak belirlemiştir.

Amerikan Endokrinoloji Komitesinin (ACE)'nin önerisinde HbA1c <6,5 preprandial glukoz seviyesi <110 mg/dl ve postprandial glukoz seviyesi <140 mg/dl olmalıdır.

Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireylerde eğitimin amacı işbirliğini artırmak, glisemik kontrolü optimize etmektir. Tip 1 DM'li hastalar ve yakınları insülin uygulaması, evde kan glukozu ölçümü, idrar glukoz ve keton tayini, egzersiz sırasında insülin dozu ve gıda alımının düzenlenmesi, ketoasidozdan korunma ve hipogliseminin tedavisi ve hastalık durumunda diyabetin yönetimi konularında eğitilmelidirler.

Tip 2 DM'li hastalara da buna benzer beceriler kazandırmakla birlikte beslenme ve kilo kontrolü konusuna özel önem verilmelidir. Hastalar kullandıkları oral antidiyabetiklerin etki ve yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve zamanla bu ajanların optimal kontrol için yetmeyebileceği, insülin tedavisine başlanabileceği ifade edilmelidir (64).

Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından kullanılan Medical Nutrition Therapy (MNT) terminolojisi kalori alımıyla diyabet tedavisinin diğer alanlarının (insülin, egzersiz ve kilo verme) optimal koordinasyonunu ifade eder. Tip 2 DM'li kişilerde yağ alımının azaltılması, orta düzeyde kalori alımı, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyonun düzeltilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması MNT'nin ana hedeflerdir (21, 65).

Diabetes Mellitus tanısı konan kişide egzersiz yapılarak kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma, kan basıncında düşme, mevcut kas kitlesinin idamesi, vücut yağ

miktarında azalma ve kilo kaybı sağlanır. Tip 1 ve Tip 2 DM'de egzersiz, kan şekerini düşürmek ve insülin sensitivitesini artırmak için faydalıdır.

Tip 2 DM ve Tip 1 DMI' li hastalarda asemptomatik kardiovasküler hastalıklar genç yaşlarda belirdiğinden egzersiz toleransları değerlendirilmelidir. (21, 66).

Tip 1 DM'li hastalarda endojen insülin salınımı olmadığı için amaç, mümkün olduğu kadar fizyolojik salınımı taklit etmektir. Bazal insülin uygulaması ile glukojen yıkımı, glukoneogenez, ketogenez ve lipoliz regüle olur. Yemeklerle alınan kısa etkili insülin, normal glukoz kullanımını ve depo edilmesini sağlar.

Yoğun insülin tedavisi ile amaç, normal yada normale yakın plazma glukoz değerleri elde ederek mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasını geciktirmek yada ilerlemesini engellemektir. Konvansiyonel tedaviye göre 3 kat daha fazla hipoglisemiye neden olur. Meta analizde yoğun tedavinin toplam makrovasküler olay sayısını azalttığı fakat makrovasküler komplikasyonlardan ölüm ve etkilenen hasta sayısını değiştirmedeği bulundu.

Günümüzde kullanılan insülin preparatları rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiştir. Çoğu hızlı, kısa, orta ve uzun etkili U-100 (100 ünite/ml) formundadır. Kısa etkili insülin analogu Lispro ve Aspart insülindir.

Uzun etkili insülin glargin, NPH insülinle karşılaştırıldığında etkisi geç başlar, etki süresi uzundur (yaklaşık 24 saat) ve pik yapmaz. Bazal insülin ihtiyacı orta etkili (NPH yada Lente insülin) veya uzun etkili (ultralente yada glargin insülin) formülasyonlarından sağlanır. Detemir diğer bir uzun etkili insülin analogudur ve albumine bağlanır.

Hastanın yaşı, hayat tarzı, motivasyonu, genel sağlık durumu ve tedavinin amaçları belirlenerek hastaya en uygun tedavi rejimi belirlenmelidir. Sık kan şekeri ölçümleri şarttır (4 yada 8 kez/gün).

CSII (Continuous subcutaneous insülin infusion) diğer bir multiple komponent insülin rejimidir. Bu yöntemin başarısında pompa hakkında iyi bir hasta eğitimi yakın takip ve sık kan şekeri ölçümü şarttır.

Tip 2 DM'nin başlangıç tedavisin de genellikle insülin yoktur. Diyet, egzersiz, kilo verme ve oral antihiperglisemik ajanlar başlangıçta glisemik kontrol için yeterli olacaktır. Kombinasyon tedavisine rağmen eğer glisemik kontrol sağlanamazsa insülin tedavisi verilir. Diabetin ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle insülin kullanımı er yada geç varılacak noktadır.

Tip 2 DM'de insülin tedavisinin hedefleri Tip 1 diabetteki ile benzerlik gösterir. Hipergliseminin klinik semptomlarının eliminasyonu önemli bir hedefdir ve böylece mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski azaltılır. Bununla birlikte obezite,

hipertansiyon , dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve diabetle ilgili komplikasyonların tedavisine önem verilmelidir.

Yeni tanı almış Tip 2 DM'li hastaların %20- %50' sinde diabetle spesifik komplikasyonlar zaten vardır. (21, 67)

Oral antihiperlisemik ajanlar birbirinden farklı patofizyolojik süreçleri etkileyerek kan glukozunu düşürürler.

İnsülin sekretegogları: sülfanilüreler (chlorpropamid, glyburide, glipizide, glimepirid) ve nonsülfanilüre insülin sekretegogları repaglinide ve nateglinide ATP sensitif K kanallarının SUR- 1 alt ünitesine bağlanarak insülin sekresyonunu stimüle eder. Biguanidler grubunu temsil eden Metformin hepatik glukoz yapımını azaltır ve periferel glukoz kullanımını bir miktar düzeltir.

Alfa- Glukosidaz İnhibitörleri postprandial karbonhidrat sindirimini geciktirerek etkilidir.

Thiazolidinedionlar grubunda troglitazon, pioglitazon ve rosiglitazon yer alır.Peroxisome proliferatoractivated receptor- gama (PPAR-g) nükleer reseptörüne bağlanırlar. Preadipositlerin adipositlere diferansiyasyonunu hızlandırırırken artan yağ asiti alımı ve depolaması ile insülin rezistansını azaltırlar. Monoterapide insülin sekretegogları, biguanidler, thiazolidinedionlar (HbA1c'de %1-2 azalma) ve insülin etkilidir. Alfa-glukosidaz inhibitörlerinin etkinliği az olduğu için tek başına pek önerilmez.

En sık kullanılan rejimler

- 1) İnsülin sekretegogları ve metformin yada thiazolidinedionlar
- 2) Sülfanilüre ve A- glukosidaz inhibitörleri
- 3) İnsülin, metformin yada thiazolidinedionlar.

Diyet, egzersiz ve multiple oral ajanlarla tedaviye yanıt vermeyen hastada insülin tedavisi endikedir ve bu durumda 0.3- 0.4 U/kg/gün sabah yada yatarken verilecek orta yada uzun etkili insülin tedavide yeterli olacaktır. İnsülin tek başına yada oral antihiperlisemik ajanla birlikte kullanılabilir .(21, 68)

2.7.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

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

B)Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

I.Mikrovasküler

- Göz hastalıkları
- Retinopati (proliferatif/ non proliferatif)
- Makuler Ödem
- Nöropati
- Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)
- Otonomik
- Nefropati

II.Makrovasküler

- Koroner arter hastalığı
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Diğerleri

- Gastrointestinal (gastroparezi, diare)
- Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- İnfeksiyon
- Katarakt
- Glukoma

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun daha önce bahsedildiği gibi uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna “kronik vasküler sendrom” da denir. Diabetin kronik komplikasyonları tutulan sisteme göre Tablo 10’da sınıflandırılmıştır. Diabetik mikroanjiopatik değişiklikler, diabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık Diabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diabete has ve tespit edildiğinde diabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır.(32, 33) Diabetik mikroanjiopatinin gelişimi hakkında “Metabolik Hipotez” ve “Genetik Hipotez” isimli iki önemli hipotez vardır (69,70,71).

Tablo 8: Diyabetin mikroanjiopatik ve makroanjiopatik kronik komplikasyonları:(72)

Göz

- 1.Diabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)
- 2.Vitreus kanaması
- 3.Rubeozis iritis
- 4.Glokom
- 5.Katarakt
- 6.Oküler kas felci

Böbrek

- 1.İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
- 2.Kronik böbrek yetersizliği
- 3.Renal papiller nekroz
- 4.Kronik pyelonefritis
- 5.Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Periferik sinir ve MSS

- 1.Somatik Diabetik nöropati
- 2.Otonom Diabetik nöropatisi
- 3.Diabetik inmeler

Kardiyovasküler sistem

- 1.İskemik kalp hastalıkları
- 2.Diabetik kardiyomiyopati
- 3.Diabetik periferik arter hastalığı
- 4.Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu

Deri ve bağ dokusu

- 1.Necrobiosis lipoidica diabetorum
- 2.Xantoma diabetorum
- 3.Granuloma annulare
- 4.Fronkuloz ve Mikotik infeksiyonlar

Gebelik

- 1.İri bebek gelişimi insidansında artış
- 2.Kongenital defekt (bebekte)
- 3.Gebelikte miad gecikmesi
- 4.Neonatal hipoglisemi ve Neonatal ölüm değerlerinde artış

2.7.1.Makrovasküler komplikasyonlar

Diabetin makrovasküler komplikasyonları tip 2 DM için henüz aşikar DM'nin ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde makrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle beraber koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon , hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Makrovasküler komplikasyonları açısından kadın-erkek farkı yoktur. (25,73,74,75)

Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörleri 3 grupta toplayabiliriz.

