

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ  
ŞEF: UZ.DR. İSMAİL EKİZOĞLU**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA  
KENDİ KENDİNE KAN GLUKOZU ÖLÇÜM SIKLIĞI İLE  
HEMOGLOBİNA1c ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**(Uzmanlık Tezi)  
Tez Koordinatörü: Uz. Dr. Rahime ÖZGÜR**

**Dr. Pelin AYALP  
İstanbul – 2008**

## ÖNSÖZ

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği asistanlığım dönemimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, Aile Hekimliği Koordinatörü ve İç Hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. İsmail Ekizoğlu'na, 2.Cerrahi Klinik Şefi Doç.Dr. Osman Yücel'e, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Ömer Ceran'a, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Şefi Prof. Dr. Mecit Çalışkan'a, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op. Dr. Tahsin Ayanoglu'na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tüm asistanlık sürem boyunca ve tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Rahime Özgür'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Pelin Ayalp

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler (Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi).....	3
Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	14
Diabetes Mellitus'un Tedavisi.....	29
Glikozile Hemoglobin ve hemoglobinA1c.....	37
Evde diabet takibi.....	38
Materyal, Metod.....	40
İstatistiksel Analizler.....	41
Bulgular .....	42
Tartışma.....	55
Özet.....	59
Kaynaklar.....	60

## **KISALTMALAR**

**DM:** Diabetes Mellitus

**ADA:** American Diabetes Association

**HbA1c:** Glikozile Hemoglobin

**OAD :** Oral Antidiabetik

## GİRİŞ ve AMAÇ

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

Diabet tedavisinde hastaların glisemik durumlarının takibi çok önemlidir. Diabetik hastaların glisemik durumlarının takibinde en yaygın kullanılan testler kan glukoz ve glikozile hemoglobin(HbA1c) ölçümüdür.

Kan glukoz ölçümü, günlük glisemik durumun göstergesi iken HbA1c geçmiş 2-3 aylık dönemdeki ortalama glukoz değerini yansıtır ve diabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

HbA1c, tüm diabetik hastaların glisemik kontrol durumunun ortaya konması için glisemisi iyi kontrol edilen hastalarda yılda 2 kez, iyi kontrol edilemeyenörneğin insulin kullananlarda-3 ayda bir yapılmalıdır.

DM'da kan şekeri kontrolünün iyi sağlanmasının uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonları azalttığı görülmüştür (3)

Diabete bağlı ölümlerin en önemli nedeni makro-vasküler hastalık, yani erken yasta ve yaygın olarak gelişen aterosklerozdur. Mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati böbrek yetmezliğinin, proliferatif retinopati ise körlüğün en sık görülen nedenidir. Bu nedenle diabete bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi, azaltılması veya geciktirilmesi çok önemlidir.

Diabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde diabet regülasyonunun önemli olduğu son yıllarda yapılan randomize ve prospektif çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda, glisemik kontrolün monitorizasyonunda glikozile hemoglobin'in (HbA1c) en önemli gösterge olduğu anlaşılmıştır. HbA1c (normal değeri: % 4-6), hastanın son 2-3 aylık glikoz değerlerinin entegralini yansıtan bir parametredir. HbA1c <%7 olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon riski çok düşük iken, > %7 olanlarda bu risk katlanarak artmaktadır.

Amerikan Diabet topluluğu (ADA), kendi kendine kan şekeri ölçümü ile takibi, tüm diabetik hastalara önermektedir. Kendi kendine kan şeker takibi, tedavinin etkisini değerlendirmeyi ve daha iyi glisemik hedefler sağlar. Ayrıca, hipogliseminin önlenmesi sağlanır ve tedavinin ayarlanmasının en iyi yoludur. Kendi kendine glukoz kontrolü, farklı ölçüm aralıkları ve farklı zamanlarda ölçüm şeklinde uygulanır (4,5)

Kendi kendine kan şekeri ölçümü, daha iyi HbA1c düzeylerine ulaşmayı sağlar (6,7,8)

Biz de bu amaçla kendi kendine kan glukoz kontrolünün HbA1c üzerindeki etkisini araştırdık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **DIABETES MELLİTUSUN TANIMI ve TARİHÇESİ**

Diabetes mellitus, kanda glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterizedir. Endojen insülinin eksikliği veya periferik etkisizliği söz konusudur. Bunun sonucu olarak hiperglisemi, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. Bu hastalarda en belirgin semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüridir (9,10,11,12).

Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papirüsünde diabetten söz edilmektedir. M.Ö. 400 yılında Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüştüğünü görerek idrarın tatlı olduğundan şüphelenmişler ve bu hastalığı tatlı idrar anlamına gelen “madhumeh” adını vermişlerdir.

Milattan 150 yıl önce, Kapadokya’da Areteus, ilk defa “diabetes” adını kullanmıştır (13,14). Milattan önce 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sin, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen “diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı anlamına gelen “mellitus”u ekledi. 1815’de Chevreul, idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu açıkladı.

19.yüzyılda Claude-Bernard, glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 19. yüzyılın son kısmında Kussmaul, komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve “asidoz” terimini yerleştirmiştir. 1889’da Oskar Minkowski yaptığı deneyler ile Diabetes Mellitus’ta sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler. 1936’da Kimmelstiel ve Wilson’un “interkapiller glomeruloskleroz”u tarif etmeleriyle albuminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren “diabetik nefropati” tablosu tanınmış oldu. 1955’de diabet tedavisinde oral antidiabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973’de 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 (10,14,15).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) bozulmuş glikoz toleransı ve Diabetes Mellitus tanı kriterlerini 1980 yılında tanımlamıştır. Amerikan Diabet Cemiyeti (American Diabetes Association ADA) 1997’de bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni diabetes mellitus tanı kriterlerini yayınlamıştır (15).

## EPİDEMİYOLOJİ

Diabetes Mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska Eskimolarında diabetes mellitus prevalansı çok düşüktür.

Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diabet Epidemiyoloji Proje'sinde (TURDEP) %7.2 oranında diabet saptanmıştır. Tüm diabetlilerin %80'den fazlası Tip 2 diabet olup ülkemizde Tip 2 diabet sıklığı %2.5-6 civarındadır. Dünyada endüstrileşmekte olan tüm ülkelerde Tip 2 diabet sıklığı gitgide artmaktadır(16).

Tip 1 diabetdoğumdan sonraki ilk 6 ayda son derece nadir görülür. İnsidensi dokuzuncu aydan sonra giderek artar ve 12-24 yaşlarında en yüksek düzeye erişir. Bu tepe değerden sonra yaş ilerledikçe insidens azalır. 30 yaş üzerinde yeni olgu çok azdır.

Tip 2 diabette ise yaş ilerledikçe insidens artmaktadır. Kadınlarda Tip 2 diabet prevalansı 65 yaşına kadar erkeklerden daha yüksek bulunur; 65 yaş üzerinde fark ortadan kalkar.

Ülkemizde yapılandırılan diabet taramalarında Tip 2 diabetli hastalarda bilinen diabetliler/bilinmeyen diabetliler oranının 1/3 dolayında olduğu görülmüştür. Taramalar ile Tip 2 diabet prelinik dönemde saptanırsa hastalığın komplikasyonları ve erken ölüm riski büyük ölçüde azaltılabilir.

### Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etyopatogenezi

Tablo-1'de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü(Tip 1, Tip 2 ve GDM) primer, diğeri (Spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

#### TABLO 1 Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

- I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan  $\beta$ -hücre yokluğu vardır.)
  - A. İmmün aracılıklı
  - B. İdyopatik
- II. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
  - III. Diğer spesifik diyabet tipleri
    - A.  $\beta$ -hücre fonksiyonlarındaki genetik defekti (monogenik diyabet formları)  
HNF-1 $\alpha$  (MODY3), Glukokinaz (MODY2), HNF-4 $\alpha$  (MODY1), IPF-1 (MODY4), HNF-1 $\beta$  (MODY5), NeuroD1 (MODY6), Mitokondriyal DNA, vd.
    - B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler  
Tip A insülin direnci, Leprechaunizm, Rabson-Mendenhall sendr., Lipoatrofik

diyabet vd.

