

T.C. SAĞLIK BAKANLIĐI
ŐIŐLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ŐEFLİĐİ

KOORDİNATÖR: DOĐ.DR. YÜKSEL ALTUNTAŞ
TEZ DANIŐMANI: DOĐ.DR.YÜKSEL ALTUNTAŞ

**İNSÜLİN TEDAVİSİ BAŞLANAN DİABET HASTALARINDA KİLO
DEĞİŞİMİ VE BUNU ETKİLEYEN PARAMETRELERİN İRDELENMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr.MELİKE DEMİREL
İstanbul 2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR.....	4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6 - 54
MATERYAL METOD.....	54 – 55
BULGULAR.....	55 - 64
TARTIŞMA.....	64 - 68
ÖZET.....	69 - 70
KAYNAKLAR.....	70 - 79

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 , 3. Cerrahi Kliniği şefi Prof . Dr. Mehmet MİHMANLI'ya , 1. Çocuk Servisi Klinik Şefi Doç. 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 , 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Klinik Şefi Op. Dr. Nimet GÖKER'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 çalışmalarımda yol gösteren Doç. Dr. Sema UÇAK'a ve Uz. Dr. Tayyibe SALER' e , hastanenin dört bir yanında , acillerde , doğumhanede , aşı merkezinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum uzmanlarıma , asistan arkadaşlarıma , hemşire hanımlara , sağlık memurlarına ve personel ekibine teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem için bana tüm imkanları sunan , yardımlarını ve sevgilerini esirgemeyen annem Sevim DEMİREL , babam Çetin DEMİREL , biricik kardeşim Sernaz DEMİREL ve tüm sevdiklerime , bütün kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Melike DEMİREL

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

IDDM : İnsülin dependent diabetes mellitus

NIDDM : Non insülin dependent diabetes mellitus

ADA : American Diabetes Association

IFG : Impaired Fasting Glycemia (Bozulmus Açlık Glukozu)

ICA : Islet Cell Autoantibody (Adacık hücre antikoru)

IGT : Impaired Glucose Tolerance (Bozulmus 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 (Vücut kitle indeksi)

HLA : Human leukocyte antigen

LADA : Latent Otoimmün Diabet

OAD : Oral anti diabetik ilaç

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (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 hastalıktır . DM tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır . Tip 2 diabetes mellitus , tüm diabet vakalarının % 80-90'ını oluşturur (1) . Ülkemizdeki DM insidansı % 1.6 , prevalansı ise % 3,5-5 arasındadır (2) . Ülkemizdeki Tip 2 DM prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekte olup % 4,3 ile % 9,6 arasında değişmektedir . Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diabet Epidemiyolojisi Projesi'nde , ortalama prevalans % 7,2 dir . Türkiye ' de ortalama 750 bin , dünyada ise 60 milyon diabet hastasının bulunması , olayın sadece bir hastalık olarak değil , sosyal ve ekonomik boyutunun da önemli olduğunu düşündürmektedir .

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 . Özellikle Tip 2 DM hastalığı ile kilo arasında bir ilgi bulunmaktadır . Kilo artışı ve buna bağlı olarak vücut kitle indeksindeki artma , doku düzeyinde insülin direnci gelişimi ve diabetin ortaya çıkışı ile doğrudan bağlantılıdır . İnsülinin , metabolizma üzerinde anabolizan etkisi mevcuttur . Bu da endojen insülin eksikliğinde katabolizmanın artmasına , enerji açığının kapatılması amacıyla yağ ve protein yıkımına , dolayısıyla kilo kaybına neden olmaktadır . İnsülinin tedavi amacı ile dışardan verilmesi ise kilo artışı gözleneceği sonucunu doğurmaktadır . Başarılı bir diabet tedavisi , yalnızca hastalığın tedavisi ile sınırlı kalmamakta , her yönü ile yeni bir yaşam tarzının benimsenmesini gerektirmektedir . Bu çalışmadaki amaç , insülin tedavisi başlanan hastalarda bir yıllık takip süresi içinde gözlenen toplam kilo değişimi oranı ve bunu etkileyen (diete uyum ve egzersiz , kullanılan insülin dozu , komplikasyon varlığı , tedavi başarısı vb. gibi) parametrelerin irdelenmesidir .

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ

Tarihte , Diabetes Mellitusla ilgili ilk tanımlamalara , Mısır uygarlığında , M.Ö. 1500 yıllarına ait Ebers papirüslerinde rastlanmıştır . Yunanca ‘da 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 .

Eski Hint Uygarlığında , “ Charak samhira ” adlı tıp kitabında , M.Ö. 600 yılında diabetesin yeri , üriner hastalıklar arasındadır . Medhumeah adı verilen , aşırı susama ve ağız kokusu ile birlikte “ ballı idrar ” ile seyreden bir hastalık olarak bahsedilmiştir . Bu hastalığı olan kişilerin genelde şişman olduğu , kuruyarak ve ağızları kokarak öldükleri belirtilmiştir . M.Ö. 150 yıl önce , Kapadokya’da Areteus , ilk defa “ diabetes ” adını kullanmıştır (19,20) . Dört ciltlik eserinde diabeti “ hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur , salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır . Hastalardaki su yapımı asla kesilmez , fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider . Bir süre sonra zayıflama , daha sonra da ölüm gelir ” diyerek tanımlarken diabetle ilgili ilk önemli belgeyi hazırlamıştır .

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 eklemiştir . 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “ glukoz ” olduğunu açıkladı . 19. y.y.’da Claude-Bernard , glukozun karaciğerde glukojen 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) .

1936'da Kimmelstiel ve Wilson'un ' interkapiller glomeruloskleroz 'u tarif etmeleriyle , albüminüri , hipertansiyon ve retinopatiyi 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) .

1966 ' da ilk pankreas , 1990'da ise ilk ciddi adacık hücre tranplantasyonu yapıldı . İmmüsupresyonunda 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) .

1980'li yıllardan sonra başlayan pankreas adacık transplantasyonu , yapay pankreasın bulunması , diabet etyopatogenezinde immünitinin bulunması ve immüsupresiflerin geliştirilmesi tedavide yeni bir çığır açmıştır .

DİABETES MELLİTUS'UN TANIMI

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 . Diabetin bir çok değişik tipi olup , bu tiplerin oluşmasında genetik , çevresel faktörler ve hayat tarzının rolü vardır . Diabet etiyolojisine bağlı olarak , insülin sekresyonunda azalma , plazma glukoz kullanımında azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler , hiperglisemiye katkıda bulunur . 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 . Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının , nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen sebebidir . Giderek artan sıklığı ile dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday görünmektedir .

Epidemiyoloji

Dünyada 150 milyon civarında diabet hastasının olduğu ve önümüzdeki onyılda 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 .

Diabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber , genellikle Tip 2 diabet ortalama % 5-10 , Tip 1 diabet ise % 0.5-1 civarındadır .

Diabetes Mellitus insidansında belirgin coğrafik farklılıklar vardır . İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptirler . Bunlardan Finlandiya'nın 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 (Bozulmuş Glukoz Toleransı) , 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 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) . Diabet sıklığı , 60 yaş üzerinde % 20'yi aşmaktadır .

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

Sınıflandırma

Diabetin etiyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılması ile hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir . DM'un tüm tiplerinde temel özellik , hiperglisemi olmakla birlikte , buna neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır . DM'un bazı formlarında mutlak insülin eksikliği yada bozuk insülin salgılanmasına sebep olan genetik bir kusur varken , diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır .

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

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

1. İmmun sebepli
2. İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabetes Mellitus

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

III. Diğer spesifik tipler

1. Beta Hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 20 , HNF-4a (MODY 1)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- Kromozom 12 , HNF-1a (MODY 3)
- İnsülin promotör faktör (IPF -1) (MODY 4)
- HNF 1 beta (MODY 5)
- Neuro Dİ/Beta 2 (MODY 6)
- Mitokondrial DNA
- Proinsülin veya insülin dönüşüm defekti

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 (böcek öldürücü ilaç)
- Pentamidin
- Nikotik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksit
- Fenitoin
- b-adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- Alfa interferon
- Proteaz inhibitörleri
- Klozapin
- Beta blokörler

6. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus enfeksiyonu
- Koksaki virüs

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

Tablo 2: Diabetes Mellitusun diğer tipleri

1-Pankreatik hastalıklara bağlı

- Kronik ve tekrarlayıcı pankreatit
- Hematokromatozis

2- Diğer endokrin hastalıklarının neden olduğu Diabetes Mellitus

- Cushing sendromu
- Akromegali
- Tirotoksikozis
- Feokromasitoma
- Hiperaldosterinoma
- Glukagonoma

3-Kimyasal maddelere ve ilaçlara bağlı Diabetes Mellitus

- Glukokortikoid ve kortikotrofinler
- Diüretikler
- Beta-blokerler

- Beta₂-agonistler
- Fenitoinler
- Siklosporinler
- Nikotinik 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

Günümüzde DM sınıflamasında bazı farklılıklar bulunmaktadır . İnsülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) terimlerinin kullanımı artık önerilmemektedir . Bu terimler Tip 1 DM'lu (IDDM) hastalarda mutlak insülin ihtiyacı olması , buna karşılık Tip 2 DM'lularda (NIDDM) buna gerek olmayışı esasına dayanılarak kullanılmakta idi . Ancak bir çok DM'lu hastada glisemiye kontrol altına almak için bir dönemden sonra insülin kullanmak gerektiğinden , insüline bağımlı olmayan kavramı sorun oluşturmaktadır . Yeni sistemde ikinci bir farklılık , hasta yaşının sınıflamada artık bir ölçüt olarak kullanılmamasıdır . Tip 1 DM her ne kadar 30 yaş altında ortaya çıkarsa da , otoimmün beta hücre harabiyeti herhangi bir yaşta oluşabilmektedir. Aynı şekilde Tip 2 DM genelde ileri yaşta ortaya çıkmakla birlikte , özellikle obezlerde olmak üzere çocukluk döneminde de görülebilmektedir .

ADA 2005 KRİTERLERİNE GÖRE DİABET TANI ÖLÇÜTLERİ :

A)

1-Diabetin klasik belirtilerinin varlığı durumunda , rastgele yapılan kan şekeri ölçümünün 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması

(Rastgele ile kastedilen son yenilen yemeğin zamanına bakılmaksızın , gün içi herhangi bir zamanda ölçüm yapılmasıdır.Diabetin klasik belirtileri , poliüri , polidipsi ve beklenmeyen kilo kaybını içermektedir) .

yada

Açlık plazma glukozunun > 126 mg/dl (7 mmol/L) olması (Açlık ile kastedilen en az son 8 saattir kalori alımının olmamasıdır) .

yada

OGGT'de 2. saat plazma glukozunun >200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması (Test WHO'nun tanımını yaptığı biçimde 75 gr anhidroz şekerin çözülmüş şeklinin içilmesi ile yapılır) .

B) Kan şekeri düzeyine göre diabet 2 ana gruba ayrılabilir :

1-Prediabet : Kan şekeri ölçümüne göre ikiye ayrılır :

a) Bozulmuş açlık kan şekeri : AKŞ 125-100 mg/dl arasındadır .

b) Bozulmuş glukoz toleransı : OGTT testi yapılan hastada 2. saat plazma kan şekeri ölçümü 140-199 mg/dl arasındadır .

Bu iki kavram her ne kadar hastada diabet olmadığını işaret etse de , hastanın artmış diabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskine ve önleyici yada geciktirici tedbirlerin alınmasına karşı uyarıcıdır .

2-Diabet :

ADA , tanı için üç farklı yöntem olduğunu kabul etmekle birlikte , AKŞ ölçümünü önermektedir .

Tanıda HbA1c ölçümünün kullanılması bugün için önerilmemektedir.Tedavi başarısının takibi açısından önemli olabilir .

C) Diabet taraması : Tüm 45 yaş ve üzeri , özellikle VKİ : 25 kg/m² olan bireyler için gerekmektedir . Tarama için AKŞ ve OGTT (75 gr glukoz ile) kullanılabilir . Önerilen süre 45 yaş üzeri için 3 yılda bir , ilave risk faktörü olanlar için daha erken yaşlarda tarama yapılmasıdır.

ADA 2005 önerilerine göre DM klinik olarak ise 4 farklı grupta incelenir:

1. Tip 1 DM : Absolu insülin eksikliğine sebep olan pankreas beta hücre harabiyeti sonucu gelişir .
2. Tip 2 DM : İnsülin direnci varlığında , insülin sekresyonunda 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 .