A) Diabete özgü faktörler:

- * Metabolik kontrol
- * Hiperinsülinemi
- * Kadın-erkek farkı kalkması
- * Spesifik Diabetik anjiopati
- * Diabetik nefropati ve hipertansiyon

B) Yaşam şekli ile ilgili faktörler

- * Diyet: Obezite, aşırı yağlı gıda, katı yağ tüketiminin yüksek olması, aşırı tuzlu gıda alımı.
- * Sigara, alkol kullanımı
- * Sedanter hayat

C) Genetik faktörler

- * Kalıtsal hastalık riski: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi
- * Irksal ve bireye ait duyarlılık
- * Olası aterosklerozla beraber diabet gelişimine genetik yatkınlık

2.7.1.1.Kardiovasküler Hastalıklar

Diabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı olmak üzere (KAH) kardiyovasküler hastalıklardır. Diabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diabetik erkeklere yaklaşmaktadır (2,76,77).

İyi kontrol altına alınmamış hiperglisemi ve insülinle yaratılan hipoglisemi arasında büyük dalgalanmalar gösteren diabetliler ateromaya karşı en yatkın grubu oluşturur. Kontrol altına alınmamış diabetikteki kronik hiperglisemi arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artmasına yol açar ve bu durum LDL'lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar.

Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini artırır. Birçok hafif diabetli ya da egzojen insülin tedavisi görenlerde zaman zaman (özellikle açlık durumunda) kan dolaşımında insülin hormonu aşırı derece mevcuttur. Diabetlilerde aynı zamanda trombosit adezyon ve agregasyonu artmış, fibrinoliz aktivitesi azalmış ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (78,74).

Koroner yetersizlik diabetik olan ve olmayan kişilerde aynı klinik semptomlarla seyreder. Ancak otonom nöropati gelişmiş diabetiklerde asemptomatik koroner arter hastalığı olacağı ve sessiz infarktüs gelişebileceği bilinmelidir.

Teşhis için şu tetkikler önerilir:

Non-invaziv testler

- * EKG
- * Maksimal efor testi
- * Talyum - dipridamollü miyokard sintigrafisi ya da talyumlu egzersiz testi
- * Ekokardiyografi
- * Manyetik rezonans görüntülemeli anjiyografi

İnvaziv testler

- *Anjiyografi

Korunma için iyi bir diabet regülasyonu ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, nefropati) tedavisi yaşamsal önem taşır. Antiagregan ajanlar profilaksi amacıyla kullanılabilir (79,76,77).

Koroner arter hastalığı olan diabetiklerin tedavisi diğer hastalarla aynıdır. Diabetlilerin daha iyi regülasyonu gereklidir, hipoglisemi ataklarından kaçınılmalıdır. Dislipidemi tedavisi için HMG Co-A redüktaz inhibitörleri ve fibratlar, hipertansiyon için ise ACE inhibitörleri tercih edilmelidir. Antiiskemik tedavi gereğinde uygulanır. Medikal tedavi yeterli olmazsa bypass veya anjioplasti yapılabilir.

Diabetiklerde dilate kardiyomiyopati de görülebilir. Muhtemelen myokarddaki mikroanjiyopatik değişikliklere ve interstisyumda mukopolisakkarid yapıdaki maddelerin birikimine bağlıdır. Klinikte hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olsun veya olmasın sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetersizliği ile ortaya çıkabilir.

2.7.1.2.Serebrovasküler Hastalıklar

Diabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluşturur. Diabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalması olmasına rağmen fibronejen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibronojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibronojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu artırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diabetik hastanın geçici iskemik atakları, diabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulamalıyız. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (2,80).

2.7.1.3.Periferik Damar Hastalığı

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz (81). Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diabet makroanjyopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır (82).

Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diabetiklerde ise her iki cinste de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir.

Tip 2 diabette makroanjyopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremitte iskemisi, empotans ve intestinal anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diabetiklerdeki aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır.

Diabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli Diabetik ayaktır. Ortopedi kliniklerinde non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %50'sinin nedeni Diabetik ayaktır (2).

Diabetik ayak etyolojisinde rol oynayan faktörler başlıca şunlardır:

A) Nörolojik faktörler: Ağrı duyusu ve derin duyu kaybı sıklıkla ayağın intrinsek kaslarını tutan motor bozukluklarla birlikte gelir. Sonuç olarak meydana gelen deformasyonlar vücut ağırlığının ayakta yanlış noktalar üzerinde yoğunlaşmasına neden olur. Oluşan yeni basınç noktalarında daha kolay travma gelişip ülser oluşur. Otonom nöropati sonucu ise arteriovenoz

şantlar artar, hipoksi ve asidoz olur. Diabetik ayak lezyonlarını %75'inden nörolojik faktörler sorumludur (83,84).

B) Vasküler faktörleri: Mikroanjiopati ve makroanjiopati Diabetik ayak lezyonunda birlikte rol oynarlar. Makroanjiopati sonucu ayak beslenmesi bozulur. Kanlanma bozuk olduğu için yara iyileşmesi de geç ve zor olur (85).

C) Enfeksiyon: Diabetiklerde enfeksiyona karşı bir direnç düşüklüğü vardır. İskemik ve nöropatik ayakta bu direnç düşüklüğü ile birleşince enfeksiyon çok sıktır. Enfeksiyonlardan %70 oranında mikst aerob ve anaerob flora sorumludur. B. Fragilis, Peptostreptokoklar, Proteus, S. Epidermidis, S.aureus, S.faecalis, Pseudomonas ve Enterobakterler sık görülen mikroorganizmalardır (2). Diabetik ayakta oluşan lezyonlar etyolojilerine göre 2 değişik şekildedirler. Ancak sıklıkla diabetik ayakta ikisi birlikte (nöropati ve iskemi) bulunurlar.

Nöropatik ayak: Ayak ılık ve kurudur. Nabızlar vardır. Duyu bozukluğu vardır. Charcot artropatisi ve seyrek olarak da nöropatik ödem ortaya çıkar. Spontan ağrı ve analjezinin birlikte olduğu paradoksal bir durumdur. Ağrı geceleri parestezi şeklindedir ve yürümekle azalır. Sekonder enfeksiyonlar yaygındır, perforan ülserler derin doku sellülit ile seyrederek. Gerçek osteomyelitte görülebilir. Genellikle baskı bölgelerinde ülserler vardır. Kallus oluşumu fazladır.

İskemik ayak: Ayak soluk ve soğuktur. Nabızlar yoktur. Ayakların yataktan sarkıtılması ile kızarıklık ve konjesyon oluşur. Ağrılı olabilir. İskemik ülserasyon ayağın uçlarını etkiler, kuru gangren şeklinde lokal nekrozların görülmesi arteriyel hastalık tanısını koydurur. Baskı bölgelerinde ülser yoktur. Kallus oluşumu azdır.

Diabetik ayak ülserlerinin Wagner'e göre sınıflandırılması tedavi yönteminin belirlenmesi açısından önemlidir.

Wagner sınıflaması:

Grade 0: Yüksek riskli grup, bacakta ülser yok

Grade 1: Yüzeysel ülser varlığı

Grade 2: Tendon, kemik veya ekleme kadar penetre ülser

Grade 3: Derin apse ve osteomyelit

Grade 4: Lokalize gangren

Grade 5: Büyük amputasyon gerektiren geniş gangren.

Olguların tümünde ilk koşul iyi bir glisemi regülasyonudur. Enfeksiyonun var olduğu olgulara yoğun insülin uygulamasına geçilmesi tedavi süresini kısaltmaktadır.1., 2., 3. derecedeki ülserlerle tedavinin ana prensipleri uygun yara bakımı ve antimikrobiyal tedavidir. 4. ve 5. derecelerde gangren de olaya katılmış olduğundan amputasyon gerekebilir . Diabetik

ayak yarası ile başvuran her hastada nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülserle yol açan neden ortaya konulmalı, alt ekstremitte arter basınçları ölçülerek doppler indeksleri hesaplanmalı, yaradan anaerob kültür alınmalı ve ayak grafileri çekilmelidir. İlk 3 derecedeki ülserlerin etyolojisinde ön planda nöropati, 4. ve 5. derecedekilerden ise periferik vasküler hastalığın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Derin abse ve osteomyeliti olan hastalar (ki bu genelde grade 3 ve sonrasıdır) hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (2). Hastalar ayak bakımı açısından eğitimden geçirilmelidirler.