#### C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

Pankreatit, Travma/pankreatektomi, Neoplazi, Kistik fibroz, Hemokromatoz, Fibrokalkülöz pankreatopati, vd.

#### D. Endokrinopatiler

Akromegali, Cushing sendr., Glukagonoma, Feokromositoma, Hipertiroidi, Aldosteronoma, Somatostatinoma vd.

#### E. İlaç veya kimyasal ajanlar

Vacor, Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu, Diazoksit, Tiyazidler,  $\beta$ -adrenerjik agonistler, Dilantin,  $\alpha$ - $\alpha$ -nterferon, Atipik anti-psikotikler, Antiviral ilaçlar vd.)

#### F. Enfeksiyonlar

Konjenital rubella, Sitomegalovirus vd.

#### G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

Stiff-man sendr., Anti-insülin reseptör antikorları, vd.

#### H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)

Down sendr., Klinefelter sendr., Turner sendr., Wolfram (DIDMOAD) sendr., Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendr., Miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendr., Alström sendr. vd.

#### IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla

birlikte düzelen diyabet.)

**HNF-1 $\alpha$** : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ , **MODY1-6**: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the

young 1-6), **HNF-4 $\alpha$**  Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ , **IPF-1**: insülin promotör faktör-1, **HNF-1 $\beta$** : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ ,

**NeuroD1**: Nörojenik diferansiyasyon 1, **DNA**: Dezoksi-ribonükleik asit, **DIDMOAD sendr.:** Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik

atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu).1.3.1 |

## İstatistiksel Olarak Risk Altında Olan Popülasyon

Bunlar; glukoz toleransı normal olmasına karşın, ilerki senelerde diabet gelişme olasılığı yüksek olan insanlardır.

A) Daha önce glukoz intoleransı saptanmış olup normale dönenler

B) Potansiyel glukoz tolerans anomalisi olanlar

Tablo 1'deki sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985'de yayınladığı sınıflamadır. Bu sınıflamada klinik grup başlığı altındaki diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diabetin her üçünde de aşikar hiperglisemi olup, tedavi uygulanması gerekmektedir.

İstatistiksel olarak risk altında bulunan popülasyonda ise hiperglisemi yoktur. Bunlar gestasyonel DM'da olduğu gibi, yaşamlarının bir döneminde glukoz toleransı gelişmiş ve sonra tamamen normale dönmüş bireyler olabilir (Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) normalleşmiştir). Bundan başka Tip 1 DM'a yatkın HLA antijenlerine sahip olup henüz hiperglisemi saptanmamış olmasına rağmen, dolaşımalarında islet hücresi veya insüline karşı otoantikör bulunanlar olabilir veya Tip 2 DM'li bir hastanın monozigot ikizi olabilir. Bu bireyler istatistiksel olarak büyük olasılıkla DM geliştirecekler arasındadırlar. İstatistiksel olarak risk altında olan popülasyon şöyle özetlenebilir.

Tip 1 için: Tip 1 diyabetlinin kardeşi ya da çocuğu olmak,  
Tip 1 diyabetlinin HLA identik kardeşi olmak  
Tip1 diyabetlinin tek yumurta ikizi  
Adacık antikörleri pozitif

Tip 2 için : Tip 2 diyabetlinin tek yumurta ikizi  
Tip 2 diyabetlinin birinci derece akrabaları  
4 kg'ın üzerinde bebek doğuranlar

Amerikan Diabet Birliğinin (American Diabetes Association- ADA) 1997 yılının Haziran ayındaki toplantısında yeni bir diabetes mellitus sınıflaması da yapılmıştır.

## Tip1 Diabetes Mellitus'un Etyopatogenezi

**Tablo 2: Tip 1 Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması:**

- 1)Pankreas b hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımı
- 2)Poliglanduler otoimmün sendrom tip 2 (Schmidt sendromu)
- 3)Viral enfeksiyonların neden olduğu b hücresi yıkımı
  - Konjenital rubella virüsü
  - Koksaki B (Tip B4 ve B3)
  - Sitomegalovirüs
- 4) Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı.
- 5) Pankreas b hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar.
- 6)Genetik sendromlar: -DİDMOAD sendromu (Diabetes insipitus, DM, optik atrofi ve sağırılık)
  - Fredreich ataksisi
- 7)Diğer; kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgısı azalması.

En sık rastlanana pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır ve buna tip 1 DM denir. Hastalık ani başlangıçlıdır. İmmunolojik olarak beta hücrelerinin %90'ı harap olduktan sonra klinik tablo ani olarak oluşur. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir.

Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hasta zayıftır ve kural olarak komplikasyon yoktur(17,18).

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. Çeşitli ırklarda Tip 1 diabete yatkınlık sağlayan antijenin tipi değişiktir. Beyaz ırk için HLA B8, HLA B15, HLA DR3 ve HLA DR4, zenci ırk için HLA DR7, Japonlar için HLA DR9 diabete yatkınlık sağlayan antijenlerdir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişmektedir. Tetik çeken olay viral enfeksiyonlar, özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B, diyet, toksinler ve stresdir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikolar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (%65-85) saptanır. Otoantikoların çoğu IgG tipindedir. ICA titresi zamanla düşen tip 1 DM'lu hastalarda ICA (-) olduğu için Tip 1 DM ile Tip 2 DM'un erken yaşta başlayan formunun ayırıcı tanısında ICA önemli bir laboratuvar bulgusudur(18,19,20). Bu hastalarda ısılet hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az sıklıkla insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikrobakteriyal ısı şoku proteini-65, 38 kD salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı da otoantikolar saptanmıştır.

Bu hastalarda humoral immüniteden başka hücresele immünitening de uyarıldığı ve etyopatogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Hastalığın başlangıcında pankreasın, özellikle lenfositleri içeren mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu olan insülitis görülür(21,22).

Tip 1 diabetin diğere bir tipi “Poliglandüler otoimmün sendrom tip II” veya diğere adı ile “Schmidt sendromu”dur.Çoğunlukla kadınlarda görülen Schmidt sendromunda tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikolar üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir.

Daha nadir görülen Tip 1 diabet nedenleri arasında pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi yer alır. Tip 1 diabette total mortalite hızı diabetik olmayanlara göre 4-7 kat yüksektir ve en sık mortalite nedeni (%55) son dönem böbrek yetersizliğidir(23).

### **Tip 2 Diabetes Mellitusun Etyopatogenezi**

Toplumda en sık rastladığımız diabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ik tamı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Diabetik ketoasidoz koması şiddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır(24).

İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus’un diğere adı “ Tip 2 Diabetes Mellitus”tur. Hastalarda glikoz intoleransı bulgu vermeksizin uzun süredir mevcuttur ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine yol açar(24,25).

Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diabete yol açarlar(11,26,27):

- a)Periferik dokularda insülin direnci
- b)Pankreastan insülin salınım kusuru
- c)Karaciğerde glikoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler,

glukokortikoid ve seks hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur.

Tip 2 diabette beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler göstermiştir ki hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir.

Tip 2 diabette özellikle glikoza karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glikozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diabette (MODY) ve klasik Tip 2 diabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur.

Karaciğerden glikoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlığından, kısmen de insülinin etsizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir.

### **Tip 2 Diabetes Mellitus üç evreye ayrılır (19-20):**

**Prelinik evre:** Beta hücre fonksiyonları nisbeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glikoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. OGTT normaldir.

**Bozulmuş glikoz toleransı dönemi:** Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Prelinik ve bozulmuş glikoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sebep olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikar diabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşikar diabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

**Aşikar diabet:** Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glikoz hücrelerinin artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı

döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşkar diabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla beraber uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur(27).

### **DİABETES MELLİTUS'UN TANISI**

Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri, oral glikoz tolerans testi (OGTT) endikasyonları, OGTT hazırlığı ve yapılışı aşağıda tablolar halinde belirtilmiştir(16,20,8,28).