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Pankreastan salgılanan endojen insülinin eksikliğine veya yokluğuna bağlı olarak gelişir . Bu yüzden tedavide insülin mutlaka gereklidir . Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1 A) %10'unda nonotoimmün (Tip 1 B) beta hücre yıkımı mevcuttur .

Tip 1 A diabet : Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde , çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler , toksinler , emosyonel stres gibi) etkisi ile otoimmünite tetiklenir . İlerleyici beta hücre hasarı başlar . Hücre rezervi % 10-20'lere indiğinde klinik semptomlar ortaya çıkar . Başlangıçta adacık otoantikorları pozitifdir .

Tip 1 B diabet : Otoimmünite harici sebeplere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir . Kanda adacık otoantikorları bulunmaz .

Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir . Olguların çoğuna , 30 yaş öncesinde tanı konulur . Okul öncesi (6 yaş civarı) , puberte (13 yaş civarı) ve geç adölesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür . LADA , daha ileri yaş grubunda görülen formudur (120) .

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 . Fenotip açısından insülin direnci hakim Tip 2 diabete benzeyen , kilolu hatta obez kişilerde görülen Dual / Double diabet yada Tip 3 diabet olarak adlandırılan Tip 1 formu da tanımlanmıştır .

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 glukagon ile uyarılmış C- peptid cevabı yetersizdir . 1mg İV glukagon 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 baska 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 B 8 , HLA B15 , HLA DR 9 ve HLA DR 4 , zenci ırk için HLA DR 7 , Japonlar için HLA DR 9 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 streştir . Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir . Bu hastalıklarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda islet hücrelerine karşı otoantikolar (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 . Otoantikoların çoğu Ig G tipindedir . Islet hücrelerine karşı antikordan başka , proinsüline , glukagona , glutamik asit dekarboksilaza (GAD) , mikrobakteriyel ısı şok proteini-65 (human P1 matrix proteini) , 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikolar bulunur . Hümorale immüniteden başka hücresele immünite de uyarılmakta ve hastalığın etyopatogenezinde rol almaktadır . Hastalığın başlangıcında pankreasın , özellikle lenfositleri içeren mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu olan insülitis görülür . Postmortem immünohistokimyasal çalışmalar , bu hücrelerin sitotoksik / süpressör CD 8+T hücreleri ile helper CD 4+T hücreleri ve daha az olarak killer / naturel killer (NK) olduklarını göstermiştir .

İnsüline bağımlı diabetes mellitusun diğer bir tipi “ poliglandüler otoimmün sendrom Tip 2 veya diğer adı ile “ Schmidt sendromudur ” . Bu hastalarda ICA titreleri çok daha uzun süre dolaşımda yüksek kalır . Ayrıca tiroid , adrenaller , gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikolar oluşur ve hipotiroidi , sürrenal yetmezliği , hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir . Çoğunlukla kadınlarda gözlenen Schmidt sendromuna zemin hazırlayan HLA antijenleri , HLA B 8 ve HLA DR 3' tür .

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

Tablo 3: Tip 1 DM 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)
 - Sitomegalo virüs
 - Diğerleri
 4. Akut pankreatit , kronik tekrarlayıcı pankreatit , pankreas kanseri , konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı
 5. Pankreas b- hücresinde yıkıma sebep 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 sebeplerle gelişen insülin salgısı azalması
-

TİP 1 DM KLİNİK DÖNEMLERİ

1) Preklinik Dönem:

Genetik olarak yatkın bireylerde , çevresel faktörlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden , klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süre , preklinik dönem olarak adlandırılır . Bu dönem asemptomatiktir .

2) Erken Klinik Dönem:

Hiperglisemi ve klinik semptomların başladığı , ama henüz beta hücre rezervinin olduğu dönemdir . En sık görülen major semptomlar noktüri , polidipsi , poliüri , zayıflama yorgunluk , ağız kuruması ve polifajidir . Minör semptomlar ise , kramplar , görme azalması , huzursuzluk , sinirlilik , enfeksiyon eğilimi , kandidiazistir . Tip 1 diabette klinik başlangıç kronolojik yaşla doğrudan ilişkilidir . Tip 1 DM gürültülü bir klinik tablo ile başlarken , daha ileri yaşlarda çok daha yavaş , hatta Tip 2 DM gibi ortaya çıkabilir . Genelde 25-30 yaşın üstünde başlayan bu dönem , yavaş seyirli Tip 1 diabetes yada LADA olarak adlandırılır . Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri hiperglisemi ve glukozürinin varlığıdır . Bu dönem beta hücre rezervi azalmıştır , ancak tükenmemiştir . Açlık C-peptit değeri 0,5 ng/ml 'nin üzerindedir .

3) Klinik Dönem:

Klinik semptomların tam olarak yerleştiği , beta hücre rezervinin çok düşük (<0,1 ng/ml) olduğu dönemdir . Otoantikör titreleri azalmıştır . Mutlak ekzojen insülin gereksinimi vardır , ketoasidoz , hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır . Bu dönem , kronik komplikasyonların başladığı ancak henüz asemptomatik olduğu süreçtir . UKPDS (The UK prospective diabetes study) çalışması , hastalığın başlangıcından itibaren regülasyon iyi olan hastalarda bile , beş yıl sonrasında , glisemi ayarı ve HbA1c düzeylerinin bozulduğunu göstermiştir .

4) İleri Klinik Komplikasyonlu Dönem:

Endojen C-peptit düzeylerinin çok azaldığı , kronik mikroanjiopati ve makroanjiopati komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir . Bu dönemde glisemi regülasyonu çok güçtür . Gün içinde sık hipo ve hiperglisemi atakları görülür . Ölümlerin % 50 'si diabetik nefropati sebebiyle oluşur .

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Toplumda en sık görülen diabetes mellitus tipidir . Tip 2 diabetes 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. İnsulin 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 insulün salgısının bozulması , insulün direnci ve karaciğerde glukoz üretiminin artışıdır . Hem insulün direnci hemde bozulmuş insulün 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 . Yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir . Obezite insulün direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen , obezite olmadan da DM gelişir . Bu yüzden obez ve non obez DM ayırımı etiyolojik bir farklılık oluşturur . Buna göre obez DM' de insulün direnci daha önemli iken (39) , non obez DM' de insulün 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 obezite , aterosklerozis, hiperlipidemi ve hipertansiyon izler. Hiperinsülinizmin özellikle trunkal obezite 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 sebebi ile sendrom X'in kesin yöntemlerle ayırıcı tanısının yapılabilmesi , bu gün için mümkün değildir.

Tablo 4: Tip 2 DM'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

TİP 2 DM PATOGENEZİ

Tip 2 DM patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu , insülin direnci , hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur . Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği asıl nedendir (1 , 2 , 3) . Bunda yaş , etnik farklılıklar , obesite ve diabet heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir . Son yıllarda , primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin buna bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır (36) .

BETA HÜCRE FONKSİYON BOZUKLUĞU

Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde , insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2- 2,5 kat artar . 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücre insülin salgısı daha fazla artmaz , açlık hiperglisemi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar . İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık , hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin artmasına katkıda bulunur . 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (2) .

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler :

1) İnsülin salgılanmasında kantitatif bozukluklar : Preklinik dönemde var olan insülin direncinin , normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılması ile normal glukoz toleransı sürdürülür (2) .

2) İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar :

a- Birinci faz insülin salgısında bozulma : İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olup , 2-4 dakikada zirve yapar . 6 dakikadan itibaren hızını kaybeder . Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir . İkinci faz insülin salınmasında da gecikme vardır . Bu da hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltır .

b- Pulsatil insülin salgılanmasında bozukluk : Normalde insülin her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır . Bu pulsatil salgılanma , hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek , insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar . Pulsatil olmayan sürekli salgılanma ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine sebep olur . Tip 2 diabetliler ve birinci derece yakınlarında , hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine , düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmalar oluşmaktadır . Tip 2 diabetli ve obez hastalarda kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez .

3) Proinsülin salgılanmasında anomaliler : Proinsülin , insülinin ancak % 5'i kadar biyolojik aktiviteye sahiptir . İnsülin reaktivitesinin normal kişilerde % 2-4'ünü , Tip 2 diabette % 8-10'unu oluşturur . İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi sonucu , beta hücrelerinin sürekli uyarılması ile proinsülin düzeyi yüksek bulunur . Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp , artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında insülopenidir .

4) Düşük doğum ağırlığı (Thifty –idareli fenotip hipotezi) : Son yıllarda yapılan çalışmalar , düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM arasında bir bağlantının olabileceğini göstermektedir . Fetüs ve bebeğin gelişim yetersizliği sebebinin , yeterince beslenmemesine , bunun da annenin kötü beslenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir . İn utero malnütrisyon , nutrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların beslenmesinde azalmaya yol açar . Bu adaptasyon , erişkin yaşta eklenen ek risk faktörleri (obezite , insülin direnci , yaşlanma) ile bozulur .

5) Glukoz toksiditesi : Hiperglisemi hem beta hücreleri üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar , hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır . Ayrıca yüksek glukozla sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu , bunun da insülin sentez ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (2) .

6) Amilin (Adacık amiloid polipeptid , IAPP) : Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip beraber salınan bir hormondur . Kanda insülinde çok düşük seviyede bulunur (insülin/ amilin : 10-50/1) . Obez , glukoz intoleransı olan , Tip 2 diabetlilerin birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur . Amilinin hücre dışında , beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak , nutrijentlerin plazmadan beta hücresine girişini önlediği , sonuçta hücrenin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (2) .

7) Calcitonin gene related peptid (CGRP) : Amilin ile moleküler olarak % 46 oranında benzerdir . Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verilmesi ile insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir .

8) İncretinler (GLP -1,GİP , Galanin) : Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir . Glukagon like peptid 1 (GLP-1) , ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır . Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanır , insülin salgılanmasına yol açar . Tip 2 diabette GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur . Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan Gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde , postprandial insülin salgısı üzerine etkisi gözlenmemiştir . Nöral uyaranlara bağlı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galanin 'in , yapılan hayvan deneylerinde bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir . İnsan galanin'inin insülin salgısına etkisi gözlenmemiştir (2)

9) Lipotoksidite : Yüksek düzeyde serbest yağ asidine maruz kalma sonucunda , beta hücresinde trigliserid birikerek apopitozise yol açmaktadır . Yağ asitleri , aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır .

10) Genetik nedenler : Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında , insülin sentez ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar , beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır . Glikokinaz geninde çeşitli defektlerin görüldüğü MODY tipi diabet gibi ; bunlar nadir olup Tip 2 diabetin % 1-2'sini oluşturur (2) .

İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci , normal konsantrasyondaki insülinin beklenenden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır . İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar . Ayrıca , glukozu kas ve yağ gibi periferik dokulara taşıyarak , ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar . İnsülin direnci oluşumu ile bu dengeler bozulur . Bunun sonucunda , beta hücreleri normal işlevi sürdürebilmek için insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır . Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi 1,5-2 kat artar (18) Bu süreçte beta hücresinde , başlangıçta bir bozukluk yoktur . Ancak fonksiyon kaybı başlayınca insülin salgısı giderek azalır ve diabet ortaya çıkar . Bir çok kalıtsal ve edinilmiş faktör , duyarlılık üzerine etki eder . Cinsiyet (kadınlarda risk fazla) , bölgesel yağlanma , kas kitlesi ve fizik kondüsyon durumu ile bağlantılı faktörler önemlidir . Özellikle intraabdominal yağ dokusu , insülin direnci ile doğrudan ilgilidir .

İnsülin direncinin hücresel sınıflaması : (121)

A) Prereseptör düzeyinde insülin direnci : Üç başlık altında toplanabilir

- 1- Anormal beta hücre salgı ürünleri
- 2- Dolaşan insülin antagonistleri
- 3- İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

B) Reseptör düzeyinde insülin direnci:

- 1- Reseptör sayısının azalması
- 2- Reseptör mutasyonları

C) Postreseptör düzeyinde insülin direnci :

- 1-İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

- 2-İnsülin reseptör sinyali iletili sisteminde anomaliler
- 3-Glukoz transportunda azalma
- 4-Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5-Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6-Glukolizis/glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt yada insülin direnci iskelet kası , yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca üç dokuda oluşur . Normalde insülin kas ve yağ dokusunda glukozun uptake'ini , depolanmasını ve kullanılmasını uyarır . Karaciğerde glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak , glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek , glukoz üretiminin azalmasına yol açar . Kastaki insülin direnci postreseptör düzeyindedir . Yağ dokusunda da kesin sebebi tam açıklanamamakla beraber , insülin direnci postreseptör düzeyindedir . Karaciğer seviyesinde insülin direnci , postreseptör seviyede bir çok mekanizmayı ilgilendirmektedir . Normalde hiperglisemi durumunda hepatik glukoz üretimi baskılanır , ancak bu mekanizma insülin direnci mevcut hastalarda bozulmuştur (121) .