2.7.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diabetin 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), mikrotrombosit oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir.Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar.

Mikrovasküler komplikasyonlar Diabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir (2,86).

2.7.2.1.Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati diabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının 1/3'ini diabetikler 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 diabetiklerin %5-15'inde Diabetik nefropati gelişir (87).

Diabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diabete özgü histopatolojik lezyondur. Diabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

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

Evre 1:

Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: GFR>135ml/dk/1,73 m²) 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 (2,25,88).

Evre 2:

Sessiz dönem: Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomeruler filtrasyon hızı yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin üriner albümin (UAE) ekskresyonu devam eder. Glomeruler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyonu devam eder. Glomeruler 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. (88)

Evre 3:

Başlangıç halinde (incipient) Diabetik 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 diabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır. Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0,8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir. (89, 90)

Evre 4:

Klinik (Aşık) Diabetik nefropati dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1ml/dk'dir. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör blokerleridir. Böylece morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır. (91)

Evre 5:

Son dönem böbrek yetmezliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlarda görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar komplikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nin altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır (1).

Diabetik Nefropati Hastanın Klinik Değerlendirilmesi:

Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, Diabetik nefropati olarak değerlendirilir. (92)

Mikroalbuminüri: Sağlıklı toplumda idrarda protein atımı 1,5 ug/dk (ortalama 6,5 ug/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla 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 (93). İdrarla albumin atılımı ile ilgili kavramlar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9:İdrarla albümin atılımındaki değişiklikler:

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

Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbuminürinin araştırılması,diabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır. Albuminüri ile böbrek fonksiyonlarının kaybı arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Diabetik nefropatide albuminüri ve GFR de azalma hızı:

GFR de azalma hızı (ml/dk- yıllık)	Tip 1 diabet	Tip 2 diabet
Normoalbuminüri	1,2 – 3,6	0,96
Mikroalbuminüri	1,2 – 3,6	2,4
Aşık nefropati	9,6 – 12	5,4 – 7,2

Mikroalbüminürinin değerlendirilmesi erken tanı esastır. İlk başvuruda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve her yıl tekrarlanmalıdır. 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 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 glukoz seviyelerine bakmaya teşvik etmek gerekir. Ayrıca üriner sistemle ilgili şikayetlerin bildirimini ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmaya özen göstermelidir.

Diabetik 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.

Hipertansif diabetiklerde 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 diabetik hastalarda lipid dengesini bozarlar ve insülin direncini oluştururlar. Diabetik hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaç grubudur. Bu ilaçların Diabetik nefropatiyi durdurduğu, yavaşlattığı ve mikroalbüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. (94) Mikroalbüminüriyi azatlıkları ve böbreği korudukları için normotansif diabetik nefropatilerde de kan basıncı takibi ile verilebilirler. Ancak tip 4 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. Diabetik hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, AT II antagonistleri, alfa blokerler ve beta blokerler de kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diabetli hastalarda proteinüriyi azalttıkları gösterilmiştir. Selektif olmayan beta blokerler, hipoglisemi belirtilerini maskeler ve şiddetini artırır, trigliserid düzeylerinde artış ve HDL düzeyinde düşüş (% 10-20) oluşturabilirler.

Aşık Diabetik 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 tedavilerinde böbrek koruyucu etkileri bildirilmiştir.

2.7.2.2.Diabetik Noropati

Diabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Cinsiyet farkı gözetmez. NIDDM'de en sık görülen nöropati periferik simetrik sensöryel polinöropati'dir (özellikle alt ekstremiteleri etkiler). En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Çoğu zaman asil refleksi baştan itibaren alınamaz, vibrasyon duyusu da erkenden kaybolabilir (95,96).

Diabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır.Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polioller olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran Na-KATP ase aktivitesi azalır, sinir iletimi yavaşlar. Bunun yanında akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de transportu yavaşlar.Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluk da devreye girer. Aksonal proteinler ve vaso nervosum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogeneğinde rol oynar.

Nöropatilerin Klinik Sınıflandırması:

- Somatik nöropati
- Radikulopati (sensoryal sinir köklerini tutar)
- Periferik polinöropati (periferik sinirleri tutar)
- Mononöropati simpleks (kranyal ve spinal sinirleri tutar)
- Proksimal nöropati (amyotrofi)
- Otonom nöropati
- Gastro-intestinal nöropati: Gastroparezi, noktürnal diyare, konstipasyon, disfaji, reflü, safra kesesi atonisi.
- Kardiyovasküler nöropati: Ortostatik hipotansiyon ve senkop, vagal tonus bozukluğuna bağlı ritm sorunları, istirahat taşikardileri, kalp hızı varyasyonunun kaybolması, sessiz miyokard enfarktüsü, ani ölüm.
- Genito-üriner nöropati: Nörojenik mesane, empotans, inkotinans.

- Südomotor bozukluk: Anhidrozis, poikilotermi, sıcak entoleransı, terleme kusurları, postprandiyal hiperhidrozis

- Pupilla kuruluğu: Lakrimal salgı kusuru
- Termoregülatuar sistem nöropati
- Hipoglisemiyi fark edememe
- Respiratuar sistem nöropatileri

Tanı Testleri:

Kantitatif sensoryal testler (vibrasyon testi, termal algılama testi, dokunma ve pozisyon testi, ağrı eşiği testi)

Motor nöropati için kas gruplarının motor muayeneleri

Derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik testler: Elektromiyografi

Sural sinir biyopsisi

Diabetik periferik nöropati en sık görülen diabetik nöropati şeklidir. Tedavisinde önce iyi bir glisemik kontrol sağlanır. Daha sonra ağrı ve diğer rahatsız edici semptomlar aspirin, kodeinle tedaviye edilmeye başlanır. Fayda görülmediği takdirde trisiklik ilaçlar ve mianserin denenir. Bir sonraki aşama fenitoin, karbamazepin, mexiletin (oral) ve lignocaine(IV) dır.

Kramplar için diazepam, depresyon için trisiklik ilaçlar ve kas güçsüzlüğü için de fizyoterapi tercih edilir. Diabetik otonom nöropatinin tedavisinde yine iyi bir glisemik kontrol birinci sırada yer alır. Postural hipotansiyon için yatak başı yükseltilir, fludrokortizon verilebilir, elastik çorap önerilir. Terleme bozukluğu içinse metoklopramid, domperidon, clonidine, fenitoin, somatotain analogları ve eritromisin önerilir. (77) Glisemik kontrolle elektrofizyolojik bulgular geri dönebilir.

2.7.2.3.Diabetik Retinopati

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

Diabetik 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

-İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

Diabetik 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 (2,97). Diabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diabetik makülopati iskemik, fokal ve diffüz makülopati olarak üç grupta toplanabilir.

Diabetik retinopatinin tetkiki için şu metodlar kullanılır:

Direkt veya indirekt oftalmoskopi

Retina fotoğrafı

Fluorescein fundus anjiyografisi (FFA)

Biyomikroskopi

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 (79, 88). Diabetik hastalarda önce retinopati, arkasında nefropati gelişir. Diabetik bir hastada retinopati olmaksızın nefropati tespit edilirse, nefropati için diabet dışında bir sebep aramalıyız.

Diabetik olmayan kişilerde glikoz normal yolla metabolize olarak laktat ve pirüvata dönüşür. Diabetik kişilerde ise hiperglisemi halinde aldoz redüktaz enzim aktivitesi artar ve glikoz sorbitole okside olur. Sorbitolde daha sonra fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol ve daha az oranda da fruktoz birikir. Bu olayın yanı sıra hücre içi myoinositol eksikliği ve Na-KATPaz aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini artırır. Sonuç olarak diabetli kişide hücre içi sorbitol birikir, bunun sonucu olarak hücre içi myoinositol azalır. Myoinositol

azaldığı için de Na-K-ATPaz aktivitesi azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir (98,99,100).

İleri sürülen diğer bir teori de diabetiklerde 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 aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar (99). Diabetik 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 (98, 101).

Diabetik 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.

3.MATERYAL METOD

Bu çalışma 1Temmuz 2006 ile 1Haziran 2007 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Endokrinoloji Polikliniğinde yürütülmüştür. Tek merkezli, retrospektif bir çalışma olmuştur. Ayaktan tedavi edilen 92'si (%28,8) erkek , 227' si (%71,2) kadın toplam 319 gönüllü olgu üzerinde yapıldı. Ortalama 57,0 ±11,4 yaşındaydılar. Araştırma grubundaki bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılıp, katılmak isteyenlerin sözlü onayları alındı.

Çalışmaya alınan hastalar, öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile bir süredir Tip 2 DM tanısı konmuş ve tedavi gören, malignitesi ve hamileliği olmayan, çalışmaya uyum sağlayacak hastalardı. Düzenli kontrollerine gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi) verileri kaydedildi. Elde edilen verilerle;

Vücut kitle indeksi, BMI= Ağırlık(kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı.