<b>Diabetes mellitus</b>	
Rasgele glukoz (+ diyabet semptomları)	≥200
AGK (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥126
OGTT'de 2. saat KG	≥200
<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)</b>	
OGTT'de 2. saat KG	140-199
AKG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125

**Tablo 3. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri:**

- Bir hafta arayla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glikoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya;
- Diabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma glikoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması veya;
- Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

**Tablo 4: Oral Glikoz tolerans Testi (OGTT) Endikasyonları (29):**

1. Tarama testinde açlık kan şekerinin 115 mg/dl ve üzerinde ya da postprandiyal kan şekerinin (120. dakika) 140 mg/dl ve üstünde bulunması.
2. Gestasyonel diabeti belirlemek veya reddetmek.
3. Şişmanlık ve/veya özellikle ağırlıklı ailesel diabet hikayesi olanlar.
4. Otozomal dominant (MODY) tipi diabet hikayesi olanlar.
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar (özellikle 50 yaşın altında olanlarda).
6. Operasyon, stres, travma, infarktüs, serebral vasküler olaylar, kortikosteroid kullanımı, gebelik esnasında anormal glikoz değerleri veya glikozüri görülenlerde, bu olaylar geçtikten sonra test yapılmalıdır.
7. Metabolik sendrom X düşünülen kişilerde
8. Reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde (bu kişilerde OGTT süresi daha uzun tutulur).

**Tablo 5: OGTT hazırlığı (29):**

Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr. karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.

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

**Tablo 6: OGTT yapılması (29):**

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. 0. dakikada ilk kan örnekleri alınır.
2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz hastaya içirilir.
3. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)'nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30.,60.,90.,120. dk.) kan örneği alınmasında fayda vardır. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır.

**Tablo 7: WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu (16,29,30):**

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

**Tablo 8: National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre OGTT yorumu:**

Kan glikoz düzeyi (venöz plazma mg/dl)	NGT(normal glikoz toleransı)	IGT (bozulmuş glikoz toleransı)	DM (diabetik)
Açlık	≤115	<140	≥140
30.,60.,90. dk en az bir değer	<200	≥200	≥200
120 dk	<140	140-200	≥200

Diabet tanısı için ADA (Amerikan Diabet Birliği) Haziran 97'deki toplantısında 140 mg/dl'lik açlık kan şekeri değerini 126 mg/dl'ye çekmiştir. Tanının bu yönde konulması uygundur. Tokluk plazma glikoz düzeyinin 200mg/dl üzerinde olması tanı için yeterlidir(15).

Gestasyonel diabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gr glikoz içirilerek tarama testi yapılır. Test öncesi herhangi bir hazırlığa gerek yoktur. 1 saat sonraki kan şeker düzeyi 140 mg/dl veya üstünde ise 100 gr glikozla test yinelenir. 100 gr glikoz ile yapılan testte tablo 9'daki değerlerden ikisinin bir arada bulunması gestasyonel diabet tanısı koydurur.

**Tablo 9: Gebelerde 100 gr glikoz ile OGTT yorumu (16):**

	Kan glikoz düzeyleri (mg/dl)
Açlık	>105
60.dk	>190
120.dk	>165
180.dk	>145

### **Diabetes Mellitus'ta Yeni Tanı Yöntemleri:**

Bunlar başlıca 4 gruptur.

**1. İmmunolojik testler:** Preklinik dönemde tip I diabetin teşhisinde değerlidirler(31,32).

- Adacık antikoruna (ICA)
- İnsülin otoantikoruna (IAA)
- Glutamik asit dekarboksilaz antikorları

**2. Periferik insülin direncini belirleyen testler:**

- Kan insülin, glikoz ve C peptid oranları
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- Minimal model
- İnsülin tolerans testi (ITT)
- İnsülin supresyon testi (IST)
- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continious infusion of glucose with model assesment

### **3. Beta hücre stimülasyon testleri:**

- İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)
- Glukagon testi
- Standart mixt meal ile C peptid uyarı testi
- Hiperglisemik klemp testi

### **4. Diğer testler:**

- Kapiller bazal membran ölçümü
- Glikoz taşıyıcılarının ölçümü
- Amylin (İslet Amiloid Polipeptid-IAPP) ölçümü

## **DIABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI**

Diabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

### **1.)Akut (metabolik) komplikasyonlar:**

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

### **2.)Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:**

#### **A)Makrovasküler komplikasyonlar:**

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

#### **B)Mikrovasküler komplikasyonlar:**

- Diabetik nefropati
- Diabetik retinopati
- Diabetik nöropati

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 aşağıda sınıflandırılmıştır. Diabetik mikroanjiopatik değişiklikler diabetik metabolik bozukluklarla

hızlanmış ateroskleroz ve arterioskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık diabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diabete has ve tespit edildiğinde diabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır(33,34). Diabetik mikroanjiopatinin gelişimi hakkında “Metabolik Hipotez” ve “Genetik Hipotez” isimli iki önemli hipotez vardır(33,34,35).

### **Diabetin mikroanjiopatik ve makroanjiopatik kronik komplikasyonları (36):**

#### **Göz**

- Diabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik)
- Vitreus kanaması
- Rubeozis iritis
- Glokom
- Katarakt
- Oküler kas felci

#### **Böbrek**

- İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson)
- Kronik böbrek yetersizliği
- Renal papiller nekroz
- Kronik pyelonefritis
- Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

#### **Periferik sinir ve MSS**

- Somatik diabetik nöropati
- Otonom diabetik nöropati
- Diabetik inmeler

#### **Kardiyovasküler sistem**

- İskemik kalp hastalıkları
- Diabetik kardiyomyopati
- Diabetik periferik arter hastalığı
- Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu

### **Deri ve bağ dokusu**

- Necrobiosis lipoidica diabetorum
- Xantoma diabetorum
- Granuloma annulare
- Fronkuloz
- Mikotik infeksiyonlar

### **Gebelik**

- İri bebek gelişimi insidansında artış
- Kongenital defekt (bebekte)
- Gebelikte miad gecikmesi
- Neonatal hipoglisemi
- Neonatal ölüm değerlerinde artış

## **MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR**

Diabetin makrovasküler komplikasyonları tip 2 DM için henüz aşikar DM'nın ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte 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(15,37,38,39).

Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörleri 3 grupta toplayabiliriz.

#### **A) Diabete özgü faktörler:**

- Metabolik kontrol
- Hiperinsulinemi
- 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

### **KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR**

Diabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diabette mortalite nedeni, başta koroner arter hastalığı (KAH) olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. Diabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diabetik erkeklere yaklaşmaktadır(16,40,41).

İyi kontrol altına alınmamış hiperglisemi ve insülinle yaratılan hipoglisemi arasında büyük dalgalanmalar gösteren diabetliler atermaya karşı en yatkın grubu oluşturur. Kontrol altına alınmamış diabetikteki kronik hiperglisemi arter çeperinden mukopolisakkarit sentezinin artmasına yol açar ve bu durum LDL'lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ancak kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini artırır. Bir çok hafif diabetli ya da ekzojen 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(9,38).

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

Teşhis için şu tetkikler önerilir:

#### **Non-invaziv testler**

- EKG
- Maksimal Efor Testi
- Talyum-dipiridamollü miyokard sintigrafisi ya da talyumlu egzersiz testi
- Ekokardiyografi
- Manyetik rezonans görüntülemeli anjiyografi

## **İnvaziv testler**

- Anjiografi

Korunma için iyi bir iabet regülasyonu ve diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, nefropati) tedavisi yaşamsal önem taşır. Antiagregan ajanlar profilaksi amacıyla kullanılabilir(40,41,42).

Koroner arter hastalığı olan diabetiklerin tedavisi diğer hastalarla aynıdır. Diabetlerinin 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 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 seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalmış olmasına rağmen fibrinojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu artırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulamalıyız. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir(16,43).

## **PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI**

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz(44). Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diabet makroanjiopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır(45).

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 sık görülür ki bu hastalık diabete hastı, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla sereden 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 ekstremité iskemisi, empotans ve intestinal

anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diabetiklerde aynı yaştaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır.

Diabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık karşımıza çıkan şekli diabetik ayaktır.