MALNÜTRİSYONLA İLGİLİ DİABETES MELLİTUS

Tropikal bölgelerde sık olarak görülen iki tip DM , 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 .

DİĞER SPESİFİK DİABET TİPLERİ

Beta hücrelerinin genetik defektleri : Beta hücrelerinde genetik defekt sonucu MODY (maturity - onset diabetes of the young) ve mitokondriyal diabet oluşur . MODY, 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 insulin 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 Tip 2 DM' 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 diabet 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 diabet 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 diabetli hastalarda gösterilemez . Bu nedenle lezyonların postreseptör sinyal ileti yollarında bulunduğu tahmin edilmektedir .

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreasa diffüz olarak zarar veren her şey , diabete sebep olabilir . Akkiz olanlar pankreatit , travma , infeksiyon , pankreatektomi ve pankreas karsinomudur . Kanser dışındakilerde , diabetin oluşabilmesi için pankreas hasarının geniş olması gerekir . Fakat pankreasın yalnızca ufak bir bölümünü tutan adenokarsinomalarda da diabet görülmüştür . Kistik fibroz ve hemokromatoziste , 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, glukogonoma , feokromatisoma diabete sebep 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 diabet

Bir çok ilaç , insülin salgısını bozar . Bu ilaçlar diabete sebep olmazlar , sadece insülin direnci olan bireylerde diabetin oluşmasını hızlandırırlar (48) . Vacor ve intravenöz pentamidine gibi toksik maddeler beta hücrelerini kalıcı olarak harap ederler (49, 50) . Nikotinic asid ve glukokortikoid gibi bir çok ilaç ve hormon insulin salgılanmasını bozabilir . Alfa interferon tedavisi alan ve ciddi insülin eksikliği bulunan bazı bireylerde , adacık antikorları ve GAD antikorlarının 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 coxackie virus B , cytomegalovirus , adenovirus ve kabakulak virüsünün diabetin oluşmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (53, 54) .

İmmün kaynaklı diyabetin yaygın olmayan formları

Merkezi sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan Stiff-man sendromunda aksiyel kaslarda ağırlı katılık ve spazmlar oluşur . Yüksek düzeyde GAD antikorlarının geliştiği bu hastaların üçte birinde , daha sonra diyabet oluşur (55) .

Anti-insülin reseptör antikorları hedef dokuda insülinin kendi reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek diyabete sebep olur (56) . Bu antikorlar bazen de insülin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye yol açabilirler . Antiinsülin reseptör antikorları bazen SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunabilir (56) . Tip B Sendromu gibi aşırı insülin direnci sendromlarında da anti-insülin reseptör antikorları mevcuttur .

Bazen diyabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

Down sendromu , Klinefelter sendromu , Turner sendromu gibi kromozom anomalilerinin olduğu bir çok genetik sendrom diyabetin artmış sıklığı ile birlikte olabilir . İnsülin eksikliğinin olduğu diabetes mellitus , diabetes insipidus , hipogonadizm , optik atrofi ve sinir tipi sağırlıktan oluşan Wolfram sendromu , otozomal geçişlidir (57) .

BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI VE BOZULMUŞ AÇLIK GLİKOZU

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

Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu , sendrom X veya metabolik sendrom olarak bilinen insülin direnci ile yakın ilişkili gösterirler . Bu yüzden Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluştururlar . Bozulmuş oral glukoz toleransı saptanan hastaların bir kısmı ilerdeki yıllarda diabetes mellitus tanısı alırlar . Yazarların bir kısmı bu duruma geçiçi diyabet ismi vermekte , diğer bir kısmı ise bozulmuş oral glukoz tolerans olan hastaların gelecekte normal popülasyona göre üç misli diyabet gelişeceğini öne sürmektedir . Konsensusa göre hastaların % 2-5' ine , her yıl aşık diyabet tanısı konulmaktadır .

Yaşla , yüksek kan basıncı ile , kalp hızının artmasıyla , plazma 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 .

DIABETES MELLİTUS'UN VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSININ TANISI

Daha önce 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 , üç kriterden herhangi biri ile , bir başka gün , sonucun desteklenmesi gerekmektedir .

Tablo 5: Diabetes Mellitusun tanı kriterleri

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Diabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:<ul style="list-style-type: none">■ Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri■ Poliüri■ Polidipsi■ Açıklanamayan ağırlık kaybı2. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl: En az 8 saatlik tam açlık sonrası3. 75 Gram Oral glukoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl |
|--|

Amerikan Diabet Birliği (ADA) 1997 yılında , DM tanı kriterlerini revize etmiş ve en son 2003 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 2003)

<p>Açlık Plazma Glukozu</p> <ul style="list-style-type: none">■ Normal < 100 mg/dl■ Bozulmuş açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ve < 126 mg/dl■ Diabet ≥ 126 mg/dl <p>OGTT sırasında 2. Saat plazma glukozu</p> <ul style="list-style-type: none">■ Normal < 140 mg/dl■ Bozulmuş glukoz toleransı ≥ 140 ve < 200 mg/dl■ Diabet ≥ 200 mg/dl

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

<ol style="list-style-type: none">1. Tip-2 diabetiklerin birinci dereceden akrabaları2. 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. VKI 25 kg/m^2 üzeri olan ve bel/kalça oranı 1.0' den büyük olan obezler5. Daha önce gestasyonel diabet saptanmış olan veya iri bebek doğuran kadınlar6. Metabolik (sendrom X) sendromlu kişiler7. Sekonder diabete yol açabilecek hastalığı olanlar8. Diabetojenik ilaç kullananlar9. Glikozürisi bulunan kişiler10. 45 yaş ve üzeri herkese yapılmalıdır.

DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

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 , daire)
- Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik bulgular
- İnfeksiyon
- Katarakt
- Glokom

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 8’de 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

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

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

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

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 hepatic plazma lipidleri sentezini arttırır . Birçok hafif diabetli ya da egzogen 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

***Anjiografi**

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 koroner by-pass veya anjioplasti yapılabilir .

Diabetiklerde , dilate kardiyomyopati de görülebilir . Muhtemelen myokarddaki mikroanjiopatik 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 .

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Diabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyrederek 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 sebebi iyi bilinmemektedir . Yüksek fibronojen düzeyleri trombozun artmasına sebep olabilir , plazma viskozitesini yükseltir , eritrositlerin agregasyonunu arttırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir . Bazen diabetik hastanın geçici iskemik atakları, diabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir . Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olaylar da sorgulanmalıdır . İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir . Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (2 , 80) .

PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir (81) . Sıklığı yaşla orantılı olarak artar . Diabet makroanjiopatinin 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 makroanjiopati 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 sebep olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının , klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diabetik ayaktır . Ortopedi kliniklerinde non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının % 50'sinin sebebi 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 dir . Sonuç olarak , meydana gelen deformasyonlar vücut ağırlığının ayakta yanlış noktalar üstünde yoğunlaşmasına neden olur . Oluşan yeni basınç noktalarında daha kolay travma gelişip ülser oluşur . Otonom nöropati sonucu ise arteriovenöz şantlar artar , hipoksi ve asidoz olur . Diabetik ayak lezyonlarını % 75'inden nörolojik faktörler sorumludur (83 , 84) .

B) Vasküler faktörler : 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 infeksiyonlar 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 ; ağırlı olabilir . İskemik ülserasyon ayağın uçlarını etkiler , kuru gangren şeklinde lokal nekrozların görülmesi arteryel 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 varolduğu 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 ülser yol açan sebep 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 .

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

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).

DİABETİK NEFROPATİ

Diabetik nefropati , diabetli hastalarda önemli bir mortalite sebebidir . 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 sebebinin 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 sebeplere 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 (Mikroalbuminürik evre) : Bu dönemde GFR normaldir . UAE mikroalbuminürik düzeyde , yani 30-300mg/24 saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşık nefropatinin habercisidir . Hastanın mikroalbuminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edip , en az ikisini pozitif bulunmalıdır . Hematüri , konjestif kalp yetmezliği , egzersiz, aşırı protein alımı , ateş , kontrolsüz diabetes ve üriner sistem enfeksiyonu mikroalbuminüri 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 sebebidir . 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 diabetes 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 sebeplerle , 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- yıl)	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

Mikroalbuminürinin değerlendirilmesi erken tanıda esastır . İlk başvuruda renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve her yıl tekrarlanmalıdır . Tam idrar tahlili , serum üre ve kreatinini , 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri , 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 . Mikroalbuminürisi ve arteriel hipertansiyonu olmayan hastalarda egzersiz , ateş , enfeksiyon, kontrolsüz diabet ve arteriel hipertansiyon gibi faktörler , albümin atılımını etkileyebileceğinden , ayrı zamanlarda bakılmış üç 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 . Kişiyeye 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 mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (94) . Mikroalbuminüriyi 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 .

DIABETİK NÖROPATİ

Diabetin süresi ile yakından ilişkilidir . Cinsiyet farkı gözetmez . 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 aşil 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 polioll olan

myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına sebep olur . Membran Na-K ATPaz aktivitesi azalıp , 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) dir.

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 , somatostatin analogları ve eritromisin önerilir (77) . Glisemik kontrolle elektrofizyolojik bulgular geri dönebilir .

DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetik retinopati gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük sebeplerindendir . 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 aranmalıdır .

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-K ATPaz aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini arttırır . 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 .

DİABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

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 diabetin 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 antidiabetiklerin etki ve yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve zamanla bu ajanların optimal kontrol için yetmeyebileceği , insülin tedavisine başlanabileceği ifade edilmelidir (64) .

ADA tarafından kullanılan Medical Nutrition Therapy (MNT) terminolojisi kalori alımıyla diabet 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 kardiovasküler 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 DM'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 .

İNSÜLİN

İnsan insülini , 51 aminoasitten oluşan heterodimer yapıda bir moleküldür . A zinciri 21 ve B zinciri 30 aminoasit içerir . İnsülin , pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinde proinsülin olarak sentezlenir . Proinsülinin yapısında B zincirinin karboksil ucu , C- peptit adı verilen bir ara protein ile , A zincirinin amino ucuna bağlanmış durumdadır . Proinsülin granülü , sekresyon granüllerinde insülin ve C- peptite ayrılmış durumda depolanır . Granüllerden insülin salınırken , eşit molar miktarlarda C-peptit salınımı da gerçekleşir . İnsülin sekresyonu bazal ve postprandial olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar . Açlık halinde insülin , yaklaşık 1 Ü/saat düzeyinde salınır ; pankreas insülin atılımının % 40'ını oluşturan bu salınım , 9-14 dakikada bir tekrar eden dalgalanmalar şeklinde gerçekleşir . Bazal insülin sekresyonu , açlıkta karaciğer glukoz atılımını sınırlamakta ve lipolizi önlemektedir . Buna karşılık öğündeki uyarılar (örn: glukoz ve aminoasitler) ve gastrointestinal hormonlar (örn: GLP-1) , gıda alımını takip eden dakikalarda hızla artan ve bazalin yaklaşık beş katına ulaşan bir postprandial insülin artışına yol açar . Bu sayede sağlıklı bireylerde plazma glukozu 70-140 mg/dl gibi dar bir aralıkta tutulabilmektedir .

İNSÜLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ :

-Glukozun kas hücresine girişini , kullanımını ve depolanmasını artırır , ayrıca kas hücresinde glukoz taşıyıcılarının hücre membranına translokasyonunu artırır .

-Karaciğerde glukojenoliz ve glukoneogenezisi inhibe ederek ,glukoz salınımını ve yapımını engeller . Glikojen depolanmasını hızlandırır .

-Yağ dokusunda lipolizi baskılar . Yağ ve protein yıkımını inhibe eder .

İNSÜLİN PREPARATLARI :

İnsülinin keşfini izleyen yaklaşık yarım yüzyıllık bir dönemde , sığır ve domuz insülini kullanılmıştır . Domuz insülini insan insülininden bir aminoasit , sığır insülini ise üç aminoasit farklıdır . Günümüzde hayvan insülinlerinin kullanımı , yerini insan insülini ve analog insülinlere bırakmıştır .