Rutin ziyaretler sırasında Ramazan ayı değerleri uygulamalı olarak izlendi. Doktor kontrolünde standart anket yapıldı. Görüşmeler bire bir ve yüz yüze yapıldı.

Diabetin süresi, Ramazan ayı esnasında oruç tutup tutmadıkları, diabet teşhisi aldıktan sonra kaç yıldır oruç tuttukları soruldu. Ramazan ayında tatlı gıda alım sıklığı, hipoglisemik atak, eğitim düzeyi, diabet ve diyet eğitimi, ay boyunca kan şekeri ölçüm sıklığı, diyetine uyumu, diabet tedavisi (OAD kullanımı, insulin kullananların kilo başına düşen insülin dozu hesaplandı.) ve Ramazan ayı boyunca tedavi değişimi sorgulandı. Sigara kullanımı (adet/gün) ve süresi (yıl) sorgulandı.

Ramazan ayı öncesi ve sonrası HbA1c değerleri hasta dosyalarından taranarak ve hastane laboratuvarından bilgisayar ortamında alındı. HbA1c değerleri Şişli Etfal Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile değerlendirildi.

Diabetin komplikasyonları (nefropati, nöropati, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı) yönünden ilgili kliniklerce gereğinde konsültasyon istenerek hastalar tarandı. Eşlik eden hipotiroidi veya hipertiroidi sorgulandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 13.0 programıyla yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, std sapma...) kategorik değişkenler için ise frekans tabloları kullanılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar verilerin normal dağılım gösterdiği yaklaşımı altında sayısal değişkenler için Student t testi, normal dağılım dışında Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Farklı zamanlarda yapılan ölçümler arasındaki

farklar için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz edilmiştir. Çapraz tablo istatistiklerinde Ki-kare, 2X2 tablolar için Fisher testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 ten küçük olması durumu olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız tip 2 Diabetes Mellitus tanılı 319 hasta ile yürütülmüştür. 177 (% 55,5) hastanın tedavisinde oral antidiabetik, 142 (%44,5) hastanın tedavisinde insülin kullanılıyordu. Oral antidiabetik kullanan hasta grubunun 47'si (% 26,6) erkek, 130'u (% 73,4) kadındı. İnsülin kullanan hasta grubunun 45'i (% 31,7) erkek, 97'si (% 68,3) kadındı. Oral antidiabetik kullanan hastalarla, insülin kullanan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Oral antidiabetik kullanan hastaların yaş ortalaması $58,1 \pm 11,0$; insülin kullanan hastaların yaş ortalaması $56,8 \pm 11,9$ idi. Aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Oral antidiabetik kullanan hastaların kilo ortalaması $76,1 \pm 12,2$; insülin kullanan hastaların kilo ortalaması $78,9 \pm 13,9$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu.

Oral antidiabetik kullanan hastaların BMI ortalaması $30,5 \pm 4,9$; insülin kullanan hastaların BMI ortalaması $31,5 \pm 5,7$ idi. Aralarında anlamlı fark yoktu. (Tablo 1)

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

	OAD	İnsülin	p
Cinsiyet	Erkek 47 (%26,6) Kadın 130 (%73,4)	Erkek 45 (% 31,7) Kadın97 (%68,3)	0,314
Yaş	$58,1 \pm 11,0$	$56,8 \pm 11,9$	0,307
Kilo	$76,1 \pm 12,2$	$78,9 \pm 13,9$	0,073
BMI	$30,5 \pm 4,9$	$31,5 \pm 5,7$	0,244

Not:Her iki grup arasında cinsiyet,yaş,boy,kilo BMI açısından fark yoktu.

İnsülin kullanan grupta diabet süresi OAD kullanan gruba göre daha uzundu. Aralarındaki fark anlamlıydı.($10,6 \pm 7,0$ vs $5,7 \pm 5,6$, p: <0.001) (Tablo 2)

Oruç tutma yüzdesi genel grupta % 48,3 idi. OAD kullanan hastaların % 68,9' u (122 kişi) insülin kullanan hastaların %22,5' i (32 kişi) oruç tutuyordu. Aralarındaki fark anlamlıydı.(p<0.001) OAD grubu ile insülin kullanan hasta grubu arasında oruç tutma süresi açısından anlamlı fark yoktu.(Tablo 2)

Tablo 2: OAD ve insülin kullanan hastaların diabet süresi, oruç tutma ve oruç tutma süresi açısından karşılaştırılması

	OAD	İnsülin	p
Diabet süresi (yıl)	5,7±5,6	10,6±7,0	p<0.001
Oruç tutma oranı(%)	68,9	22,5	p<0.001
Oruç tuma süresi (yıl)	4,2± 5,6	5,6± 6,4	p: 0.473

OAD kullanan hasta grubunda Ramazan ayında tatlı tüketimi %90,4 ; insülin kullanan hasta grubunda tatlı tüketimi %80,3 idi. OAD kullanan grupta tatlı tüketimi daha yüksek saptandı. OAD kullanan grubun % 41,9'u kurabiye, %29,4' ü baklava, %55,6' sı kuru hurma (yüksek glisemik indeksli), %34,4' ü reçel, %23,1' i bal tükettiğini; insülin kullanan grubun ise % 44,7'si kurabiye, % 49,1' i baklava, % 48,2' si kuru hurma, %23,7' si reçel, %25,4'ü bal tükettiğini ifade etmiştir.(Tablo 3)

Tablo 3: OAD ve insülin kullanan hastaların tatlı tüketim özelliği

	OAD	İnsülin	p
Tatlı	% 90,4	% 80,3	0,018
Kurabiye	% 41,9	% 44,7	0,637
Baklava	% 29,4	% 49,1	0,001
Kuru hurma	% 55,6	% 48,2	0,228
Reçel	% 34,4	% 23,7	0,057
Bal	% 23,1	% 25,4	0,659

Ramazan ayı öncesinde OAD kullanan hastalarda HbA1c değeri 6,50±1,09, Ramazan ayı sonrasında 6,11±1,24 olarak saptandı. Aralarındaki fark anlamlıydı.(p:0,00)

Ramazan ayı öncesinde insülin kullanan hastalarda HbA1c değeri 8,14±1,85, Ramazan ayı sonrasında 7,94±1,90 olarak saptandı. Aralarındaki fark anlamlıydı.(p:0,00) (Tablo 4)

Tablo 4:Ramazan ayı öncesi ve sonrasında HbA1c değışimleri

	HbA1c (Ramazan ayından önce)	HbA1c (Ramazan ayından sonra)	p
OAD	6,50 ± 1,09	6,11 ± 1,24	0,00
İnsülin	8,14 ± 1,85	7,94 ± 1,90	0,00

Ramazan ayında hipoglisemi sıklığı OAD kullananlarda % 9,8, insülin kullananlarda % 42,9 idi. İnsülin kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hipoglisemi atak sayısı OAD kullananlarda 2,0±1,3, insülin kullananlarda 3,9±5,5 saptandı. İstatiksel olarak anlamsızdı.(p:0,089)

İnsülin kullanan hastaların %59,2' inde diabetik komplikasyon tespit edildi. %39,3' ünde retinopati , % 26,4'de nefropati, %31,2' sinde nöropati, % 19,1'inde koroner arter hastalığı, % 75,9'unda hipertansiyon, %75,2' sinde hiperlipidemi mevcuttu. Oral antidiabetik ilaç kullanan hastaların % 84,1'inde hipertansiyon, % 85,2' inde hiperlipidemi mevcuttu. Hiperlipidemi OAD kullanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5: OAD ve insülin kullanan hastalarda diabetik komplikasyonlar

	OAD	İnsülin	p
Retinopati		% 39,3	
Nefropati		% 26,4	
Nöropati		% 31,2	
KAH		% 19,1	
Hipertansiyon	%84.1	% 75,9	0,067
Hiperlipidemi	% 85,2	%75,2	0,024

Çalışmaya alınan hastaların % 15,4' ünde hipotiroidi veya hipertiroidi vardı. %11,7 'si hipotiroidi, % 3,8' i hipertiroidi tanısı almışlardı.

Oral antidiabetik ilaç kullanan grubta 20 kişi (%87) hipotiroidi

3 kişi (%13) hipertiroidi

İnsülin kullanan grubta

11 kişi (%61,1) hipotiroidi

7 kişi (%38,9) hipertiroidi vakası vardı. Tiroid

patolojisi olmayan ve oruç tutmayan hastalarda hipoglisemik atak sayısı 4,4±6,5; oruç

tutanlarda $2,8 \pm 2,4$ idi. Hipotiroidi veya hipertiroidi eşlik eden hastalarda hipoglisemik atak sayısı oruç tutmayanlarda $2,5 \pm 2,1$; oruç tutanlarda $2,2 \pm 1,3$ saptandı. Oruç tutan (p: 0.953) ve tutmayan (p: 0.504) hastalarda anlamlı bir fark saptanmadı.