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. 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 lezyonlarının %75'inden nörolojik faktörler sorumludur(46,47).
- B) Vasküler faktörleri: Mikroanjiopati ve makroanjiopati diabetik ayak lezyonunda birlikte rol oynarlar. Makroanjiopati sonucu ayak beslenmesi bozular. Kanlanma bozuk olduğu için yara iyileşmesi de geç ve zor olur(48).
- C) İnfeksiyon: Diabetlilerde enfeksiyona karşı bir direnç düşüklüğü vardır. İskemik ve nöropatik ayakta bu direnç düşüklüğü ile birleşince enfeksiyon çok sıktır. İnfeksiyonlardan %70 oranında mikst aerob ve anaerob flora sorumludur. B. Fragilis, Peptostreptokoklar, Proteus, S. epidermides, S. Aureus, S. Faecalis, Pseudomonas ve Enterobakterler sık görülen mikroorganizmalardır(16).

Diabetik ayakta oluşan lezyonlar etyolojilerine göre iki değişik şekildedirler. Ancak sıklıkla diabetik ayakta ikisi birlikte (nöropati ve iskemi) bulunurlar.

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

**İskemik ayak:** Ayak soluk ve soğuktur. Nabızlar yoktur. Ayakların yataktan sarkıtılması ile kızarıklık ve konjesyon oluşur. Ağrılı olabilir. İskemik ülserasyon ayağın uçlarını etkiler, kuru gangren şeklinde 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 O : 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 iyi bir glisemi regülasyonudur. İnfeksiyonun varolduğu olgularda yoğun insülin uygulamasına geçilmesi tedavi süresini kısaltmaktadır.

1.,2.,3. derecedeki ülserlerde tedavinin ana prensipleri uygun yara bakımı ve antimikrobiyal tedavidir. 4. ve 5. derecelerde gangren de olaya katılmış olduğundan amputasyon gerekebilir(49).

Diabetik ayak yarası ile başvuran her hastada nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülsere yol açan neden ortaya konulmalı, alt ekstremitte arter basınçları ölçülerek doppler indeksleri hesaplanmalı, yaradan aerob ve 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 apse ve osteomyeliti olan hastalar (ki bu genelde grade 3 ve sonrasıdır) hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotiktedavisine başlanmalıdır(16).

Hastalar ayak bakımı açısından eğitimden geçirilmelidirler.

**MİKROVASKÜLER HASTALIKLAR**

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

Mikrovasküler komplikasyonlar dabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir(16,50).

## **DİABETİK NEFROPATI**

Diabetik nefropati diabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarının 1/3'ini diabetikler oluşturur. Bu gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeninin diabetik nefropati olduğu anlamına gelir. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diabetli hastaların %30-50'sinde, Tip2 diabetiklerin %5-15'inde diabetik nefropati gelişir(51).

Diabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriolde 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 pyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

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

**Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi:**Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: GRF>135ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ile GFR %20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir.

Böbreklerin (böbrekler %20 oranında büyür) hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda (BM) hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri evrelere geçmeden geriler(15,16,52).

**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 ekskresyonu (UAE) 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(52).

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

Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0.8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir(52,53).

**Evre 4: Klinik (Aşık) Diabetik Nefropati dönemi:** Klasik olarak persistan proteinüri (>0.5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1ml/dk'dır. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif ACE inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerullerde skleroz da izlenmeye başlanır(54).

**Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği:** Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (Mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman programına alınmalıdır(29).

### **Diabetik Nefropatili Hastanın Klinik Değerlendirmesi**

Arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diabetik nefropati olarak değerlendirilir(55).

Mikroalbuminüri: Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1.5-20 µg/dk (ortalama 6.5 µg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarını artırır. Gün boyunca ortaya çıkan protein miktarı geceki idrardan %25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenlerle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar(56). İdrarla albumin atılımı ile ilgili kavramlar tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: İdrarla albümin atılımındaki değişiklikler:**

	<b>24 saatlik örnek</b>	<b>Kısa süreli örnek</b>	<b>Spot örnek</b>
<b>Normal</b>	<30mg	<20µg/dk	<30µg/mg kreatinin
<b>Mikroalbüminüri</b>	30-300 mg	20-200 µg/dk	30-300 µg/mg kreatinin
<b>Klinik albüminüri</b>	>300 mg	>200 µg/dk	>300 µg/mg kreatinin

Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbüminürinin araştırılması, diabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır. Albüminüri ile böbrek fonksiyonlarının kaybı arasındaki ilişki tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 11: Diyabetik nefropatide albüminüri ve GFR’de azalma hızı:**

	<b>GFR’de azalma hızı (ml/dk-yıllık)</b>	
	<b>Tip 1 Diabet</b>	<b>Tip 2 Diabet</b>
<b>Normoalbüminüri</b>	1.2-3.6	0.96
<b>Mikroalbüminüri</b>	1.2-3.6	2.4
<b>Aşık nefropati</b>	9.6-12	5.4-7.2

### **Mikroalbüminürinin değerlendirilmesi**

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

Hastalara doktor tarafından hipertansiyon ile böbrek arsındaki ilişkiyi vurgulamak ve ve glisemi kontrolünün önemini belirtmek gerekir.Hastaları kendi kendine tansiyonlarını

ölçmeye ve kan glukoz seviyelerine bakmaya teşvik etmek gerekir. Ayrıca üriner sistemle ilgili şikayetlerin bildirim 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 geciktirilmesi ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. DCCT, UKPDS, Stockholm Girişim Çalışması ve Kumamoto çalışmalarının sonuçları açısından ADA tarafından saptanmış “Diabetli Hastalarda Tedavi Standartları” çerçevesinde tüm diabetli hastalar için belirlenen glisemi kontrol önerilerine uyulması gerekir.

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 önerilmz, çünkü diüretikler diabetli hastalarda lipid dengesini bozarlar ve insülin direnci oluştururlar. Diabetik hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaç grubudur. Bu ilaçların diabetik nefropatiyi durdurduğu, yavaşlattığı ve mikroalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir(57). Mikroalbuminüriyi azalttıkları ve böbreği korudukları için normotansif diabetik nefropatilerde de kan basıncı takibi ile verilebilirler. Ancak tip IV renal tübüler asidozda, bilateral renal arter darlığında, son dönem yetersizliğinde ve hiperpotasemi yaratan durumlarda kullanılması sakıncalıdır. ACE inhibitörleri başladıktan bir hafta sonra kan kreatinin ve potasyum değerlerinin görülmesi gerekmektedir.

Diabetik hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, ATII antagonistleri, alfa blokerler ve beta blokerler de kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diabetli hastalarda proteinüriyi azalttığı 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 0.8gr/kg/gündür. Hipertansif veya ödemli nefropatili hastalarda diyetdeki sodyumun kısıtlanması gerekir. Sodyum alımı günde 2 gr'ı geçmemelidir.

## **DIABETİK NÖROPATİ**

Diabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Cinsiyet farkı göstermez. NIDDM'de en sık görülen nöropati periferik simetrik sensöryel polinöropati'dir (özellikle alt ekstremiteleri etkiler). En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Çoğu

zaman aşıl refleksi baştan itibaren alınmaz, vibrasyon duyusu da erkenden kaybolabilir(19,58).

Diabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik ve vasküler faktörler yer alır. Hiperglisemi sonucu sorbitol yolu daha fazla işleyip hücre içinde sorbitol birikir. Bu sorbitol gibi polyol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına neden olur. Membran Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 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 nervorum çeperlerinde non-enzimatik glikozilasyon da nöropati patogeneğinde rol oynar.

#### **Nöropatilerin Klinik Sınıflandırması:**

- Somatik nöropati
- Radikulopati (sensoryel sinir köklerini tutar)
- Periferik polinöropati (periferik sinirleri tutar)
- Mononöropati simpleks (kraniyal ve spinal sinirleri tutar)
- Proksimal nöropati (amyotrofi)
- Otonom nöropati
- Gastrointestinal nöropati: Gastroparezi, noktürnal diyare, konstipasyon, disfaji, reflü, safra kesesi atonisi.
- Kardiyovasküler nöropati: Ortostatik hipertansiyon 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, inkontinans.
- Südomotor bozukluk: Anhidrozis, poikilotermi, sıcak entoleransı, terleme kusurları, postprandiyal hiperhidrozis
- Pupilla kuruluğu: Lakrimal salgı kusuru
- Termoregülatuar sistem nöropati
- Hipoglisemiyi fark edememe
- Respiratuar sistem nöropatileri

### **Tam 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 tedavi edilmeye başlanır. Fayda görülmediği takdirde trisiklik ilaçlar ve mianserin denir. 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 için antikolinergik ilaçlar önerilir. Gastrointestinal semptomlar içinse metoklopramid, domperidon, clonidine, fenitoin, somatostatin analogları ve eritromisin önerilir(41).