1) İnsan insülinleri : Bu preparatlar rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir . Günümüzde kullanılan insan insülinleri kısa , orta , uzun etkili olarak sınıflanır .

a- Kısa etkili insülinler:

Regüler insülin : İnsan insülini ile yapısal olarak identiktir . İnsülin , ciltaltı kapillerlerinden monomer formunda iken emilebilmektedir . Ancak monomerik regüler insülin çözelti halinde iken kolayca dimer ve heksamer oluşturmaktadır . Bu özelliği sebebi ile enjeksiyon sonrası ciltaltı kapillerlerinden emilimi gecikmekte (30-60 dakika) , fizyolojik insülin sekresyonuna göre daha geç zirve yapmakta (2-3 saat) , etki süresi uzamaktadır (3-6 saat) . Bu nedenle regüler insülin , postprandial glukoz regülasyonunu sağlamak amacı ile öğünden 30 dakika önce uygulanmaktadır . Ancak tedavi sırasında erken postprandial hiperglisemi ve geç postprandial hipoglisemi riski yüksektir .

b-Orta etkili insülinler:

NPH (Neutral Protamin Hagedorn) ve Lente : Orta etkili insülinler bazal insülin gereksinimini karşılamak amacı ile kullanılmaktadır . 1946 ' da üretilmiş olan NPH , protamin ve Zn süspansiyonudur . Lente insülin ise Zn ve asetat süspansiyonudur ; etki süresi NPH 'a göre biraz daha uzundur . NPH insülin , bazal insülin gereksinimini karşılamak için regüler insülinle birlikte günde bir yada iki kez uygulanır . Fizyolojik insülin profilinin aksine zirve yapması ve 24 saatten kısa etki süresi , kullanımda bazı güçlükler yaratmakta , gece hipoglisemisi riski artmaktadır .

c-Uzun etkili insülinler:

Ultralente : İnsülin – Zn bileşimidir.Emilimi yüksek düzeyde değişkenlik gösterir . Ülkemizde bulunmamaktadır .

2) İnsülin analogları :

Hızlı etkili analoglar :Lispro , Aspart ve Glulisin

Ülkemizde ilk ikisi bulunmaktadır . Aminoasit diziliminde yapılan bazı değişiklikler , insülinin ciltaltında daha yüksek oranda monomerik yapıda kalmasını sağlamakta ve bu yolla emilim hızını arttırmaktadır . Lispro insülinde B 28 ‘deki prolin , B 29 ‘daki lisin ile yer değiştirmiştir . Aspart insülinde ise , B 28 ‘deki prolinin yerinde aspartik asit bulunmaktadır . Regüler insüline göre daha hızlı ancak daha kısa süreli etki gösteren analogların etki profili , fizyolojik postprandial insülin sekresyonuna büyük ölçüde benzemektedir . Klinik araştırmalar , öğünden hemen önce uygulanan hızlı etkili analoglar ile daha iyi bir postprandial glukoz kontrolünün sağlandığını ve gün içindeki glukoz dalgalanmalarının baskılandığını göstermektedir . Bunun yanısıra , analog kullanımı ile öğün sonrası hipoglisemi riski azalmaktadır . Öğünden hemen önce uygulanabilir olması hasta yaşam kalitesini yükseltmektedir .

Lispro ve aspart insülin berrak yapıdadır . Ayrıca her iki insülinin protaminlenmiş formları ile hazır karışımları bulunmaktadır . Lispro ve aspart insülinin etki süreleri regüler insülinde daha kısadır . Bu nedenle yoğun insülin tedavisi sırasında , regüler insülinde hızlı etkili analog insülin kullanımına geçiliyorsa NPH insülinin enjeksiyon sıklığı mutlaka arttırılmalıdır . Aksi halde öğün aralarında glukoz düzeyi yükselmektedir .

Uzun etkili analoglar : Glargin ve Detemir

2000’li yılların başında üretilen uzun etkili insülin analogları , zirve göstermeyen 24 saatlik etkileri ile giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır .

Glarginin yapısında B zincirinin karboksi ucuna iki arginin eklenmiş ve A 21 pozisyonundaki asparagin , glisin ile yer değiştirmiştir . Bu yolla molekülün izoelektrik noktası nötral düzeye doğru kaymakta , ciltaltı dokunun fizyolojik pH ‘sında kolayca hekzamerler oluşturmakta ve emilimi büyük ölçüde yavaşlamaktadır .Tek enjeksiyon uygulanması bazal insülin gereksinimi için yeterlidir . Gece hipoglisemisi riski düşüktür ; NPH’a göre daha iyi bir açlık glukoz kontrolü sağlamaktadır .

Detemir insülinde ise B 20 bulunmamaktadır ve B 29’a 14 karbonlu bir yağ asiti açillenmiştir . Bu yapısal değişiklik sonucunda , albümine geri dönüşümlü olarak ve % 98 oranında bağlanmaktadır . Ancak serbest formda bulunan % 2’lik kısmı etki göstermektedir . Hipoglisemi riski anlamlı derecede düşüktür .

Tablo 11 : İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	etki başlama saati	pik etki(saat)	etki süresi(saat)
Hızlı etkili(analog)			
İnsülin lispro(humalog)	<0,25	0,5-1,5	2-4
İnsülin aspart(novoRapid)	<0,20	1-3	3-5
Kısa etkili(regüler)			
Regüler insülin(humulin R, Actrapid HM)	0,5-1	2-3	3-6
Orta etkili			
NPH(humulin N, İnsulotard HM)	2-4	4-10	10-16
Lente	3-4	4-12	12-18
Uzun etkili			
Ultralente	6-10	10-16	18-20
İnsülin glargin(lantus) (analog)	2-4	pik yok	20-24
insülin detemir(levemir) (analog)	3-5	10-16	18-20
Karışım insülinler			
70/30 NPH/regüler (humulin M 70/30,Mixtard HM 30)	0,5-1	dual	10-16
70/30 NPA/aspart (novomix 30)	0,25	dual	10-16
70/25 NPL/lispro (humalog Mix25)	0,25	dual	10-16
50/50 NPL/lispro (humalogMix50)	0,25	dual	10-16

İNSÜLİN DOZUNUN HESAPLANMASI

Başlangıçta kg başına ayarlanır . Hastanın fiziksel aktivite durumu , fenotipi ve mevcut diabet komplikasyonları da göz önüne alınmalıdır . Genel olarak Tip 1 diabette 0,5-1,0 ü/kg/gün , Tip 2 diabette 0,3-1,5 ü/kg/gün dozdan hesaplanır . Bazal insülin desteği için 0,1-0,2 ü/kg/gün dozda verilebilir . Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce , kısa etkili yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır .Gastroparezi nedeni ile mide boşalma hızı yavaşlayan hastalarda enjeksiyon zamanı yemekten sonraya kaydırılır .

Tablo 12 : İnsülin dozunun hesaplanması

Fenotip	insülin dozu(ü/kg/gün)
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0,3
Orta	0,4
Hafif	0,4
Obez	
Fizik aktivite yoğun	0,5
Orta	0,6
Hafif	0,8
Böbrek yetmezliği	-0,2
Enfeksiyon ,vs hipoglisemi riskini arttıran durumlar	-0,2
Yeni başlangıç tip 1 DM (<30 yaş)	0,3

İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin tedavisinde hedef , fizyolojik salgı dinamiğinin taklit edilmesidir . Ticari preparatların etki zamanının postprandial hiperglisemi zamanına her zaman tam uyum gösterememesi , C peptit içermemesi , enjeksiyon sorunları gibi problemler , tedavinin aşılamamış sorunlarıdır .

İnsülin tedavisi konvansiyonel (klasik) ve intensif (yoğun) olmak üzere iki başlığa ayrılabilir . Konvansiyonel tedavide verilecek toplam insülin miktarı günlük iki doza bölünür . 0,2-0,4 ü/kg NPH yada karışım insülin kullanılır . Toplam dozun 2/3'ü sabah ,1/3'ü akşam yemek öncesi olacak şekilde subkutan uygulanır . Bu yöntemle HbA1c düzeyini %8'in altına indirmek zordur , bu nedenle Tip 1 DM tedavisinde kullanılmaz . İntensif tedavide , preprandial günde üç yada daha fazla sayıda regüler , gece öğünü öncesi NPH insülin şeklinde uygulanır.

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 üç kat daha fazla hipoglisemiye sebep olur . Meta analizde yoğun tedavinin toplam makrovasküler olay sayısını azalttığı fakat makrovasküler komplikasyonlardan ölüm ve etkilenen hasta sayısını değiştirmede bulunmuştur .

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) formulasyonlarından 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 tedavisinde 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 sebebiyle 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 hedeftir 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 diabete spesifik komplikasyonlar zaten vardır (21, 67) .

Tablo 13 : Tip 2 DM 'ta insülin endikasyonları

- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Akut MI
- Akut ateşli sistemik hastalıklar
- Hiperosmolar yada ketotik koma
- Major cerrahi operasyon
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek veya karaciğer yetmezliği
- OAD ağır yan etkileri yada allerjisi
- Ağır insülin rezistansı

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

İnsülin tedavisi sırasında diyet , fiziksel aktivitenin artıp azalması , eşlik eden hastalık yada kullanılan ilaçlarla fizyolojik durumdaki değişiklikler sonucu bazı yan etkiler oluşur.

Bunlar :

-hipoglisemi

-kilo artışı

-insülin ödemi

-immünolojik komplikasyonlar : Allerji , antikor oluşumu , insülin direnci, lipodistrofiler

-lipohipertrofiler

-Dawn fenomeni (şafak sendromu) : sabah hiperglisemisi

-Somogy etkisi (post hipoglisemik hiperglisemi)

ORAL ANTİDİABETİKLER (OAD)

Tip 2 DM tedavisinde kullanılırlar . Tip 1 ve gestasyonel diabette kontrendikedirler . Kabaca insülin salgılatıcı (sekretegog) , insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) , alfa glikozidaz inhibitörleri ve insülinomimetikler olarak sınıflandırılırlar.

İnsülin sekretegoları ; sülfanilüreler (chlorpropamid , glyburide , glipizide, glimepirid) ve nonsülfanilüre insülin sekretegoları , 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 hızlandırırken artan yağ asiti alımı ve depolaması ile insülin rezistansını azaltırlar . Monoterapide insülin sekretegoları , 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 sekretegoları 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 antihiperglisemik ajanla birlikte kullanılabilir (21, 68) .

DİABET HASTALARINDA BESLENME İLKELERİ

Diabetli hastalarda doğru beslenme , tedavinin en önemli parçalarından biridir . Beslenme programı kişiye özeldir; diabet tipine, yaşına , cinsiyetine , boyuna , ağırlığına , fiziksel aktivitesine , çalışma koşullarına , eğitim düzeyine , sosyoekonomik ve kültürel durumuna , diğer hastalıklarına ve beslenme alışkanlıklarına göre farklılıklar gösterir .

Temel ilkeler : (121)

- 1) Enerji , hastayı ideal vücut ağırlığına ulaştıracak ve bunu koruyacak şekilde ayarlanmalıdır .

- 2) Günlük enerjinin % 50-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalı ve bunun 2/3'ü kompleks karbonhidrat olmalıdır . Günlük diyet yetişkinler için 25 g/gün posa içermelidir . Glisemik indeksi düşük besinler önerilmelidir .
- 3) Alınacak protein miktarı yetişkinler için 0,8 g/kg/gün olarak önerilmeli , günlük enerjinin % 10-20 'sini geçmemelidir . Nefropatisi olan hastalarda , glomerül filtrasyon hızına göre , alınacak protein miktarı 0,6 g/kg/gün 'e kadar düşürülebilir .
- 4) Enerjinin en fazla % 30'u yağdan karşılanmalıdır . Kolesterol alımı 300 mg/gün olacak şekilde düzenleme yapılmalıdır .
- 5) Sodyum alımı 3 g/gün yada her 1000 kal/gün için 1 g olarak hesaplanmalıdır . Nefropati ve hipertansiyon mevcutsa miktar azaltılmalıdır .
- 6) Alkol alımı yasaklanmalıdır .
- 7) Vitamin ve mineral yönünden dengeli bir diyet olmalıdır .
- 8) Öğün sayısı günde 5-8 kez olacak şekilde , hastanın yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarına göre ayarlanmalıdır .