Eğitim düzeyi:

Çalışmaya katılan hastaların % 25,1'i hiçbir eğitim kurumunda eğitim görmemişti. %57,7'si ilkökul, % 9,4'ü ortaokul,%5,6'sı lise, % 2,2 'si üniversite mezunuydu.(Tablo 6)

Tablo 6:Hastaların eğitim düzeyi

	Sayı	Yüzde
0 (Hiç eğitim almamış)	80	25.1
1(İlkokul)	184	57.7
2(Ortaokul)	30	9.4
3(Lise)	18	5.6
4(Üniversite)	7	2.2
Toplam	319	100.0

Tablo 7: OAD ve insülin kullanan hastaların eğitim düzeyi dağılımı

		0	1	2	3	4	Toplam
OAD kullananlar	Sayı	42	102	18	10	5	177
	Yüzde	23.7	57.6	10.2	5.6	2.8	100.0
İnsülin kullananlar	Sayı	38	82	12	8	2	142
	Yüzde	26.8	57.7	8.5	5.6	1.4	100.0
Toplam	Sayı	80	184	30	18	7	319
	Yüzde	25.1	57.7	9.4	5.6	2.2	100.0

Eğitim düzeyi açısından OAD ve insülin grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
(p:0,869)

Diabet eğitimi

Hastaların %74,9'u diabet eğitimi hiç almamıştı. Sadece %25,9'una bir uzman tarafından eğitim verilmişti. Oral antidiabetik alanların %17,6'sı, insülin kullanan hastaların %36,2'si diyabet eğitimi almışlardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p<0,001$)

Hastaların %96,6'sı diyet eğitimi almıştı.%3,4'ü hiç diyet eğitimi almamıştı. Oral antidiabetik alanların %94,4'ü, insülin kullanan hastaların %99,3'ü diyet eğitimi almışlardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p:0,026$)

Kan şekeri ölçüm sıklığı (ay boyunca)

Kan şekeri ölçüm sıklığı ay boyunca tüm grupta $8,5\pm 10,8$, OAD kullanan grupta $4,7\pm 5,9$, insülin kullanan grupta $11\pm 12,3$ saptandı. Kan şekeri ölçüm sıklığı insülin kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.($p<0,001$)

Tedavi

Tedavisi sırasında diyetine uyumlu olduğunu ifade eden hasta oranı % 86,2 idi. Oral antidiabetik kullanan hastaların % 89,8'i , insülin kullanan hastaların % 81,7'si diyetine uyumlu olduğunu ifade etmişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.($p:0,038$)

Oral antidiabetik kullanımı:

Akarboz kullanan kişi sayısı 61 idi. (% 19,2)

Sülfanilüre grubu OAD kullanan kişi sayısı 110 idi. (% 34,6)

Biguanid grubu ilaç kullanan hasta sayısı 206 idi.(% 64,8)

Glitazon grubu ilaç kullanan hasta sayısı 16 idi.(% 5)

İnsülin kullanımı:

İnsülin kullanan hasta sayısı 142 idi. (% 44,7) Toplam insülin dozu $41,9 \pm 21,3$ idi. Kilogram başına düşen insülin dozu $0,54 \pm 0,27$ saptandı.

Oruçluyken tedavisinde değişiklik yapan hasta sayısı 20 idi.(% 6,3) OAD kullananların % 4,5'u (8 kişi), insülin kullananların % 8,5'i (12 kişi) tedavisinde değişiklik yapıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p:0,150$)

Sigara kullanımı

Sigara içen kişi sayısı tüm grupta 45 idi. Ortalama $15,8 \pm 14,4$ adet/ gün içiliyordu. Oral antidiabetik kullanan hasta grubunda içen kişi sayısı 23, $16,5 \pm 14,1$ adet/gün; insülin kullanan hasta grubunda sigara içen kişi sayısı 22 idi. $15,1 \pm 15,0$ adet/gün oranında tüketiyorlardı. İnsülin ve OAD kullanan iki grup arasında günlük sigara tüketimi açısından anlamlı fark saptanmadı.(p:0,646)

Tüm grubta sigara kullanımı $22,4 \pm 14,3$ yıl, oral antidiabetik kullanan hastalarda $17,4 \pm 11,6$ yıl, insülin kullanan hasta grubunda $27,6 \pm 15,2$ yıl olarak saptandı. İnsülin kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik söz konusuydu.(p: 0,018)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada bulduğumuz en önemli sonuç taranan 319 tip 2 diabetik hastanın % 51'inin, (OAD kullananların %68,9, insülin kullananların % 22,5'i) oruç tutuyor olmasıdır. Özellikle insülin kullanan diabetiklerin oruç tutması dikkat çekicidir.

Diabet prevalansının geniş müslüman popülasyonlarının olduğu birçok ülkede, batı ülkelerindeki oranlara benzer olduğu görülmekte, şehirleşme ve sosyo ekonomik gelişmenin sonucu yılda %10 oranında artmaktadır. (3) Dünyada şu anda 140 milyon diabet hastası vardır ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (102). Tip 2 diabet hastalığı olan popülasyonda yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı diabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık iki kat artmış ve ortalama yaşam beklentisi ise 5-10 yıl kısalmıştır (103). Bu hastalığın tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi için sarf edilen bütün çabalara rağmen, mortalite hızının düştüğünü gösterecek hiçbir işaret bulunmamaktadır.

Dünyada 1 milyardan fazla Müslüman vardır ve bunların çoğu ay yılına göre senede bir ay (Ramazan ayı) gün doğumu ile gün batımı arasında kesin bir açlık orucu tutmaktadır. Bununla birlikte sağlığı önemli ölçüde etkileyecekse veya kişi hastaysa, dini otoritelerce oruç tutulmaması önerilmesine rağmen önemli sayıda hasta doktorlarının tavsiyesine ve dini otoritelerin izin vermemesine rağmen oruç tumakta ısrar eder.

Asya (4,5), Orta Doğu (6,7) ve Mağrip (Maghreb, Mısır dışında Kuzey Afrika ülkeleri) ülkelerinde (8,9) birçok geniş epidemiyolojik çalışma yapılmışsa da, Müslüman dünyasında diabetin standart yönetimi ile ilgili halen bilgi eksikliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, geçmişteki bu çalışmalar özellikle Ramazan'da diabetin yönetimini tarif etmemektedir.

Ramazandan önce, Ramazan sırasında ve daha sonraki döneminin izlenmesi ve ilaç rejimleri ile ilgili tavsiyelerin yanı sıra, oruç tutmaktan muaf tutulması gereken hasta grupları tanımının yer aldığı klavuzları yapılandırmak üzere 1995'te Fas'ta bir Uluslar arası Fikirbirliği Toplantısı (18) düzenlenmiştir. Biguanid ve sülfanilüre ile takip edilirken stabil olan ve ilerleyici komorbid patolojik komplikasyonu olmayan tip 2 diabetli hastaların kabul edilebilir risk ile oruca izin vermenin kriterleri tanımlanmıştır. Tip 1 diabetik hastalar, hastalığı stabil olmayanlar, komorbid dejeneratif hastalığı olanlar, hamileler ve yaşlılar oruçtan muaf tutulmalıdır. Ramazandan önce Ramazan sırasında ve daha sonrasında izlem ve hastalar için eğitim programları önerilmektedir.

İnsanların, biri şafak sökmeden diğeri güneş battıktan sonra iki büyük öğün yemek yediği ve öğünler arasında 12 saatten fazla açlığın söz konusu olduğu Ramazan ayını inceleyen çalışmamız tek merkezde hastanemizin Diabet ve Endokrinoloji polikliniğinde yapılmıştır. Hastaların çoğu şehir merkezine yerleşmiş tamamı Tip 2 DM tanılı hastalardır.

Bu çalışmada hastalarla görüşmeler doktoru tarafından yapıldığı için tatlı tüketimini ve oruç tutma durumlarını gizlemeye çalışmışlar ancak detaylı şekilde sorulduğunda tüketim miktarını belirtmişlerdir. Belirttikleri miktarın gerçekte tükettikleri miktardan çok daha az olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bu kadar yüksek saptanması hastaların eğitim düzeyinin yetersiz olduğunu, hastalara diyet ve diabet eğitiminin daha özenli verilmesi gerekliliğini düşündürmüştür. Daha önceki çalışmalara paralel olarak diabetin yönetiminde yaşam tarzı değişikliği gerekmektedir. Bunun için doktorların oruçtan önce daha yoğun eğitim vermesi ve oruç sırasında kan şekerinin daha yakından izlenmesi önerilmektedir.