Glisemik kontrolle elektrofizyolojik bulgular geri dönebilir. Hipoglisemiye gösteren semptomların kaybı söz konusu olduğunda, glisemik kontrol çok sıkı yapılmamalıdır.

## **DIABETİK RETİNOPATİ**

Diabetik retinopati gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindedir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiji oluşturur. Diabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diabetik retinopatide kapiller permeabilite 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 katakakt ve okuler kas felcine (3.,4.,6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir(16,59).

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(42,52).

Diabetik hastalarda önce retinopati, rkasından nefropati gelişir. Diabetik bir hastada retinopati olmaksızın nefropati tespit edilirse, nefropati için diabet dışında bir sebep aramalıyız.

Diabetik olmayan kişilerde glikoz normal yolla metabolize olarak laktat ve piruvata dönüşür. Diabetik kişilerde ise hiperglisemi halinde aldoz redüktaz enzim aktivitesi artar ve glikoz sorbitole okside olur. Sorbitol de daha sonra fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol ve daha az oranda da fruktoz birikir. Bu olayın yanı sıra hücre içi miyoinositol eksikliği ve Na-K ATPaz aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini artırır.

Sonuç olarak diabetli kişide hücre içi sorbitol birikir, bunun sonucu olarak hücre içi miyoinositol azalır. Miyoinositol azaldığı için de Na-K ATPaz azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir(60,61,62).

İleri sürülen diğer bir teoride de diabetiklerde proteinlerin non-enzimatik yollara glikozile olduğu göz önüne alınmaktadır. Bu glikozile proteinler doku ve damar duvarlarında birikirler ve geri dönüşümsüz glikozillenme son ürünlerini oluştururlar. Bunlar dadiğer yapı proteinleriyle etkileşerek enzimatik aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar(61).

Diabetik retinopatideki temel patoloji mikrokülzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir(60,63).

#### **Diabetik retinopatinin tedavisi:**

Öncelikle iyi bir kan 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.

### **TİP 2 DİABETİN MEDİKAL TEDAVİSİ**

Diabetes Mellitus tedavisinde şunlar amaçlanır: Hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme ve gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır(15,16).

**Tedavinin amacına ulaşabilmesi için bazı ilkeler vardır:** Bunlar hastanın eğitimi, diyet, egzersiz ve fizik aktivitesinin artırılması, oral antidiabetik ilaçlar (sülfanilüreler, biguanid, alfa glikozidaz inhibitörleri) ve insülin ile tedavi uygulanmasıdır. Gereğinde tedavinin diğer yöntemlerle (immunosupresyon, transplantasyon, GLP-1, lipoliz inhibitörleri “acipimox”, yağ asidi oksidasyonu engelleyicileri, glukagon etkisini engelleyenler, ciglitazone analogları, çevresel glikoz metabolizmasının artırılması “methyl palmoxirale) desteklenmesi.

Hastanın eğitiminde hastaya diabetin tanımı, etyopatogenezi hakkında genel bilgiler verildikten sonra tedavide kullanacağı ajanlar olan diyet, egzersiz, insülin, oral antidiyabetikler tanıtılmalıdır. Diabetin genel seyri içinde ve tedavi sırasında rastlayacağı olaylar (hipoglisemi, hiperglisemi), bunların nedenleri, sonuçları, nasıl başa çıkılacağı anlatılmalıdır. Diabetin erken ve geç komplikasyonları, tedavi ve sonuçlarıyla ilgili bilgiler, kan glikozu ile idrarda glikoz ve keton ölçümü ve yorumlanmasıyla ilgili bilgiler verilmelidir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve eğer bunlar oluşmuş ise takibi öğretilmeli ve kişisel bakım (deri, diş ve ayak bakımı, sigara, alkol ve diğer kullanılan ilaçlar hakkında bilgi verilmesi) eğitimi verilmelidir(15).

**Diabetik hastalardaki diyet tedavisi ile şunlar amaçlanır:** Normoglisemi ve optimal kan lipiddeğerlerinin elde edilmesi, çocuk ve ergenlerde normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi ve yetişkinlerin ideal kiloya erişip korunması, gebelik durumunda, anne ve fetus için yeterli beslenmenin sağlanması, insülin kullanan hastalarda glisemi düzeylerindeki dalgalanmaları önlemek için ara öğün ve kahvaltılarının ayarlanması, kişiye ve yaşam biçimine göre diyet ayarlanması, obez tip 2 diabetli hastalarda (%80'i obezdir) enerji alımının kısıtlanması, aktivitenin artırılarak, obezitenin düzeltilmesi ve insülin direncinin azaltılmasıdır.

Hastaların diyetlerini diabetle uğraşan bir diyetisyenin düzenlemesi gerekmektedir.

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

**Diabetes tedavisinde karbonhidratlar**

Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düflük yağlı süt gibi karbonhidratlı'lı besinleri içermelidir.

Diabetes tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130 g'ın altında tutan düşük karbonhidrat'lı diyetler önerilmez.

Karbonhidrat sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile karbonhidrat alımının izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır.

Sadece total karbonhidrat alımı dikkate alındığında glisemik indeks ve glisemik yükün kullanılması ek fayda ek fayda sağlayabilir.

Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılabilir, Eğer öğün planına bir yer değiştirme olmadan ilave edilirse insülin veya oral antidiyabetik dozu ayarlanmalıdır. Aşırı enerji alımından sakınılması gerektiği de unutulmamalıdır. Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan daha fazla miktarlarda posa tüketimi önermek gerekmez.

### **Diyabet tedavisinde yağ ve kolesterol**

Doymuş yağ alımı toplam kalorinin %7'sinden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.

Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır.

Haftada 2 veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmelidir.

### **Diyabet tedavisinde protein**

Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin proteinlerden karşılanması önerilmektedir.

Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.

Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindirimi KG konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle proteinler akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Bu tip diyetler kısa dönemde ağırlık kaybı sağlayabilir ve glisemiye iyileştirebilir.

### **Diyabet tedavisinde alkol**

Eğer diyabetli bir yetifkin alkol kullanmayı tercih ediyor ise, önerilen günlük alım miktarı kadınlar için günde 1 içki veya daha azı, erkekler için günde 2 içki ve daha azıdır.

İnsülin veya insülin sekretogoglarını kullanan bireylerde, noktürnal hipoglisemi riskinin azalması için alkol, besinler ile birlikte alınmalıdır.

Diyabetli bireylerde ılımlı alkol tüketiminin glukoz ve insülin konsantrasyonları üzerine tek başına etkisi yoktur. Ancak karbonhidrat içeren alkollü içkiler kan glukozu düzeylerini yükseltebilir.

Tip 2 diabetik hastalarda egzersiz, karaciğer glikoz salınımını biraz azaltıp, glikozun kullanımını da artırdığı için kan şekerini düşürür. Egzersizin glisemik regülasyon dışında başka mekanizmalar yoluyla sağladığı antiaterosklerotik yaraları fibrinolitik aktivite artması, TG'nin düşmesi, HDL'nin yükselmesi, kan basıncının düşmesi ve kilo katbının sağlanması şeklinde sıralanabilir. Fizyolojik etki beklenen egzersiz, en az haftada 3 defa 30 dakika kadar olmalıdır. Egzersizin plato safhasında maksimal kalp hızının %70'ine (Maksimal kalp hızı = 220-yaş) ulaşılmalı ve bu düzeyde devam edilmelidir. Aerobik ve izotonik egzersiz (bisiklete binme, yüzme vs) tavsiye edilir. Egzersiz yapacak kişinin diabetik proliferatif retinopatisi olmadığı belirlenmelidir. Kalp, akciğer ve damar sistemleri tetkik edilmelidir. İnsülin kullanıyorsa, insülin aktif ekstremitelere yapılmamalı, insülinin zirve etkisi altında iken spor yapmamalıdır. Egzersizden saatler sonra oluşabilecek hipoglisemiye karşı da uyarılmalıdır(64,65,66).