DİABET HASTALARINDA EGZERSİZ İLKELERİ

Egzersiz alışkanlığının diabet regülasyonunda önemli bir yeri bulunmaktadır . Egzersiz , özellikle insülin duyarlılığını arttırarak yüksek kan şekeri seviyelerinde düşmeye sebep olur.Ayrıca kanda total kolesterol ve trigliseridlerin azalmasına , obesitenin düzeltilmesine , hipertansiyonun gerilemesine de yardımcı olur . 35 yaşından büyük diyabet hastaları , diyabet yaşı 10 yıldan fazla olan Tip 2 DM hastaları , diyabet yaşı 15 yıldan fazla olan Tip 1 DM , koroner arter hastalığı risk faktörleri mevcut hastalar , mikrovasküler tutulum mevcut durumlar (retinopati , nefropati , mikroalbuminüri varlığı gibi) , periferik vasküler hastalıklar yada nöropati mevcut hastalarda daha dikkatli ve sınırlı egzersiz programı uygulanmalıdır.

Temel ilkeler : (121)

- 1) Egzersiz öncesi metabolik kontrol yapılmalıdır . Eğer kan şekeri > 250 mg/dl ve ketozis varsa yada ketozis olmasa da kan şekeri > 300 mg/dl ise egzersiz yapılmamalıdır . Egzersiz öncesi kan şekeri 100 mg/dl'nin altında da olmamalıdır .
- 2) Egzersiz öncesi ve sonrası kan şekeri düzeyine bakılmalı , gerekli hallerde insülin yada besin alımında değişiklik yapılmalıdır .

- 3) Hipoglisemiden korunmak için karbonhidratlı bir besin yada meyve suyu vs. yanında bulundurulmalıdır .
- 4) Egzersiz öğünden 1-1,5 saat sonra yapılmalıdır . Bir önceki insülinin etkisinin en yüksek olduğu döneme rastlatılmalıdır .
- 5) Egzersizin etkin olduğu organlara insülin enjeksiyonu yapılmamalıdır (örneğin yürüyüş yada koşu sırasında bacak kasları etkin olacağından , insülin kollara yapılmalıdır) .

HASTA EĞİTİMİ

Diabet ; kan şekeri kontrolünü , kendi kendini takibi , beslenme alışkanlığında yapması gereken değişiklikleri , yemek yeme zamanlarını , öğünlerde alınacak yiyecekler ve miktarlarını bilmeyi , sürekli OAD kullanma yada insülin enjeksiyonu yapma zorunluluğunu , düzenli egzersiz sebebi ile yaşam tarzında değişiklik yapmayı gerektiren bir hastalıktır . İyi bir tedavi , hastaların bu temel ilkeleri bilmeleri ve benimsemeleri ile mümkün olmaktadır . Ayrıca hastalığa bağlı oluşabilecek komplikasyonlar , tedavi sürecinde oluşabilecek ilaç yan etkileri çok iyi kavranmalıdır . Örneğin insülin tedavisi başlanan hastaya , insüline bağlı kilo artışı olabileceği öğretilmelidir . Bu , tedaviye uyum ve bilinçlenme açısından önemli bir noktadır . Eğitim ; doktor , diyabet hemşiresi , diyetisyen , ayak bakım uzmanı (podiatris) , sosyal hizmet uzmanından oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.Eğitim belirli sürelerle tekrarlanmalıdır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mart 2007 –Mart 2008 tarihleri arasında , İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran veya Endokrin ve Metabolizma Kliniği'ne yatırılarak tedavi gören hastalar üzerinden yapıldı . Çalışmamız tek merkezli , prospektif bir çalışmadır . Toplam 474 hasta çalışmaya dahil edildi . Bunların 279'u (% 58,8) kadın , 195'i (% 41,2) erkek hastalardan oluşmaktadır . Araştırma grubundaki bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılıp , katılmak isteyenlerin sözlü onayları alındı .

Çalışmaya alınan hastaların 8'i Tip 1 DM ve 466'sı Tip 2 DM idi . Hastalarımız tedavi ve takip uyumu olan , diabet ve diyet eğitimi alan , gebelik , malignensi , kronik karaciğer hastalığı , ağır kalp yetersizliği , ağır böbrek yeterliği olmayan kişilerden seçildi . 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 .

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara diyabet ve insülin kullanma eğitimi , diyet eğitimi , diyabet hemşireleri ve diyetisyenler tarafından verildi .

Diabetin süresi , diyabet başlama yaşı , insülin tedavisine diyabetin kaçınıcı yılında başlandığı , öncesinde oral antidiyabetik kullanımı olup olmadığı , diyabet kaynaklı komplikasyon varlığı , tedavide kullanılan insülin tipi ve dozu , egzersiz ve diyete uyumu, tedavi öncesi ve sonrası glukoz , ağırlık ve HbA1c değerleri tespit edildi . 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 .

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri NCSS 2007 paket programı ile yapıldı . Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama , standart sapma) yanı sıra , ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi , grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi , nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar , anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi .

BULGULAR

Toplam 474 insülin tedavisi başlanan diyabet hastası üzerinden çalışma yapıldı . Hastaların 279'u (% 58,8) kadın , 195'i erkek (% 41,2) idi .

Hasta grubunda ortalama diyabet süresi 6,84 +/- 1,21 yıl ; diyabet başlama yaşı ortalama 46,29 +/- 1,90 yıl idi .

İnsülin tedavisine , diyabet tanısı konulduktan ortalama 6,62 +/- 1,28 yıl sonra başlanmıştı . Tedavi öncesi ortalama kan şekerleri 274,25 +/- 100,2 olup tedavi sonrası bu değer ortalama olarak 172,72 +/- 68,89 olarak bulundu .

Hastaların 313 'ü (% 66) insülin tedavisi öncesinde OAD kullanmış idi ; bu grupta ortalama OAD kullanımını 4,81 +/- 5,23 yıl olarak bulundu .

Kullanılan OAD grubuna göre bakıldığında ; sülfonilüre grubu kullanmış olan hasta sayısı 176 (% 37,1) , biguanid kullanan hasta sayısı 66 (13,9) , meglitinid analogu kullanan 26 (%

5,8) hasta , alfa glukozidaz inhibitörü kullanan 44 (% 9,2) hasta idi . Toplam 162 hastada (% 34,1) insülin tedavisine geçilmeden önceki dönemde herhangi bir grup OAD kullanımını olmamıştı .

İnsülin tedavisi başlanan hastaların toplam % 61,8 'i (293 hasta) insülin ile birlikte metformin kullanmakta idi . Bir yıllık izlem sonucunda , bunlardan 264 hastada kilo değişikliği olmadığı ya da 5kg'dan az kilo alımı olduğu izlendi ; 29 hastada ise 5 kg'dan fazla kilo artışı izlendi .

Hastalar , diabete bağlı oluşmuş komplikasyon varlığı açısından incelendiğinde , 275 hastada komplikasyona rastlanmadı . Toplam 199 hastada ise bir yada birden fazla diabet komplikasyonu tespit edildi . Toplam hasta grubunun % 23,2'sinde retinopati , % 6,3'ünde nefropati , % 9,3'ünde nöropati , %2,9'unda diabetik ayak , % 8,2'sinde iskemik kalp hastalığı , % 3,3'ünde periferik arter hastalığı mevcut idi .

474 hastanın sosyal güvence durumuna bakıldığında ; 319 hasta sayısı ile SSK'luların % 67,2 'lik bir oranla birinci sırada olduğu tespit edildi . Kalan hastaların 78 'i (% 16,4) Bağ-Kur'lu , 44 'ü (% 9,2) Yeşil Kart'lı , 25 'i (% 5,2) Emekli Sandığı'na bağlı idi. 8 hastanın (% 1,6) ise herhangi bir sosyal güvencesi bulunmamaktaydı .

Hasta grubunun başlanan insülin çeşidine göre irdelenmesi sonucu ; toplam 42 hasta NPH insülin , 43 hasta regüler insülin , 50 hasta aspart insülin , 19 hasta insülin lispro , 94 hasta glargin , 16 hasta detemir , 1 hasta humalog + detemir , 1 hasta novorapid + NPH , 73 hasta karışım 70/30 insülin , 2 hasta lispro 50 insülin , 177 hasta lispro 25 insülin , 69 hasta aspart 30 insülin kullanmakta idi .

Hastalardan alınan sözel bilgilere göre değerlendirildiğinde , toplam hasta popülasyonunda diyete uyum oranı % 45,9 olup orta düzeyde idi . Düzenli egzersiz yapanların oranı % 3,6 olup çok düşük seviyede tespit edildi .

İnsülin başlanan hastaların bir yıllık izlemi sonucunda , 127 kişide kilo değişikliği olmadığı (% 26,8 i) ; 99 kişide (% 20,9 u) ortalama 2,09 (+/- 1,46) kg kilo kaybı olduğu ; 248 kişide (% 52,3 ü) kilo alımının olduğu bunun da ortalama 3,23 (+/- 2,45) kg olduğu tespit edildi . Yılda 5 kg'ın üzeri kilo alımı , anlamlı kilo alımı olarak kabul edildi ve gruplar buna göre ayrıldı . İki grubun verileri ile karşılaştırmalı incelemeye geçildi .

Tablo 1:İnsülin tedavisi başlanan hasta grubunun bir yıllık izlemi sonucu gözlenen ortalama kilo değişimi ve minimum - maksimum kilo değişim durumu

	Kilo değişimi gözlenmeyen	Kilo veren	Kilo alan
Sayı (n)	127	99	248
%	26,8	20,9	52,3
Ortalama kilo değişimi (kg)	-	-2,09+/-1,46	3,23+/-2,45
Minimum kilo değişimi (kg)	-	-7	1
Maksimum kilo değişimi (kg)	-	-1	14

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri (yaş , cinsiyet ve sosyal güvence) ve kilo alımı arasındaki ilişki

		≤5 kg (n:419)		>5 kg (n:55)		
Yaş		54,17±11,06		51,67±11,86		t:1,56 p=0,119
Cinsiyet	Erkek	176	42,0%	19	34,5%	χ^2 :1,11 p=0,291
	Kadın	243	58,0%	36	65,5%	
Sosyal Güvence	Emekli Sandığı	22	5,3%	3	5,5%	χ^2 :2,89 p=0,576
	SSK	283	67,5%	36	65,5%	
	Yeşil Kart	41	9,8%	3	5,5%	
	Bağ-Kur	67	16,0%	11	20,0%	
	Ücretli	6	1,4%	2	3,6%	

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların yaş ortalamaları , cinsiyet dağılımları , sosyal güvence dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

Tablo 3: Hastaların diabet süresi , diabet başlama yaşı , diabet süresine göre insülin başlama yaşı insülin dozu ve OAD kullanımına göre kilo alımı arasındaki ilişki

	≤5 kg (n:419)	>5 kg (n:55)	t	p
Diabet Süresi (Yıl)	6,33±5,77	7,35±6,34	-1,21	0,228
Diabet Başlama Yaşı	47,82±11,34	44,76±10,12	1,90	0,058
İnsülin Diabetin Kaçınıcı Yılı Başlanmış	6,1±5,66	7,15±6,35	-1,28	0,203
İnsülin Dozu	28,31±13,56	32,56±16,35	-2,13	0,033
İnsülin/kg	0,51±2,06	0,42±0,2	0,33	0,743
OAD Kullanımı(insülin öncesi)	4,33±4,78	5,29±5,69	-1,37	0,171

≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların diabet süreleri , diabet başlama yaşları , insülin başlama yılları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

> 5 kg grubunun insülin dozu , ≤ 5 kg grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,033$) .

≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların insülin/kg doz ve OAD kullanım miktarları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası glukoz ve HbA1c değerleri ile kilo alımı arasındaki ilişki

	≤ 5 kg (n:419)	> 5 kg (n:55)	t	p	
Glukoz	Tedavi Başı	254,42±96,75	294,09±103,65	-2,84	0,005
	Tedavi Sonu	168,76±61,11	176,69±76,67	-0,88	0,381
	t	16,92	7,51		
	p	0,0001	0,0001		
	HbA1c				
Tedavi Başı	10,29±2,05	11,28±2,47	-3,30	0,001	
Tedavi Sonu	7,78±1,73	7,96±1,5	-0,73	0,469	
t	22,73	10,30			
p	0,0001	0,0001			

> 5 kg grubunun tedavi başı glukoz ortalaması , ≤ 5 kg grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) .