EPIDIAR çalışmasında tip 2 diabet hastalarının %26,2' sinin bir uzman tarafından izlenmediği saptanmıştır. Bir doktora bir yılda yapılan ziyaret tip 1 diabette 9,6; tip 2 diabette 8,3 bulunmuştur. Tip 2 diabetik hastaların sadece %37' sinin kan şekeri düzeylerini kendilerinin izlediği, %69'unun diabet bakımını akrabalarından aldığı; %4,9'luk bir oranının hiç antidiabetik tedavi almadığı saptanmıştır.(104) Bizim çalışmamızda kan şekeri ölçüm sıklığı insülin kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır($p<0,001$) İnsülin kullanan grupta kan şekeri ölçüm cihazının sosyal güvencesi olan hastalarda sağlık kurulu raporuyla karşılanıyor olması kan şekeri takibinin daha sık yapılmasında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastalık süresi beklenildiği üzere insülin kullananlarda daha yüksek saptanmıştır. Oruç tutma oranı OAD kullananlarda insülin kullananlara göre çok daha yüksektir. Diabetin süresinin daha kısa olması ve hastanın diabetin komplikasyonları ile henüz karşılaşmamış olması OAD kullanan hastalarda oruç tutma oranının artmasına sebep olmuş olabilir. İnsülin kullanan hastaların oruç tutmaları tehlikeli olsa da bir grup hasta oruç tutmakta ısrar etmektedir. 2001 yılında yapılan EPIDIAR (Ramazan ve Diabet Epidemiyoloji Çalışması) çalışmasında diabetik hastalarda oruç tutma oranı %78,7 saptanmıştır.(104)

Yine çalışmaya aldığımız hastalarda tatlı tüketen hasta oranı %85,9 idi. OAD kullananların %90,4'ü, insülin kullananların % 80,3'ü severek tatlı tükettiklerini ifade ediyorlardı. EPIDIAR çalışmasında da gıda alımı ile ilgili olarak tip 2 diabetik hastaların %57'si ailelerinden farklı bir öğün alabileceklerini kabul ederken, %55'i Ramazanda oruç tutamayabileceklerini kabul etmişlerdir.(104) Diabetes mellituslu hastalarda doktorların öğüdünün aksine çok fazla tatlı tüketimi olmaktadır. Hurma gibi özellikle Ramazan ayında iftar açarken çok tüketilen, glisemik indeksi yüksek olan gıdaların fazlaca tüketiliyor olması

geleneksel olarak bu tür tatlı gıdaların ramazan ayında çok tüketilmesine bağlı olmakla beraber, uzun açlık ile beraber kullanılan OAD veya insülinlerin hipoglisemik etkilerine bağlanabilir. HbA1c düşüşü olumlu gibi gözükse de hipoglisemik atak sayısının artması yönünden hekimi uyarıcı nitelikte olmalıdır.

Keza hipoglisemi sıklığı Ramazan ayında insülin kullananlarda OAD kullananlara göre daha yüksek saptanmıştır. Yine EPIDIAR çalışmasında Ramazandan önceki yılda bu hastaların %4'ü en az bir kez hastaneye yatırılmayı gerektiren şiddetli hipoglisemi atağı yaşamıştır. Ramazan sırasında bu sıklık tip 2 diabetes için %2 olmuştur. Ramazandan önceki yılda bu hastaların %9'u en az bir kez hastaneye yatırılmayı gerektiren, ketoasidozla birlikte olan veya olmayan şiddetli hiperglisemi atağı yaşarken, Ramazan sırasında bu oran %4 olmuştur. Tüm popülasyonda Ramazan sırasında hasta başına bir ayda görülen şiddetli hipoglisemik atak sayısının, Ramazan'dan önce görülenden önemli derecede yüksek olduğu izlenmiştir. Yiyecek ve şeker alımındaki değişiklik diyabetik ketoasidozla olan veya olmayan şiddetli hipoglisemi insidansı ile ilişkili bulunmuştur. (yiyecek alımındaki değişiklik için p: 0,0012, şeker alımındaki değişiklik için p<0,0001)(104)

OAD'lerle yapılan çalışmalarda da repaglinid ile tedavi edilen hastalarda ağır hipoglisemi oranı 761 hastada %1,31, glibenklamid, glipizid veya glizid ile tedavi edilen hastalarda ise 367 hastada %3,27 saptanmıştır.(105,106) Hipoglisemi semptomlarının hastalar tarafından bilinmemesi ve yetersiz izlem olasılığından ötürü bu oranın daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Hastaların diabetes mellitusu tanınamaları, komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra hastalığı yaşayarak öğrenmeleri sürecin muhtemelen daha hızlı ve kötü seyretmesine neden oluyor olabilir.

Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da Tip 2 DM kadınlarda biraz daha yaygın olarak saptanmıştır.(104) Taranan popülasyon şehirlidir ve düşük ya da ılımlı derecede fiziksel aktiviteye sahiptir. Bu özellikle fiziksel aktivitesi ev işleri ile sınırlı ve spor yapma geleneği olmayan kadınlar için doğrudur. Taranan şehirli popülasyonda evin geçiminin daha çok erkeklerce sağlanması ve doktora başvurma şansının çalışma saatleri nedeniyle erkek hastalarda daha düşük olması takipsiz erkek hasta oranının çok daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Oruç tutarken tedavisinde değişiklik yapan hasta oranı %6,3 olarak bulunmuştur. Ancak hastaların oruç tuttuğunu, ilaçlarını düzensiz kullandığını, oruç tutarken tedavisini aksattığını saklama eğilimleri nedeniyle bu oranın saptanan değerinden çok daha üstünde olduğu düşünülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda OAD ile tedavi edilen hastaların 1/4 'ünün,

insülin ile tedavi edilen hastaların 1/3' ünün Ramazan sırasında tedavi dozlarını (arttırma yada azaltma) değiştirdikleri saptanmıştır.(104)

İnsülin kullanan hasta grubunda sigara içme süresi OAD kullanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da sigaranın insülin direncini arttırarak tedavide OAD'lerin yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da sigara içmenin insülin rezistansına neden olduğu gösterilmiştir.(107,108) Ayrıca sigara içenlerde ve uzun dönem nikotin sakızı kullananlarda artmış leptin düzeyleri tespit edilmiş ve leptin düzeyinin direkt ve indirekt mekanizmalarla insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109, 110). Bazı çalışmalarda sigara içenlerde hem insülin rezistansı hem de lipid intoleransı olduğu tespit edilmiştir (111-112). Sigaranın ayrıca kortikosteroidler, katekolaminler gibi kontr-regülatuar hormonların salınımını arttırarak kan glukoz düzeylerinde bir miktar artışa sebep olduğu bilinmektedir (113). Genel bir yaklaşımla, şu söylenebilir; sigara kısa dönemde insülin sensitivitesini, uzun dönemde insülin sekresyonunu bozarak tip 2 diabet gelişiminde rol oynuyor olabilir (114)

Taradığımız hasta popülasyonunda EPIDIAR (104) çalışması ile benzer olarak en sık bildirilen üç komplikasyon retinopati, nöropati ve nefropati olmuştur. Komorbidite (hiperlipidemi) oral antidiabetik kullanan hastalarda insülin kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni hastaların çoğunun OAD tedavisinden insülin tedavisine geçilmesine direnç göstermeleri ve insülin tedavisine geçilen hastalarda insülin direncine bağlı hiperlipideminin kırılmış olmasıdır.

Diabetes mellitusa sahip çok sayıda hastanın Ramazan ayında oruç tuttuğu saptanmıştır. Özellikle OAD kullanan hastalarda bu oran daha yüksek gibi gözükmektedir. Uzun süren açlık insülin kullanan hastalar için tehlikeli durumlara yol açsa da hastalar oruç tutmakta ısrar etmektedirler. Doktorların öğütlerinin aksine diabetes mellituslu hastalar aynı zamanda büyük miktarda tatlı gıda tüketmektedirler. Diabet eğitiminde hayat tarzı değişikliklerinin önemi daha fazla vurgulanmalı ve hasta eğitimine daha fazla çaba ve zaman harcanmalıdır.

6.ÖZET

Giriş: Diabet prevalansının geniş müslüman popülasyonlarının olduğu birçok ülkede, batı ülkelerindeki oranlara benzer olduğu görülmekte ve şehirleşme ve sosyoekonomik gelişmenin sonucu yılda %10 oranında atmaktadır. (3) Dünyada 1 milyardan fazla Müslüman vardır ve bunların çoğu ay yılına göre senede bir ay (Ramazan ayı) gün doğumu ile gün batımı arasında kesin bir açlık orucu tutmaktadır.(içecek ve yiyecek yok). Bununla birlikte, oruç sağlığı önemli ölçüde etkileyecekse veya kişi hastaysa, İslam kişiyi oruçtan muaf tutar. Buna rağmen, önemli sayıda hasta doktorlarının tavsiyesine ve dini otoritelerin izin vermemesine rağmen oruç tutmakta ısrar eder.

Amaç : Bu çalışmanın amacı Ramazan ayı boyunca diyabetin durumunu ve oruç tutmanın hastanın iyilik haline ve diyabetin yönetimine olan potansiyel etkilerini araştırmak, hastaların yeme alışkanlıklarını ve karakteristik özelliklerini değerlendirmek olmuştur.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 1 Temmuz 2006 ile 1 Haziran 2007 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Endokrinoloji Polikliniğinde yürütülmüştür. Tek merkezli, retrospektif bir çalışma olmuştur. Ayaktan tedavi edilen 92'si (%28,8) erkek, 227'si (%71,2) kadın toplam 319 gönüllü olgu üzerinde yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız tip 2 Diabetes Mellitus tanılı 319 hasta ile yürütülmüştür. 177 (% 55,5) hastanın tedavisinde oral antidiyabetik, 142 (%44,5) hastanın tedavisinde insülin kullanılıyordu. Bayan hastalarda tip 2 diyabet oranı daha yüksek bulundu.