## ORAL ANTİDİABETİK İLAÇLARLA TEDAVİ

Oral antidiabetikler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

- 1) İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretogoglar): Sülfanilüreler (SU) ve benzoik asit türevleri
- 2) İnsüline duyarlılığı arttıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler):

Biguanidler (BG) ve Thiazolidinedion türevleri

- 3) Glikozun emilimini yavaşlatan ilaçlar: Alfa glikozidaz inhibitörleri (AGI)
- 4) Tip 2 diabet tedavisinde kullanılmaya aday diğer ajanlar.

Tip 2 diabetli hasta obez ise, periferik insülin direncini kırmak için öncelikle biguanid grubu bir ilaç düşünülmelidir. Glikoz emilimini azaltan ve iştah kesici etkisi de olan Acarbose yanına ilave edilebilir. Zayıf tip 2 diabetli hastada ise insülin eksikliği ön planda düşünülerek, insülin sekresyonunu artırma özelliği ön planda olan sülfanilüreler tercih edilirler. Acarbose yine ilave edilebilir. Oral antidiabetiğe primer veya sekonder yanıtızsızlığı olan kişiye insülin başlanabilir. Bunun yanında sülfanilüre veya acarbose ek olarak verilebilir. Sonuçta tedavi rejimi hastaya göre düzenlenir.

### SÜLFANİLÜRELER

Sülfanilürelerin asıl etki mekanizması insülin salınımını arttırmak yolu ile olur. Ayrıca hepatic glikoz üretimini azaltırlar ve periferik glikoz kullanımını da arttırlar.

1. Kuşak Sülfanilüreler: Tolbutamid, klorpropamid, tolazamide ve asetohexamide
2. Kuşak Sülfanilüreler: Glibenklamid, glipizide, glibornuride, gliklazid, glikidon ve glimepirid

Pankreasın beta hücre plazma membranında sülfanilüre reseptörleri vardır. Bu reseptörler ATP duyarlı potasyum çıkışı azalır ve membran depolarize olur. Bu depolarizasyonun sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve beta hücresi içine kalsiyum girer. Sitolde kalsiyum artışı sonucunda insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanması oluşur. İnsülin salgılatmak için glikoz ve aminoasitler de, sülfanilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar(67). Sülfanilüreler yalnızca 1. faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glikoz gibi insülin sentezini uyararak 2. faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımını sağlamak gibi bir etkileri yoktur.

Bütün sülfanilürelerin etki mekanizmaları aynıdır. Ancak ikinci kuşak olanlarda intrinsik aktivite daha fazladır. İntrinsik antidiabetik aktivite o ilacın 1 mg'nın invitro olarak gösterdiği aktivitedir. Bu 2. kuşak sülfanilürelerden glyburid ve glipizide en fazladır. Bir ilacı düşük miktarda kullanmanın faydası o ilacın yan etkisinin bu dozlarda daha az olmasıdır(15).

Bütün sülfanilüreler karaciğerde metabolize edilir. Birinci kuşak sülfanilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kuşak sülfanilürelerin metabolitleri böbrek ve feçesle atılır.

**Sülfanilüre seçiminde şu özellikleri önemlidir:**

- İntrinsik antidiabetik aktivite
- Etkinin başlama hızı
- Etki süresi
- Metabolizma ve atılım şekli
- Yararlı etkileri ve yan etkileri(67,68,69).

**Sülfanilüre kullanımının kontrendikasyonları şunlardır(70):**

- Tip 1 diabet veya endojen insülin noksanlığı şüphesi
- İlaça karşı primer veya sekonder yanıtızsızlık
- Pankreasın tamamen tahrip olduğu haller, pankreatektomi
- Gebelik ve laktasyon
- Büyük cerrahi girişim ve travma
- Şiddetli infeksiyon esnasında metabolik dekompanseasyon gelişmesi
- Akut ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma
- Sülfanilürele aşırı duyarlılık
- Şiddetli hipoglisemi gelişmeye meyilli hastalar (65 yaş üzeri olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastası olanlar, kalp yetersizliği olanlar, sülfanilürenin etkisini arttıran veya bizzat kendisi hipoglisemi yapan başka ilaçları kullanan kişiler)

**Sülfanilürelerin yan etkileri şunlardır(71):**

- Hipoglisemi
- Gastrointestinal sistem etkileri: İsteksizlik, bulantı,kusma,tıkanma ödemi.
- Hematolojik sistem etkileri: Agranulositoz, pansitopeni ve hemolitik anemi
- Deri lezyonları: Morbiliform, makülopapüler veya ürtiker tarzında raşlar, eritemle karakterize döküntüler veya kaşıntı, likenoid erupsiyonlar, fotosensitivite, eritema multiforme ve ekfoliyatif dermatit.
- Diğer: Uygunsuz ADH sekresyonuna bağlı hiponatremi ve iyodun tiroid hücresine girişini inhibe etmek suretiyle zayıf antitiroid aktivite ve guatr gelişmesi.

### **Sülfonilürelere sekonder yanıtızsızlık geliştiğinde:**

- Diyet yeniden düzenlenir.
- Egzersiz önerilir.
- Hastanın ideal kilosuna gelmesi sağlanır.
- Başka bir sülfanilüreye geçilir.
- Alfa glukozidaz inhibitörü eklenebilir.
- İnsülin tedavisine geçilir.
- İnsülin ve sülfanilürelere birlikte verilebilir.

### **BİGUANİDLER**

Oral antidiabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidlerdir. Bu gruptan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin esas olarak ince barsaktan emilir. Biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Alımından 1-2 saat sonra plazmada pik yapar. Yarı ömrü 1.5-5 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve barsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon yolu ile %90 oranında elimine edilir.

Biguanidler özellikle insülin direnci bulunan, obez tip 2'lerde tercih edilmelidirler. Metformin esas olarak tip 2 diabetle artmış olan karaciğer glikoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glikoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Metformin obez ve obez olmayan tip 2 diabet vakalarında, özellikle tip 2 diabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi bulunan hastalarda serum lipid profiline olumlu etkilere sahiptir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini yükselttiği gösterilmiştir.

Metformin günde 3-4 kez 500mg veya 2-3 kez 850mg alınabilir. Günlük maksimal doz 3000mg'dır. Yemekle birlikte alınmalıdır.

Metforminin yan etkileri ensık gastrointestinal intolerans olarak karşımıza çıkar. Diyare, bulantı, iştahsızlık ve karın şişliği, ağızda metalik tat olabilir. Çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir. Nadir vakalarda vitamin B12 ve folik asit emilim bozukluğuna bağılı megaloblastik anemi, vaskülit ve pnömonit yapabilir. Laktik asidoz metformin ve diğer biguanidlerin görülen en ciddi yan etkisidir.

Plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1.4, erkeklerde 1.5mg/dl'yi aştığı durumlarda, santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim olduğu kardiyak ve solunum

yetersizliklerinde, daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku perfüzyonunun azalmasına yol açması muhtemel ağır infeksiyonlarda, fonksiyon testlerini bozan alkolik karaciğer hastalığı dahil karaciğer hastalıklarında, alkolizm vakalarında ve intravenöz radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda metformin kontrendikedir(72). Biguanidlerin yaşlı hastalarda (>70 yaş) tercihen kullanılmaması önerilmektedir.

### **ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ**

Alfa glukozidaz inhibitörleri ince barsaktaki alfa glukozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür(15).

Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse sülfanilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100mg'dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir.

Bu ilacın alınmasında en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir.

### **İNSÜLİN TEDAVİSİ**

#### **İnsülin Endikasyonları**

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olgular
- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
- Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

#### **Tip 2 Diabette İnsülin Tedavisi Endikasyonları**

- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Aşırı hiperglisemik semptomlar
- Akut MI
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar veya ketotik koma (DKA, HHD)

## Glikozile Hemoglobin ve HbA1c

Glikozile hemoglobin, glycosylated hemoglobin, HbA1c veya HbA1 terimlerinin hepsi de " nonenzimatik" olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlamak üzere kullanılmıştır.