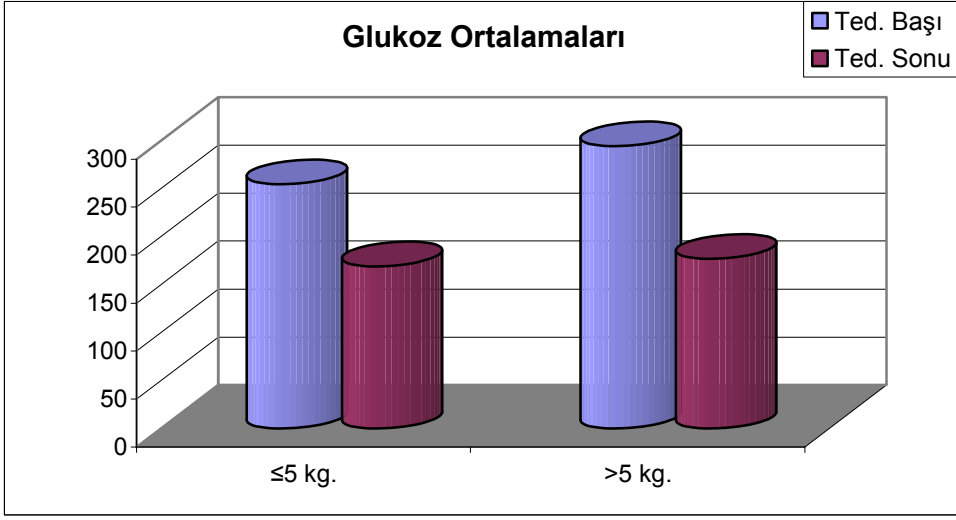
≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların tedavi sonu glukoz ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların tedavi sonu glukoz ortalamaları tedavi başı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$) .

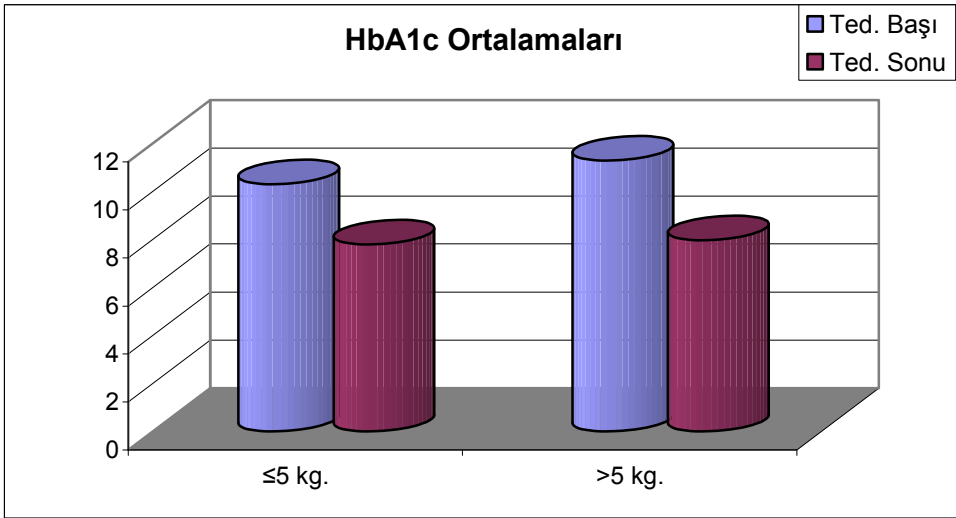
> 5 kg grubunun tedavi başı HbA1c ortalaması , ≤ 5 kg grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) .

≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların tedavi sonu HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

≤ 5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların tedavi sonu HbA1c ortalamaları , tedavi başı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$) .



Grafik 1: Tedavi öncesi ve sonrası Kan şekeri değerleri ve kilo değişimi



Grafik 2 : Tedavi öncesi ve sonrası HbA1c ortalama değerleri ve kilo değişimi

Tablo 5: İnsülin öncesi kullanılan OAD çeşitlerine göre kilo alım ilişkisi

		≤5 kg (n:419)		>5 kg (n:55)		
Grup	OAD Yok	143	34,1%	19	34,5%	
	A.G.Inhibitörü	39	9,3%	5	9,1%	
	Biguanid	56	13,4%	10	18,2%	
	Meglitinid Analogu	23	5,5%	3	5,5%	$\chi^2:1,14$
	Sülfonilüre	158	37,7%	18	32,7%	$p=0,888$
Diabet Tipi	Tip 1 DM	5	1,2%	3	5,5%	$\chi^2:5,32$
	Tip 2 DM	414	98,8%	52	94,5%	$p=0,021$

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların insülin tipi dağılımları arasında , istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

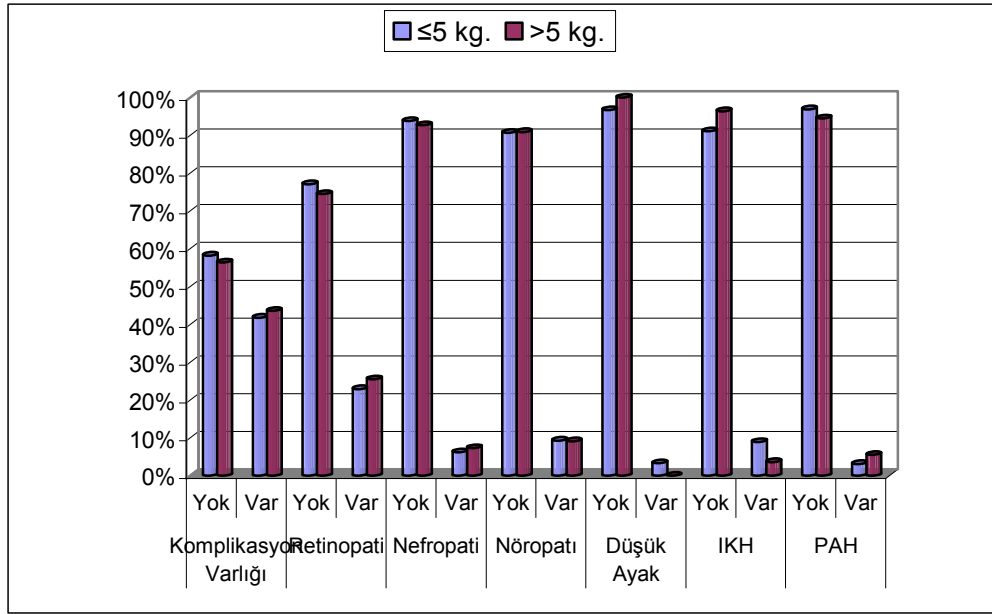
≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların diabet tipi dağılımları arasında , istatistiksel farklılık gözlemiştir ($p=0,021$) . > 5 kg alan grubun tip I DM oranı 3 (%5,5) , ≤5 kg alan gruptan 5 (%1,2) yüksek bulunmuştur .

Tablo 6:Hasta grubunda , diabete bağlı komplikasyon varlığı ve komplikasyon şekline göre dağılımı

		≤5 kg (n:419)		>5 kg (n:55)		
Komplikasyon Varlığı	Yok	244	58,2%	31	56,4%	$\chi^2:0,07$
	Var	175	41,8%	24	43,6%	$p=0,792$
Retinopati	Yok	323	77,1%	41	74,5%	$\chi^2:0,176$
	Var	96	22,9%	14	25,5%	$p=0,674$
Nefropati	Yok	393	93,8%	51	92,7%	$\chi^2:0,093$
	Var	26	6,2%	4	7,3%	$p=0,76$
Nöropati	Yok	380	90,7%	50	90,9%	$\chi^2:0,003$
	Var	39	9,3%	5	9,1%	$p=0,958$
Diabetik Ayak	Yok	405	96,7%	55	100,0%	$\chi^2:1,89$
	Var	14	3,3%	0	0,0%	$p=0,169$
IKH	Yok	381	91,1%	53	96,4%	$\chi^2:1,74$
	Var	37	8,9%	2	3,6%	$p=0,186$
PAH	Yok	406	96,9%	52	94,5%	$\chi^2:0,825$
	Var	13	3,1%	3	5,5%	$p=0,364$

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların , komplikasyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların retinopati , nefropati ve nöropati varlığı , diabetik ayak , IKH ve PAH varlığı dağılımları arasında , istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .



Grafik 3 : Hastaların DM'a bağlı oluşan komplikasyonların varlığı açısından karşılaştırılması

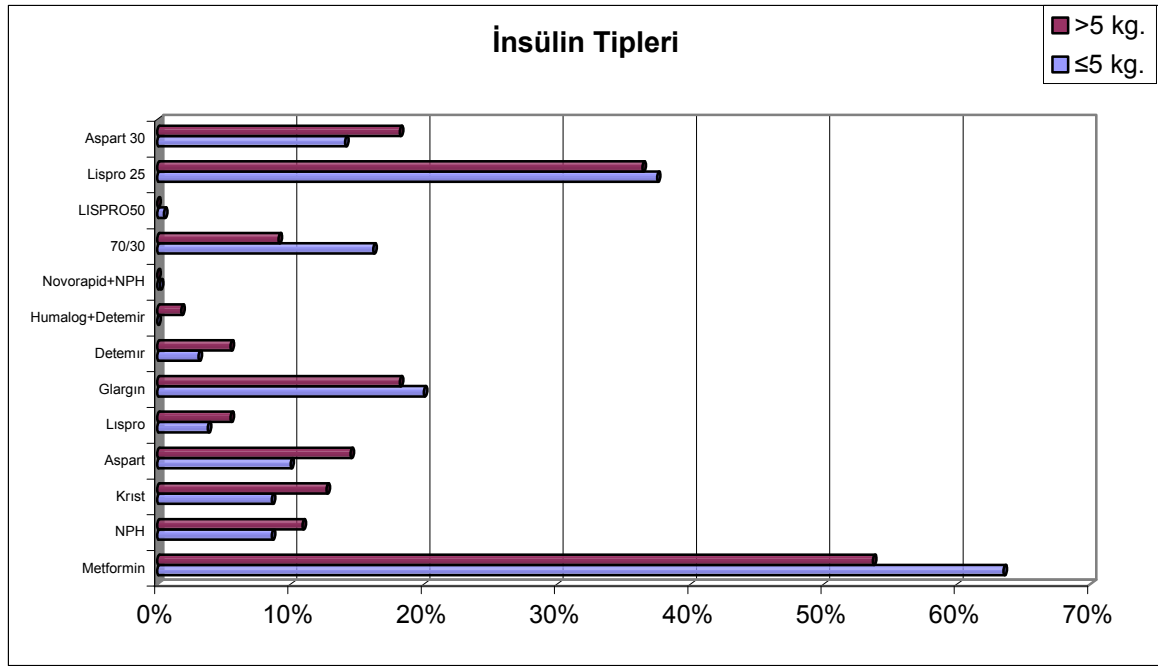
Tablo 7: Hastaların egzersiz ve diyet uyum açısından karşılaştırılması

	≤5 kg (n:419)		>5 kg (n:55)		χ^2 :0
	Yok	Var	Yok	Var	
Egzersiz	Yok	404 96,4%	53 96,4%		p=0,983
	Var	15 3,6%	2 3,6%		
Diyete Uyum	Yok	224 53,5%	32 58,2%		χ^2 :0,436
	Var	195 46,5%	23 41,8%		

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların , egzersiz ve diyet uyum varlığı dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

Tablo 8: Hastaların kullandıkları insülin tiplerine göre karşılaştırmalı dağılımları

	≤ 5 kg (n:419)		>5 kg (n:55)		
NPH	Yok	383 91,4%	49 89,1%	$\chi^2:0,323$	
	Var	36 8,6%	6 10,9%	p=0,57	
Regüler	Yok	383 91,4%	48 87,3%	$\chi^2:1$	
	Var	36 8,6%	7 12,7%	p=0,315	
Aspart	Yok	377 90,0%	47 85,5%	$\chi^2:1,05$	
	Var	42 10,0%	8 14,5%	p=0,305	
Lispro	Yok	403 96,2%	52 94,5%	$\chi^2:0,338$	
	Var	16 3,8%	3 5,5%	p=0,561	
Glargin	Yok	335 80,0%	45 81,8%	$\chi^2:0,106$	
	Var	84 20,0%	10 18,2%	p=0,744	
Detemir	Yok	406 96,9%	52 94,5%	$\chi^2:0,825$	
	Var	13 3,1%	3 5,5%	p=0,364	
Humalog+Detemir	Yok	419 100,0%	54 98,2%	$\chi^2:1,44$	
	Var	0 0,0%	1 1,8%	p=0,230	
Novorapid+NPH	Yok	418 99,8%	55 100,0%	$\chi^2:0,132$	
	Var	1 0,2%	0 0,0%	p=0,717	
Karışım 70/30	Yok	351 83,8%	50 90,9%	$\chi^2:1,9$	
	Var	68 16,2%	5 9,1%	p=0,168	
Lispro 50	Yok	417 99,5%	55 100,0%	$\chi^2:0,264$	
	Var	2 0,5%	0 0,0%	p=0,608	
Lispro 25	Yok	262 62,5%	35 63,6%	$\chi^2:0,025$	
	Var	157 37,5%	20 36,4%	p=0,873	
Aspart 30	Yok	360 85,9%	45 81,8%	$\chi^2:0,657$	
	Var	59 14,1%	10 18,2%	p=0,418	



Grafik 4: Hastaların kullandıkları insülin tiplerine ve metformin kullanımına göre dağılımları

≤5 kg alan ve > 5 kg alan hastaların kullanılan insülin tiplerine göre dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir .

Tablo 9 : Hastaların kullandıkları insülin çeşitine göre , kg başına ortalama günlük doz (IU/kg/gün olarak)

	n	minimum	maksimum	ortalama
NPH	42	0,07	0,53	0,19+/-0,1
Regüler	43	0,15	0,75	0,37+/-0,16
Aspart	50	0,15	0,70	0,34+/-0,15
Lispro	19	0,18	0,85	0,39+/-0,18
Glargin	94	0,08	0,51	0,21+/-0,09
Detemir	16	0,13	0,36	0,21+/-0,07
Karışım 70/30	73	0,13	0,75	0,34+/-0,12

Lispro 50	2	0,32	0,68	0,50+/-0,25
Lispro 25	177	0,06	27	0,58+/-2,58
Aspart 30	69	0,16	0,66	0,35+/-0,10

Tablo 10 : Kullanılan insülin tedavisinin şekline göre , hasta grubunda gözlenen kilo değişikliği

	n	Ortalama kilo değişimi	Minimum (kg)	Maksimum (kg)
2'li tedavi	362	1,12+/-2,83	-7	14
İntensif tedavi	111	1,67+/-3,10	-6	10
Tekli tedavi	1	3,00	3	3

Ortalama kilo değişikliği , intensif insülin tedavisi alan grupta en fazla izlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız neticesinde , glisemik kontrol sağlamakla beraber insülin kullanımının hastalarda anlamlı derecede kilo artışına sebep olduğunu tespit ettik . Ancak bu kilo artışı insülin çeşitlerinden bağımsızdı .

Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda insülin tedavisi ile kilo alımı ilişkilendirilmiştir . İnsülin tedavisi sırasında gözlenen kilo alımının muhtemel nedenlerinden biri , hasta tarafından diyetle uyumsuzluk devam ederken , tedavi sırasında oluşabilen hipoglisemi ataklarının besin alımını arttırması , insülinin iştah açıcı etkisinin olması düşünülebilir . Ayrıca tedaviye uyum , diet ve egzersiz alışkanlıkları gibi etkenler de sonucu etkilemektedir .

De Boer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (119) , insülin başlanan hasta grubu bir yıl boyunca izlenmiş , hastaların % 71'lik grubunda , tedavi başında HbA1c ortalama 10.0 iken

7,4'e düşmüş , glisemik kontrol sağlanmış , kiloda ise dereceli olarak ortalama 0,8 +/- 0,5 kg artış izlenmiştir .

Türkiye'de yapılmış bir çalışmada (122) , Tip 2 DM tanılı 64 hasta , obez ve nonobez olarak ayrılmış , 7 aylık insülin tedavisi sonucunda glisemik kontrol sağlanmış olup , tedavi sonrasında vücut ağırlığında 1,69 kg ($p<0,05$) artış tespit edilmiştir .

2001 yılında hastanemiz Diabet polikliniği'nde yapılan bir çalışmada (123) , maksimum OAD'ye yanıtız 145 hastaya insülin tedavisi başlanmış , 2 yıllık izlem sonucunda açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş izlenirken , vücut ağırlığında ortalama 4,3 kg ($p<0,001$) artış görülmüştür .

Bizim araştırmamızda 474 hasta izlenmiş , 1 yıllık süre sonunda açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinde anlamlı düşüş izlenmiş ($p <0,001$) , % 52,3 ' lük hasta grubunda (248 hasta) vücut ağırlığında 3,23 (+/- 2,45) kg 'lık artış görülmüştür .

Rosenstock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (115) , tedavide bazal insülin olarak NPH ve insülin glargin kullanılan 518 olgu 28 hafta izlenmiş , NPH alan gruba karşılık glargin alan grupta daha az kilo artışı tespit edilmiştir .

Sargin ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada (115) ise regüler insülin ve uzun etkili analog insülin karşılaştırılmıştır . Her iki grupta da vücut kitle indeksinde artış gözlenmiş , anlamlı derecede kilo alımı , regüler insülin kullanılan grupta gözlenmiştir . ($p<0,05$) .

İnsülin glargin alan 214 hasta ve NPH insülin alan 208 hastanın 1 yıl izlendiği bir çalışmada ise (116) , ortalama kilo artışı sırasıyla 2,6 ve 2,3 kg olup birbirine yakın bulunmuştur .

Bizim araştırmamızda , 1 yıllık süre sonunda , hastaların kullanılan insülin tiplerine göre kilo alımı dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) .

Kısa etkili insülin analogları ile öğün sonrası erken hiperglisemiler önlenebilir , fakat pik etkisi 2-4 saat sonra ortaya çıkan ve etki süresi 6-10 saate kadar uzayan insülin kullanılan tedavilerde öğün sonrası erken hiperglisemi ve geç hipoglisemi (öğünden 4-5 saat sonra) kaçınılmaz hale gelir . Bundan kaynaklanan açlık hissi , hasta tarafından bir şeyler atıştırılarak giderilmeye çalışılır . Bununla birlikte bazal insülin olarak NPH insülin de kullanılırsa NPH piki ve regüler insülinin etkisinin çakıştığı saatlerde görülecek hipoglisemiler bu kısırdöngüyü arttıracak ve kilo alımı da artacaktır .

Bizim çalışmamızda regüler insülin + NPH insülin tedavisi alan Tip 1 DM hastalarında kilo artışı , diğer gruba göre daha fazla gözlenmiştir ($p=0,021$) . Bu sonuç da bu bilgiyi desteklemektedir .

Vücut kitle indeksi arttıkça , özellikle obezite durumunda periferik insülin direncindeki artma nedeni ile bir kısır döngü oluşur . Bu durumda , istenilen tedavi hedeflerine ulaşabilmek için insülin dozlarını yüksek tutmak gerekir .

Bizim çalışmamızda da bir yıl içinde 5 kg'dan fazla alan hasta grubunda kullanılan insülin dozu 32,56 +/- 16,35 ünite/gün olup , diğer gruptan (bu grupta ortalama 28,31 +/- 13,56 ünite/gün 'dür) fazladır . Sonuç bu teoriyi destekler şekildedir .

Tip 2 DM hastalarında insülin tedavisinde uygulanacak olan insülin dozu , her hastaya ve klinik özelliklere göre değişmekle birlikte , ortalama 0,3-1,5 IU/kg/gün ve bazal insülin desteği için 0,1-0,2 IU/kg/gün olarak kabul edilmiştir . Tedavide uygulanan insülin dozunun etkinliği ve tedavi başarısı , glisemi düzeyi ve HbA1c düzeyi ile takip edilebilir .

Bizim seçtiğimiz hasta grubunun , insülin tedavisine başlamadan önceki glukoz ve HbA1c ortalamaları anlamlı derecede yüksekti . İnsülin tedavisi sonrası bir yıllık izlem sonucu bu değerlerde anlamlı düşüş izlenmiştir . Bu da genel olarak seçilen hasta grubuna , etkin bir tedavi uygulandığını göstermektedir (p=0,0001) .

Çalışmamızda uygulanan insülin tipleri ve IU/kg/gün olarak dozları irdelendiğinde , kabul edilmiş ortalama doz değerleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir . Örneğin yapılan çalışmalarda önerilen bazal insülin dozu 0,1-0,2 IU/kg/gün olup , bizim çalışmamızda detemir için ortalama doz 0,21 +/- 0,07 IU/kg/gün , glargin için ortalama doz 0,21 +/- 0,09 IU/kg/gün şeklindedir . Yine aynı şekilde , regüler insülin ile etkin bir tedavi için kabul edilen doz 0,3-1,5 IU/kg/gün 'dür .

Bizim çalışmamızda uygulanan regüler insülin dozu ortalama 0,37 +/- 0,16 IU/kg/gün tespit edilmiştir . Bu da , önerilen ideal dozda bir tedavi uygulandığını ve başarı sağlandığını göstermektedir .

Vücut kitle indeksi yüksek hastalarda yağ dokusu ve hücresel düzeyde insülin direnci yüksektir . Bu durumla bağlantılı olarak , kilo artışı ile insülin direncinde artış izlenmekle beraber , kiloda azalma ile insülin direncinde de azalma olmaktadır . Bu durum çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir . Kilo alımı ile insülin direncinin artması , tedavide kullanılacak etkin insülin dozunu da etkilemektedir .

Çalışmamızda , insülin kullanımı sonrası bir yıllık süre içinde 5 kg'dan fazla kilo artışı tespit edilen hasta grubunda , kullanılan ortalama insülin dozu 32,56 +/- 16,35 IU/gün bulunmuştur . Bir yıl içinde kilo değişikliği olmayan yada 5 kg'dan daha az kilo artışı izlenen grupta ise 28,31 +/- 13,56 IU/gün olarak tespit edilmiştir . Bu oranlar karşılaştırıldığında , 5 kg üzeri kilo alan grubun günlük insülin dozu , 5 kg altında kilo almış yada hiç almamış grubun günlük insülin dozuna göre anlamlı derecede yüksektir (p= 0,033) .

Obez hastalarda Tip 2 DM oluşum riski artmaktadır , bununla beraber bu hasta grubunda insülin direnci de yüksektir . Etkin bir tedavi için kullanılması gereken günlük insülin miktarı obez olmayan gruba göre yüksek olacaktır . Bu da insüline bağlı kilo artışının daha fazla gözleneceğini düşündürür . Bütün bu etkenler , bir kısır döngü oluşumuna sebep olur . Bu kısır döngüden , diabet tedavisinde diyetle uyum ve egzersizin olumlu etkilerinin bilinmesi ve bilinçli bir tedavi programının kabul edilmesi ile kurtulunabilir . Çünkü başarılı bir diabet tedavisi , yalnızca ilaç tedavisi ile sınırlı olmayıp , yeni bir yaşam tarzının benimsenmesini gerektirir .

Türkiye’de yapılmış bir çalışmada (126) , yaşları 25 ile 51 arasında değişen 13 obez hastaya (10 K / 3 E) , 3 ay boyunca hipokalorik diyet verilmiş ve hastalar vücut kitle indeksi , glukoz ve insülin seviyeleri açısından takibe alınmıştır. Çalışma sonunda hasta grubunda % 13’ten fazla kilo kaybı gözlenmekle birlikte , glukoz kullanma hızında artma tespit edilmiştir. Bu artış , kiloda azalmanın insülin direnci üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir . Bu çalışmayı örnek olarak göstermekteki amaçlarımızdan biri de , uygun kalorili diyet ile beslenmenin , istenen kiloya ulaşabilmekteki etkisine dikkat çekmektir .

Hasta grubumuza , insülin tedavisine başlandığında , diyetisyenler tarafından diyet programı ve diyet eğitimi verilmiştir . Bir yıllık izlem sonucunda , hastalardan sözel olarak alınan bilgilere dayanarak yapılan tespitite , 218 hastanın (% 45,9) diyetine dikkat ettiği , 256 (% 54) hastanın ise diyetine dikkat etmediği tespit edildi . Bu veriler diabet hastalarının , diyet açısından yeterince özenli davranmadıklarını düşündürmektedir . Bu özensizlik hastaların daha çok hipoglisemi yada hiperglisemi yaşamalarına , rastgele miktar ve çeşitte yiyecek tüketmelerine , dolayısı ile tedavi başarısızlığı ve kilo alımına yol açmaktadır .