İnsülin kullanan grupta diyabet süresi, kan şekeri ölçüm sıklığı, sigara içme süresi (yıl), hipoglisemi sıklığı, diyabet eğitimi ve diyet eğitimi almış hasta sayısı; OAD kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. İnsülin kullanan hastaların %59,2' inde diyabetik komplikasyon tespit edildi. İnsülin kullanan hasta sayısı 142 idi. (% 44,7). Kilogram başına düşen insülin dozu $0,54 \pm 0,27$ Ü/kg saptandı.

OAD kullanan hastaların oruç tutma yüzesi, Ramazan ayında tatlı tüketimi, hiperlipidemik olan hasta sayısı ve tedavisi sırasında diyetine uyumlu olduğunu ifade eden hasta oranı; insülin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Her iki grupta Ramazan ayında HbA1c düzeyindeki değişimler anlamlıydı. Çalışmaya katılan hastaların % 25,1'i hiçbir eğitim kurumunda eğitim görmemişti. %57,7'si ilkökul, % 9,4'ü ortaokul, %5,6'sı lise, % 2,2' si üniversite mezunuydu. Eğitim düzeyi açısından OAD ve insülin grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %74,9'u diyabet eğitimi hiç almamıştı. Sadece %25,9' una bir uzman tarafından eğitim verilmişti. Tiroid patolojisi

varlığında oruç tutan veya tutmayan hastalarda hipoglisemik atak sayısında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada bulduğumuz en önemli sonuç taranan 319 tip 2 diabetik hastanın % 51'inin, (OAD kullananların %68,9, insülin kullananların % 22,5'i) oruç tutuyor olmasıdır. Özellikle insülin kullanan diabetiklerin oruç tutması dikkat çekicidir.

Diabetes mellitusa sahip çok sayıda hastanın Ramazan ayında oruç tuttuğu saptanmıştır. Özellikle OAD kullanan hastalarda bu oran daha yüksek gibi gözükmektedir. Açlık insülin kullanan hastalar için, tehlikeli durumlara yol açsa da hastalar oruç tutmakta ısrar etmektedirler. Doktorların öğütlerinin aksine diabetes mellituslu hastalar aynı zamanda büyük miktarda tatlı gıda tüketmektedirler. Diabet eğitiminde hayat tarzı değişikliklerinin önemi daha fazla vurgulanmalı ve hasta eğitimine daha fazla çaba ve zaman harcanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Büyük Devrim, yılmaz MT., Satman İ., Dinçoğlu N., Karşıdağ K., Altuntaş Y.: Diyabetolojiye Giriş, Labaratuar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu,1996.
- 2- Bağrıaçık N.: “Tanı, Komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi kosonsus el kitabı, Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul” 1997.
- 3- King H,Aubert RE,Herman WH: Global burden of diabetes ,1995-2025:prevalence ,numerical estimates ,and projections.Diabetes care 9:1414-1431,1998
- 4- Cheah JS,Wang KW, Sum CF:Epidemiology of diabetes mellitus in the Asia – Pacific region .Ann Acad Med Singapore 4 :501-505,1990
- 5- Mafauzy M,Mohammed WB ,Anum MY,Zulkifli A ,Ruhani AH: A study of the fasting diabetic patients during the month of Ramadan .Med j M alaysia 1:14-17,1990
- 6- Salti IS ,Khogali M,Alam S ,Nassar N ,Abu Haidar N ,Masri A:The epidemiology of diabetes mellitus in relation to other kardiovaskuler risk factors in Lebanon .East Mediterr Health J 3:462-471 ,1997
- 7- Kadiki OA, Roaeid RB, Bhairi AM ,Elamari IM:Incidence of insulin –dependent diabetes mellitus in Benghazi ,Libya (1991-1995). Diabetes Metab 5:424-427,1998
- 8- Bessaoud K, Boudraa G,Deschamps I, Hors J ,Benbauabdallah M,Touhami M : Epidemiology of juvenile insulin dependent diabetes in Algeria (Wilaya of Oran) Rev Epidemiol Sante Publique 2:91-99,1990
- 9- Belkhadir J ,el Ghomari H,Klocker N, Mikou A ,Nasciri M, Sabri M:Muslims with non insulin dependent diabetes fasting during Ramadan :treatment with glibenclamide .BMJ 6899:292-295,1993
- 10- Haouri M,Haourai Oukerro F,Mebazaa A, Nagati K:Circadian Evolation of Serum Level of Glucose ,insulin ,Cotisol and Total Proteins in Healthy,Fasting Volunteers.Istanbul,Turkey,second International Congress on health and Ramadan,1997,p.31
- 11- Hojlund K, Wildner Christensen M ,Eshoj O,Skjaerbaek C ,Holst JJ,Koldkjaer O, Moller Jensen D , Beck Nielsen H:Referans intervals for glucose ,B cell polipeptides , and counterregulatory factors during prolonged fasting .Am J Physiol Endocrinol Metab 1:E50-E58 ,2001
- 12- Bouguerra R,Ben Slama C, Bekadhi A, Jabrane H, Beltaifa L, Ben Rayana C, Doghri T:Metabolic control and plasma lipoprotein during Ramadan fasting in non insulin dependent diabetes .Istanbul Turkey,Second International Congress on health and Ramadan ,1997,p 33

- 13- Azizi F, Siahkollah B: Ramadan fasting and diabetes mellitus .Int J Ramadan Fasting Res 2:8-17 1998
- 14- Katibi IA, Akande AA, Bojuvoye Okesina AB: Blood sugar control and fasting Muslim with tip 2 diabetes Ilorin Niger J Med 10:132 -134 2000
- 15- Uysal AR, Erdogan MF, Sahin G, Kamil N, Erdogan G: Clinical and metabolic effects of fasting in 41 type 2 diabetic patients during Ramadan (Letter Diabetes care 21:2033-2034, 1998)
- 16- Yarahmadi SH, Larijani B, Bastanhigh MH, Pajauhi M, Baradar Jalili M, Zahade F, Zendehtdel K, Akrami SM: Clinical and metabolic effects of Ramadan fasting in patients with type 2 diabetes J Coll Physicians Surg Pak 13:329 -332, 2003
- 17- Ramadan J, Telahoun G, Al-Zaid NS, Barac Nieto M: Responses to exercise, fluid, and energy balances during Ramadan in sedentary and active males. Nutrition 15:735-739, 1999
- 18- International Meeting on Diabetes and Ramadan Recommendations :Edition of the Hassan II Foundation for Scientific and Medikal Research on Ramadan .Casablanca , Morocco ,FRSMR ,1995
- 19- Yılmaz M.T : Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi 1:3 1997.
- 20- Hatemi H.: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497 – 499 1996.
- 21- Powers AC. Diabetes Mellitus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005; 2152- 80
- 22- Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. İn: Felig P, Frothman AL, editors. Endocrinology & Metabolism. 4th int. ed. USA, Mc Graw Hill, 2001; 827-926
- 23- Yenigün M, Ener N. Diabetes mellitus'un tarihçesi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001; 3- 6
- 24- Watkins PJ., Drury PL., Howell SL.: Diabetes and its a managenant 5th ed. Blackwell Co p:3 1996.
- 25- Erdoğan G.: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.
- 26- Warram JH, Krolewski WC. Epidemiology of diabetes mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, M2005; 341-54

- 27- Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes.an increasing problem, also in dialysis units. İn: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30
- 28- Satman İ. Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;69- 84
- 29- İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719
- 30- Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35
- 31- Satman İ, Yılmaz MT, and TURDEP group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556
- 32- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The Lancet 1999; 354: 617-621
- 33- Tüzün M, Yılmaz C, Kabalak T. Endokrinoloji El Kitabı, 3. baskı. İzmir Güven Kitabevi; 2004; 609-700
- 34- Labovitz HE, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, In Labovitz HE, Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders, American Diabetes Association Clinical Education Series, 3th edition, Virginia; 1998: 4-7
- 35- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 259-62.
- 36- World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1985; 727: 1-113.
- 37- Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, Binder C. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1981; 210: 153-6.
- 38-Altuntaş Y, Yılmaz MT, Önal H, Dinççağ N, Karşıdağ K, Arıoğlu E, Devrim AS.Patterns of change in beta-cell reserve within the first two years of Type I diabetes mellitus. Diabetologia 1993; 36 (Suppl 1): A 203.
- 39- Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E: Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. Diab Metab Rev 1988; 4:727-47.

40- Reaven GM, Hollenbec CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32; 52-9.

41- Reardon W, Ross RJM, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-79.

42- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suziki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330:962-68.

43- Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995;333:638-44.

44- Gruppuso PA, Gorden P, Kahn CR, Cornblath M, Zeller WP, Schwartz R. Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *N Engl J Med* 1984;311:629-34.

45- Given BD, Mako ME, Tager HS, Baldwin D, Markese J, Rubenstein AH, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R. Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *N Engl J Med* 1980;302:129-35.

46- Taylor SI. Lilly Lecture : molecular mechanisms of insulin resistance : lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-90.

47- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-66.

48- Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 1993;118:529-40.

49- Assan R, Perronne C, Assan D, Chotard L, Mayaud C, Matheron S, Zucman D. Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. *Diabetes Care* 1995;18:47-55.

50- Esposti MD, Ngo A, Myers MA. Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with rodenticide Vacor. *Diabetes* 1996;45:1531-34.

51- Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, Chiamonte M. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992;340:548.

52- Shiba T, Morino Y, Tagawa K, Fujino H, Unuma T. Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;30:237-41.

53- Karjalainen J, Knip M, Hyoty H, Linikki P, Ilonen J, kaar M-L, Akerblom HK. Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 diabetes. *Diabetologia* 1988;31:146-52.

54- Pak CY, Eun H, McArthur RG, Yoon J. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988;ii:1-4.

55- Solimena M, Folli A, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to GABA-nergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1992;41:347-53.

56- Taylor SI. Lilly lecture:molecular mechanism of insulin resistance lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-90.

57- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes:UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458-63.

58- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl.1): S5-S19.

59- National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.

60- Lebovitz HE. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Lebovitz HE, Ed. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association Clinical Education Series, Third Edition, Virginia, 1998: 4-7.

61- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (Suppl.1): 1183-97.

62- American Diabetes Association :Diagnosis and classification of diabetes mellitus .*Diabetes Care* 2007; 30:S42-S47

63- Cooppan R, General approach to the treatment of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;587- 96

64- Beaser RC, Weinger K, Bolduc-Bissell LM. Education in the treatment of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;597- 610

65- Calmers KH. Medical nutrition therapy. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;611- 32

66- Steppel JH, Horton ES. Exercise in patients with diabetes mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;649- 58

67- Cheng AYY, Zinman B, Principles of insulin therapy. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;659- 70

68- Lebovitz HE. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;687- 710

69- Yenigün M., Mikro ve Makroanjiopatiler: Kardiyovasküler diabet. Edt. Yenigün M.İ.U Basımevi, 1997 s: 150-222.

70-. Yenigün M., Diabetes Mellitus geç komplikasyonları her yönüyle Diabetes Mellitus kitabından. Editör: Yenigün M.Nobel Tıp Kiatbevi, 1995, s:546-584.

71- The Diabetes and Complication Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes. Dermendez G., Nodas J., Sa'pi Z.: Lipoblastoma- Like Lipoatrophyinduced by human insülin: Morphologicalevidence korlocal dedillereution of adipocysts? Diabetologia s: 945,2000.

72- Yenigün M., Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul, s: 315

73- Yenigün M.: Kardiyovasküler Diyabet İ.Ü Basımevi ve film merkezi. İstanbul 126-128, 144-148, 1997.

74-Hatemi H.: Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri Diabetes Mellitusun (ed. H.Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 313-343, 1988.

75- American Diabetes Association: Role of cardiovascüler risk factor in prevention and treatemant of macrovascüler disease in diabetes. Diabetes car. 12: 573-579, 1989.

76- Kaplan NM., Weidmann P.: Introduction is hypertension a metabolic disease (editorial) Am. Hearth J 125: 1485-7, 1993.

- 77- Swislocki ALM., Hoffman BB., Reavan GM. İnsülin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension Am. J. Hypertens. 2. 419-23, 1989.
- 78- Blom, A. And Ireland, J:Diabet Atlası 1982.
- 79- Sodeman WA., TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı,Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara,1992 Cild 2.
- 80- Heller RS., Clorke P., Daly H., Davis I., Mc Culloch DK., Allison SP., Tattersall RB.: Group education for obese patients with type II DM, greater successes atless Cost. Diabetes Medicine 5,552-556, 1998
- 81- Yenigün (ed): Her yönüyle Diabetes Mellitus, 1995.
- 82- Bağrıaçık N.:Diabet ve tedavisi. Nurettin Uycan Basım sanayi 1988. 44. Tüzün M.: Diabet ayak ve tedavisi Asya Tıp Yayınevi, İzmir 2-6, 12-24, 1998.
- 83- Barnett A.: Prevention and treatment of the diabetic foot ulce.B.J. Nurs. 2(1): 7-10, 1992.
- 84- Levin ME.: Foot lesion in patients with diabetes mellitus. Endocrinal Metab. Clin. North Amer. 25(2): 447-462, 1996.
- 85- Levin ME.: The diabetic foot pathophysiology evaluation and treatment in the diabetic foot. Martin E., Levin and Lawrence W. o'neal (eds), 4t edt., Mosby Com, 1-58, 1998
- 86- Deckert T., kofeod-Enoveoldsen A., Norgorad K. Et al: Microalbuminüria: implication for micro and macrovasculer disease.Diabetes care 15:1181-1191, 1992.
- 87- Hermon WH.: Eye disease and nefropaty in NIDDM Diabetes. Diabetes Care 13:24- 29,1990.
- 88- Osterby R., Gundersen HJG.: Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1 early abnormalities Diabetolojia 33. 407-10, 1990.
- 89- Yılmaz M.T.:Tip 1 Diabetin otoimmun patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 512-516, 1996.
- 90- Norgoord K., Feldt B., Barch K., et al: Prevelance of hypertension in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 33: 407-10, 1990.
- 91- Nauer SM., Steffes MW., Ellis EN. et al: structural-functional relationship in diabetic nefropathy.

- 92- Mogensen CE.: Renal changes and nephropathy in diabetes, Hoechst Marion Roussel, Bridgewater NJ. S: 3-12, 1996.
- 93- Deckert T., Norgorad K. et al: Microalbuminuria implication for micro and macrovascular disease. Diabetes care, s: 1181-1191, 1992.
- 94-Gulan M., Gottesman S., Zinman B.: Biosyntetich human insülin improves post prandiyal glucose excursions in type 1 diabetes Am. Intern. Med. 107 (4), 506-9, 1987.
- 95- İsselbacter DL., Braunwald E., Wilson JD., Martin JB. Et al Harrison's Principles of internal Medicine. Thirteenth international edition, Mc Graw, Hill inc 1994, Volume 2.
- 96- Coroha A.: Diabetik nöropati Galenes aylık Sağlık Dergisi 1:51, 1997.
- 97- Alello LM.,Cavallerano JD.: Ocular complications of diabetes mellitus in: joskin's diabetes mellitus. Eds: CR kahn GC Weir, lea Rebigen 1372 ed philedelphia, Badlimore, 771-773, 1994
- 98- Kochner Em: Diabetic retinopathy B.M.J. 307: 1195-9, 1993.
- 99- Frak N.F.: on the pathogenesis of diabetic retinopathy, ophtalmology 98: 586-93, 1991.
- 100-Greene DA., Lattiner SA., Sima AAF.: Sorbitol, phosphoinositides and sodiumpotassium ATP ase in the pathogenesis of diabetic complications N. Engl. J. Med. 316; 559-606, 1987.
- 101- Pickup JC. Williams G.: Choronic complication of diabetes. Backwell scientific publication. p: 45-98, 1994.
- 102-Hopkins JT. Diabetes a growing problem in United States. BMJ 2001; 322: 194.
- 103-Mandrup – Poulsen T. Recent advences. Diabetes. BMJ 1998; 316: 1221-25.
- 104- Ibrahim Salti, Eric Bénard, Bruno Detournay, Monique Bianchi-Biscay, Corinne Le Brigand, Céline Voinet and Abdul Jabbar on behalf of the EPIDIAR Study Group* A Population Based Study of Diabetes and Its Characteristics During The Fasting Month of Ramadan in 13 Countries,Results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan 1422/2001
- 105-A Ceriello, The emerging role of postprandial hyperglycaemi in the pathogenesis of diabetic complications, Diabetic Med. 15 (1998) 188-193
- 106-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The relationship of glicaemic exposure (HbA1c) to the riskof development and progression of retinopathy in the Diabetes and Complications Trial ,Diabetes 44 (1996) 968-83
- 107- Shulman IG. Celluar mechanisms of insülin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 171-6.

108- Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 477-90.

109- Despres JP, Lemieux I, Pruchhomme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20.

110- Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long – term users of nicotine gum . *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 145-52.

111- Benowitz LN. Nicotine safety and toxicity. Oxford University Press, New York, 1998. p: 11, 12, 41, 42.

112- Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997; 129: 79-88.

113- Mikhailidis DP, Papadakis JA, Ganotakis ES. Smoking, diabetes and hyperlipidemia. *JR Soc Health* 1998; 118: 91-3.

114- Rimm EB, Chan J, Stamper JM, Colritz GA, Willett CW. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555-59.