Kırmızı kan hücresi ile temas halinde bulunan dolaşımdaki glikoz konsantrasyonunun miktarı, glikozillenmiş hemoglobin miktarını etkilemektedir. Bu nedenle diyabette görülen hiperglisemi,diyabet hastalarındaki glikozillenmiş hemoglobin oranında artışa neden olmaktadır.

Günümüzde, diabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Tedavi hedefi olarak ADA, HbA1c konsantrasyonunun < %7 tutulmasını, >%8 ısrar eden HbA1c konsantrasyonlarında, tedavi rejiminin gözden geçirilmesini önermektedir(1).

Tüm diyabet hastalarında düzenli HbA1c takibi yapılması gereklidir.

HbA1c'de her %1 değişim ortalama plazma glukozdeğeri olarak ~35 mg/dl karşılık gelmektedir. HbA1c test sonuçları ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki Tablo-12'de verilmiştir (2)

### TABLO-12

#### HbA1c İle Ortalama Plazma

#### Glukoz Değerleri Arasındaki İlişki

HbA1c(%)	5	6	7	8	9	10	11	12
Ortalama plazma glukoz(mg/dl)	100	135	170	205	240	275	310	345

## EVDE KAN ŞEKERİ TAKİBİ

Modern diabet tedavisi, eğitim, kan glukozunun hasta tarafından ölçülerek izlenmesi, komplikasyonlar açısından izleme ve erken tedavi ile hipertansiyon ve hiperlipidemiye yönelik saldırgan bir tedavi gibi bir bütün oluşturan bir paket halinde uygulanır (73). Tip 1 diabetli hastalarda DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), Tip 2 diabetli hastalarda UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışması özellikle mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi, geciktirilmesi veya hafif seyretmesinde sıkı glisemik kontrolün yararlı olduğunu gösteren kesin kanıtlar sağlamıştır (74,75,76).

Evde glisemi takibi doğru uygulandığında kişiye kendi kan şekerlerini ölçerken, kendi hastalığını tanıma ve yön vermek imkanı tanır.

Evde glisemi takibinin yararları;

1. Daha iyi glisemik kontrol sağlanmasını yardım eder.
2. Hipoglisemilerin erken tanı ve önlenmesine yardım eder.
3. İnsülin ve oral antidiabetiklerin doz ayarını kolaylaştırır.
4. Daha serbest ve güvenli bir hayat sağlar. Tatil, spor aktivitelerinin daha rahat yapılmasını ve daha serbest diyet sağlar.
5. Ketoasidoz gelişme sıklığı azalır.
6. Uzun vadede kronik komplikasyonlar azalır, yaşam kalitesi artar, dolayısıyla hastaneye yatış nedenleri azalır.
7. Hastanın eğitimine yardımcı olur (77,78,79).

Evde kan şekeri ölçüm sıklığı diabetin tipine, glisemik kontrol derecesine, kullanılan ilaca, komplikasyonların varlığına, ek hastalık olup olmasına ve hastanın kültürel ve ekonomik durumuna göre değişir.

Tedavinin yeni başladığı veya değiştirildiği dönemlerde, glisemik kontrolün iyi olmadığı dönemlerde, gebe diabetlilerde, ek hastalık varlığında, kan şekeri ölçümleri sık yapılmalıdır.

Diyet veya oral antidiabetik kullanan tip 2 diabetli hasta iyi kontrollü ise, haftada 1-2 gün açlıklarda ve gece yatmadan önce kan şekeri ölçümü yeterlidir.

Diyet veya oral antidiabetik kullanan tip 2 diabetli hasta kötü kontrollü ise, kontrol sağlanana kadar hergün açlıklarda, ana öğünlerden iki saat sonra, gece yatmadan önce, haftada 1-2 gün gece kan şekeri bakılmalıdır.

Tip 1 diyabette evde kendi kendine kan şekeri ölçümü, tedavinin bütünleyici bir parçası olarak uygulanmalıdır.İnsülin kullanan diyabetlilerde evde kan şekeri ölçümü tedavinin bir parçasıdır. Çoklu doz insülin tedavisinde günde 3-4 kez evde kan şekeri ölçümü yapılmalıdır.

Tokluk glisemi hedeflerine ulaşmak için evde kan şekeri takibi'nden yararlanılabilir.

Hastaya evde kan şekeri takibi eğitimi verilmeli ve kan şekeri takibi tekniği ve ölçüm sonuçlarını tedaviye yansıtılme kabiliyeti rutin olarak gözden geçirilmelidir.

## **MATERYAL ve METOD**

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet Polikliniğine, Ocak 2007 – Haziran 2007 tarihleri arasında başvuran ADA kriterleri 2002'ye göre Tip 2 diabet tanısı konulan 48 kadın, 46 erkek, toplam 94 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya sadece oral antidiyabetik kullanan hastalar dahil edildi.

İnsülin kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Her bir hastanın yaşı, diabet süresi, glukoz ölçüm sıklığı ve HbA1c değerleri kaydedildi.

Hastaların kan şekeri ölçme sıklığı (günlük, haftalık, aylık ölçüm yapanlar ve hiç ölçüm yapmayanlar); kadın erkek hastalar arasında kan şekeri ölçme sıklığı;diabet tanı yılına göre kan şekeri ölçme sıklığı ve yine diabet tanı yılına göre HbA1c seviyeleri karşılaştırıldı.

HbA1c, EDTA'lı kanda çalışıldı. 1cc hemoliz yapıcı reaktifle, 10 µl kan muamele edildikten sonra Boehringer Mannheim kiti ile Hitachi 912 oto analizatöründe turbometrik yöntemle ölçüldü.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

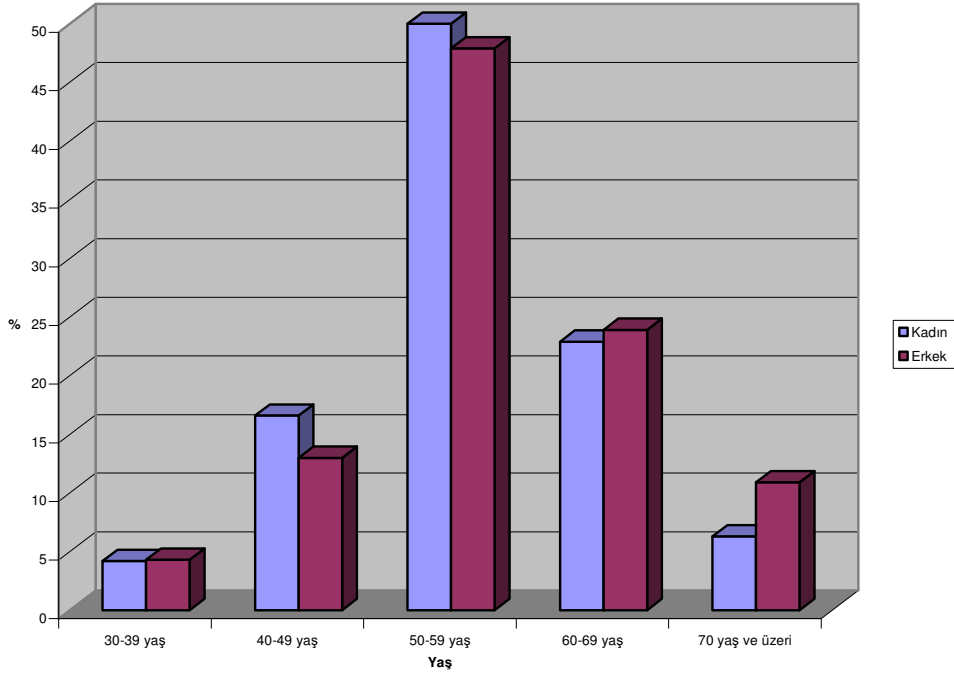
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Tip II diabetes mellituslu 94 olgu çalışmaya alındı.94 olgunun 46 sı Erkek ( % 48), 48 i (% 52) kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması  $56,06 \pm 0,98$  iken; erkeklerin yaş ortalaması  $56,69 \pm 1,4$ , kadınların yaş ortalaması  $55,45 \pm 1,31$ . Tüm olguların tanı yılı  $6,51 \pm 0,52$  iken; erkeklerin  $6,06 \pm 0,71$ , kadınların  $6,94 \pm 0,76$  . Tüm olguların HbA1c ortalaması  $7,09 \pm 0,19$  iken; kadınların  $7,31 \pm 0,27$ , erkeklerin  $6,91 \pm 0,28$  idi.