Benzer şekilde , düzenli egzersiz alışkanlığı , kas kitlesinin artması , yağ kitlesinin azalması ve dağılımının düzenlenmesi , glisemik kontrol açısından önemlidir . İnsülin direnci açısından özellikle abdominal yağ kitlesindeki artış , istenmeyen bir durumdur. Diabet hastalarında glisemik kontrol ve kilo kontrolü açısından , düzenli egzersiz diyet kadar önemlidir.

Çalışmamıza katılan 474 kişilik hasta grubunda , yalnızca 17 kişi (% 3,6) düzenli egzersiz yaptığını belirtmiştir . 457 hasta ise (% 96,4) buna dikkat etmemektedir . Bu da egzersiz alışkanlığının , hastalar tarafından benimsenmediğini düşündürmektedir .

Yapılan çalışmalarda insülin tedavisi ile birlikte uygulanan metformin tedavisinin , insüline bağlı kilo alımının önlenmesi ve glisemik kontrol sağlanma başarısı üzerine olumlu etkiler gösterdiği bulunmuştur . Bu etkide , metforminin insülin direnci üzerine olan etkisi önemlidir.

Türkiye’de yapılmış bir çalışmada (124) yaş ortalaması 44,75 +/- 9,51 olan , bozulmuş glukoz toleransı mevcut 30 obez hasta , günlük ortalama 1600 kilokalorilik diyet ve standart egzersiz programına alınarak izlenmiştir . Hastalar iki gruba ayrılmış ; birinci gruba 1700 mg/gün

metformin tedavisi eklenmiş , diğeri sadece diyet ve egzersiz programına uymuştur . Çalışmada hastalar kilo ve antropometrik ölçümleri açısından takip edilmiştir . Çalışmanın sonucunda , metformin kullanan grupta kiloda ortalama 3,2 +/- 1,08 kg azalma ; antropometrik ölçümlerde de azalma lehinde olumlu etki tespit edilmiştir .

Yine Türkiye’de yapılmış bir başka çalışmada (125) ; vücut kitle indeksi ortalama 28,1 +/- 3,5 kg/m² ve yaş ortalaması 61,4 +/- 12,8 olan , Tip 2 DM tanılı 58 hasta (E/K : 28/30) iki gruba ayrılarak takibe alınmıştır . Birinci gruba yalnızca insülin tedavisi verilmiş , diğeri gruba insülin + metformin tedavisi uygulanmıştır . 3 aylık süre sonrası bakıldığında , insülin+metformin kombinasyon tedavisi alan grupta vücut kitle indeksinde değişiklik olmadığı , sadece insülin tedavisi alan grupta ise vücut kitle indeksinde artış olduğu (p 0,05) tespit edilmiştir .

Bizim çalışmamızda , insülin tedavisi ile birlikte metformin kullanan 293 hastanın , 264’ünde kilo değişikliği izlenmemiş yada 5 kg’dan daha az kilo artışı tespit edilmiştir . Sadece 29 hastada 5 kg üzerinde kilo artışı izlenmiştir . Bu sonuçlar , bu çalışmaları destekler yöndedir.

Diabetik komplikasyon varlığı , hastalarda yaşam kalitesini etkileyip , takip ve tedavi uyumunu bozacağından , komplikasyonu olan grupta kilo alımının olmayan gruba göre daha fazla olacağını düşünüyorduk , oysaki komplikasyon varlığı , kilo değişimi üzerine etki etmemiştir . Bu konuda literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından , karşılaştırma yapılamamaktadır.

Ülkemizde kişilerin sosyal güvencesi ile sosyoekonomik düzey arasında bir bağlantı olduğundan , farklı sosyal güvenceli hastalarda kilo alımı ile ilgili farklı sonuçlar bulmayı umuyorduk fakat çalışmamız sonucunda , kişinin sosyal güvencesi ne olursa olsun kilo alımında bunun etkili olmadığını gözlemledik . Dolayısıyla kişilerin sosyoekonomik düzeyi , kilo değişiminde etkili olmamaktadır . Çalışmamızda sosyoekonomik düzeyi değerlendirirken hastaların sosyal güvence durumlarını temel aldık . Bu karşılaştırma , hastaların eğitim düzeylerine bakılarak da yapılabilirdi .

ÖZET

Amaç : İnsülin başlanan diabet hastalarında , 1 yıllık izlem sonucunda kilo değişikliği izlenip izlenmediği ve bunu etkileyen parametrelerin karşılaştırmalı irdelenmesidir.

Gereç ve Yöntem : Bu çalışma Mart 2007 –Mart 2008 tarihleri arasında İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran veya Endokrin ve Metabolizma Kliniği'ne yatırılarak tedavi gören hastalar üzerinden yapılmıştır . Tek merkezli , prospektif bir çalışma olmuştur . Toplam 474 hasta çalışmaya dahil edilmiştir . Bunların 279'u (% 58,8) kadın , 195'i (% 41,2) erkek hastalardan oluşmaktadır . Araştırma grubundaki hastalar , insülin tedavisi başlandıktan bir yıl sonraki kilo değişikliğine göre irdelendiğinde : % 52,3 'ünde kilo artışı tespit edilmiş olup ortalaması 3,23 kg'dır . Karşılaştırma kolaylığı açısından , 5 kg'lık artış anlamlı bulunup baz kabul edilerek , ikiye ayrılan gruplar (<5 kg ve >5 kg şeklinde) çeşitli parametrelerle karşılaştırılmıştır .

Bulgular : İki grup arasında yaş ortalamaları , cinsiyet ve sosyal güvence durumları açısından farklılık gözlenmemiştir . Diabet süreleri ve diabet başlama yaşları , insülin tedavisinin diabetin kaçınıcı yılında başladığı , öncesinde OAD kullanımı varlığı ve diabete bağlı gelişen komplikasyonlar açısından da bir fark gözlenmemiştir . 5 kg'ın üzerinde kilo alan grubun kullandığı ortalama insülin dozu , 5 kg'ın altında kilo artışı olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur .

Tedavi başında tespit edilen açlık kan şekeri ortalamaları ve HbA1c değerleri , anlamlı kilo artışı gözlenen grupta yüksek tespit edilmiş olup , tedavi sonu bu değerlerde anlamlı düşüş izlenmiştir . Bu da kan parametreleri açısından tedavi başarısını göstermektedir .

Tedavide kullanılan insülin tipleri açısından iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır .Yine aynı şekilde , anlamlı kilo artışı olan hasta grubunun irdelenmesinde egzersiz alışkanlığı ve diete uyum açısından diğer grup ile bir fark bulunamamıştır . Genel olarak 474 hastada gözlenen diete uyumun orta düzeyde olduğu (% 45,9) , ancak düzenli egzersiz alışkanlığının % 3,6 gibi çok düşük bir değerde olduğudur .

Sonuç : Diabet tedavisi yalnızca bir hastalık tedavisi olmakla kalmayıp yeni bir hayat tarzı geliştirmeyi gerektirir . Ömür boyu sürecek iyi bir tedavi sürecini yakalamak için hastanın uyumu ve ekip çalışması şarttır . İnsülin tedavisi , tek başına kilo artışına sebep olmaktadır .

İnsülin kullanan diabetiklerde yıllık kilo artışı ortalama 2-4 kg'dır . (bizim çalışmamızda 3,23 kg olup bunu desteklemektedir) (118) . Kilo alımını azaltmak için hipogliseminin ve hipergliseminin çok iyi takip edilmesi , tedavinin buna göre düzenlenmesi , kalori alımının bilinçli olması ve yaşam tarzına uygun egzersiz alışkanlığının edinilmesi çok önemlidir .

KAYNAKLAR

- 1- Büyük , Devrim ; Yılmaz, MT ; Satman , İ.; Dinçođlu , N.; Karşıdağ , K.; Altuntaş , Y.: Diyabetolojiye Giriş, Laboratuar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu,1996.
- 2- Bağrıaçık , N.: “Tanı, Komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus 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 Malaysia 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 cardiovascular 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 Evolution 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,Siahkolah 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 ,Bastanhagh 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 Researchon 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 Yayinevi 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 Đ, Merit Publishing International; 2003: 17-35
- 31-** Satman I, 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, Knowies 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 Coxsackie-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* 2005;27(Suppl.1):s37-S42
- 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. 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;611- 32*
- 66-** Steppel JH, Horton ES. Exercise in patients with 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;649- 58*

67- Cheng AYY, Zinman B, Principles of insulin therapy. 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;659- 70

68- Lebovitz HE. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 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;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 cardiovascular risk factor in prevention and treatment of cardiovascular disease in diabetes. Diabetes care. 12: 573-579, 1989.

76- Kaplan NM., Weidmann P.: Introduction is hypertension a metabolic disease (editorial) Am. Heart 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 succeses 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 otoimmün 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 nepropathy in diabetes, Hoechst Marion Roussel, Bridgewater NJ. S: 3-12, 1996.
- 93-** Deckert T., Norgorad K. et al: Microalbuminuria implication for micro and macrovasculer 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. İtern. Med. 107 (4), 506-9, 1987.
- 95-** İsselbacter DL., Braunwald E., Wilson JD., Martin JB. Et al Harrison's Principles of internal Medicine. Thirtheen 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, *ophthalmology* 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.: *Chronic 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 advances. *Diabetes.* *BMJ* 1998; 316: 1221-25.

104- Ibrahim Salti, Eric Bénard, Bruno Detournay, Monique Bianchi-Biscay, Corinne Le Brigand, Céline Voinet 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 glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes and Complications Trial, *Diabetes* 44 (1996) 968-83

107- Shulman IG. Cellular mechanisms of insulin 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, Stampher JM, Colritz GA, Willett CW. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the rise of diabetes in men. BMJ 1995; 310: 555-59.nd Abdul Jabbar on behalf of the EPIDIAR Study Group * A

115-Welle S,Nair KS,Cockwood D. Effect of a sulfonylurea and insülin on energy expenditure in type 2 DM .J Clin Endocrinol Metab 1988;66:593-7

116-Sargın H,Sargın M,Altuntaş Y,Şengül AM,Orbay E,Seber S,Uçak S,Yayla A. Comparision of lunch and bedtime NPH insülin plus mealtime insülin Lispro therapy in type 2 DM .Diabetes Research and practise 62(2) 79-86 2003

117-S. Çelik,M .Sargın ,H.Sargın,E.Orbay,A.Yayla,Y.Yıldırım. Maksimum doz OAD tedavisine yanıtızsızlık gelişen Tip 2 DM hastalarında insülin tedavisinin serum lipit düzeylerine etkisi. 2003

118-Türk Diabet Vakfı Diabet dergisi Ocak 2008

119-De Boer H;Keizer J,Verschool L,Glisemic kontrol without weight gain in insülin requiring Type 2 DM one year results of the GAME regimen. September 2006 Obesity and metabolism 8(5):524-530

120-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ; Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem klavuzu Eylül 2007,2.Baskı

121-Yenigün M.; Her Yönüyle Diabetes Mellitus ,Nobel Yayınları 2001, 840-910

122-Çağın ,Y; Şavlı, Haluk;Serbest, Servet; Sevinç, Alper;Büyükberber ,Süleyman ;İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1999,6(2) 118-124

123-Selimoğlu, Zehra Özlem ;Şengül ,Ahmet Muhtar ;Uçak ,Sema; Türkeş ,Güler;Argon , Dilek;Altuntaş ,Yüksel; PTT Hastanesi Tıp Dergisi 2001, 23(3) 150-155

124-Özdolap , Adnan ;Argon ,Dilek ; Argon , Andaç ; Altuntaş , Yüksel ; Kozok , Kürşat ; Önal , Hikmet ;Bozulmuş glukoz toleranslı obezlerde metforminin antropometrik ve metabolik parametreler üzerine etkileri ;Haseki Tıp Bülteni 1999,37 (3) ,167-172

125-Çelik , Selda ; Sargın , Mehmet ;Sargın , Haluk ; Orbay , Ekrem ; Yayla , Ali ; Yıldırım , Yaşar ; Oral Antidiabetiklere sekonder yanıtızsızlık gelişen Tip 2 DM hastalarında İnsülin tedavisinin serum lipit düzeylerine etkisi ; Endokrinolojiye Yönelişler 2003 ,12 (3) 91-96

126-Bektaş , Atilla ; Öktenli , Çağatay ; Bulucu , Fatih ; Kutlu , Mustafa ; Kocabalkan ,Fikri ; Obezlerde hipokalorik mikst diyet ile kilo kaybının insülin direncine etkisi ; Türkiye Tıp Dergisi Dahili Bilimleri 1998 , 5(4) :240-244