Tablo 13:Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı:							
		Kadın		Erkek		Toplam	
		N	%	N	%	n	%
	<b>30-39 yaş</b>	2	4,2	2	4,3	4	4,2
	<b>40-49 yaş</b>	8	16,6	6	13	14	14,9
	<b>50-59 yaş</b>	24	50	22	47,9	46	48,9
	<b>60-69 yaş</b>	11	22,9	11	23,9	22	23,5
	<b>70 yaş ve üzeri</b>	3	6,3	5	10,9	8	8,5
	<b>Toplam</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

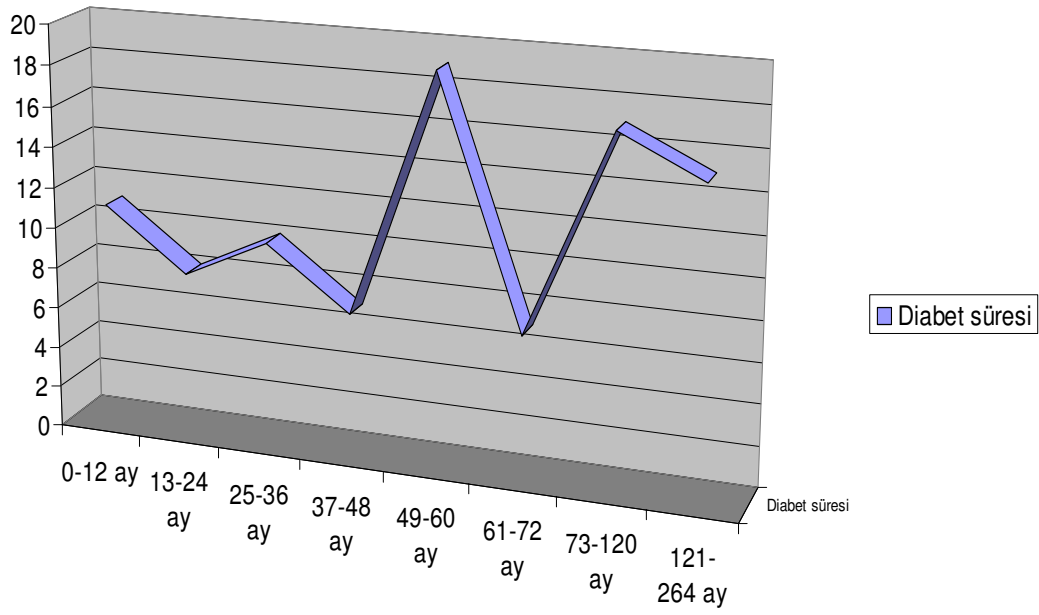
Olguların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 1: Olguların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı

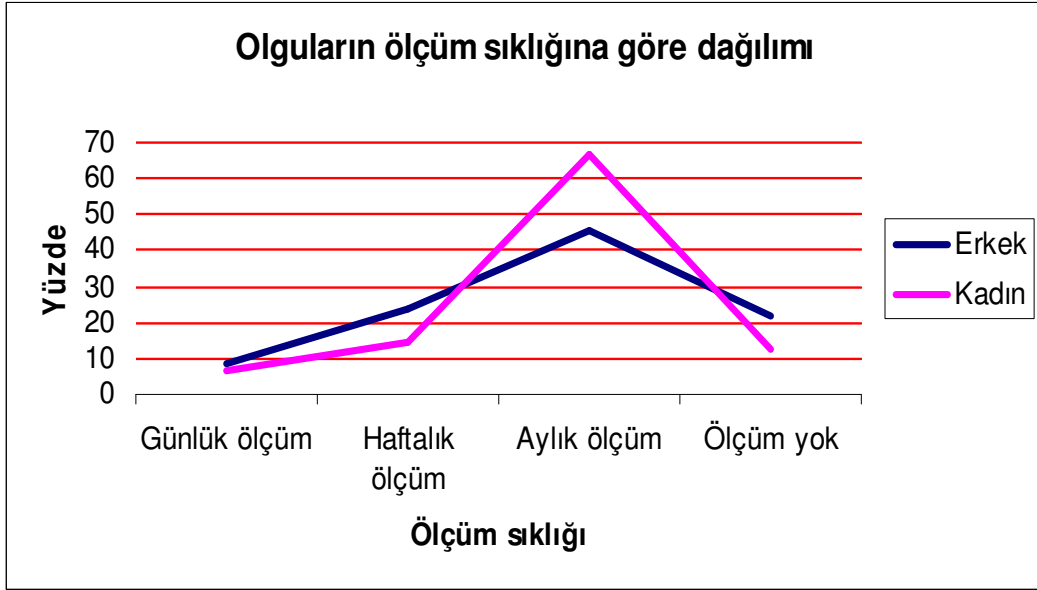
Tablo 14:Olguların diabet süresine göre dağılımı			
Diabet süresi	N	%	
0-12 ay	11	11,8	
13-24 ay	8	8,5	
25-36 ay	10	10,7	
37-48 ay	7	7,4	
49-60 ay	19	20,2	
61-72 ay	7	7,4	
73-120 ay	17	18	
121-264 ay	15	16	
<b>Toplam</b>	<b>94</b>	<b>100</b>	

Şekil 2: Olguların diabet süresine göre dağılımı



**Tablo 15: Olguların ölçüm sıklığına göre dağılımı**

	Erkek		Kadın	
	n	%	n	%
<b>Günlük ölçüm</b>	4	8,6	3	6,3
<b>Haftalık ölçüm</b>	11	23,9	7	14,6
<b>Aylık ölçüm</b>	21	45,7	32	66,6
<b>Ölçüm yok</b>	10	21,8	6	12,5
<b>Toplam</b>	46	100	48	100



**Şekil 3: Olguların ölçüm sıklığına göre dağılımı**

Günlük, haftalık, aylık ölçüm kan şekeri ölçümü yapanlar ve hiç ölçüm yapmayanlar arasındaki HbA1c oranları, kadın/erkek kan şekeri ölçme sıklığı, tanı yılına göre kan şekeri ölçme sıklığı ve tanı yılına göre HbA1c oranları karşılaştırıldı.

(Tablo 13-22, şekil 1-7).

**Tablo 16: Tüm Olgulara Ait Tanımlayıcı İstatistikler**

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Günlük Ölçüm	94	5	7,4	5,77143	0,875051019
Haftalık Ölçüm	94	5	6	5,71429	0,487950036
Aylık ölçüm	94	9	13	9,85714	1,573591585
Ölçüm Yok	94	10	13	11,1429	1,345185418
5 yıl üstü	94	5	13	7,18462	1,773123688
5 yıl altı	94	5	13	7,03636	1,971685088
HbA1c Fark	94	5	13	3,27273	1,556997888
Erkek	94	5	13	6,86957	1,892778037
Kadın	94	5	13	7,31667	1,867907389

p<0.5 anlamlı. p<0.01 ileri düzeyde anlamlı.

**Tablo 17: Günlük ve haftalık ölçüm yapanların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması**

Ortalama	5,277777778
Standart Hata	0,108632485
Ortanca	5
Kip	5
Standart Sapma	0,460888599
Örnek Varyans	0,212418301
Basıklık	-0,941538462
Çarpıklık	1,084860856
Aralık	1
En Büyük	5
En Küçük	6
Toplam	95
Say	18
p	0,002763645

Günlük ölçüm yapanların HbA1c değerleri haftalık ölçüm yapanlara göre düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

**Tablo 18: Günlük ve aylık ölçüm yapanların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması**

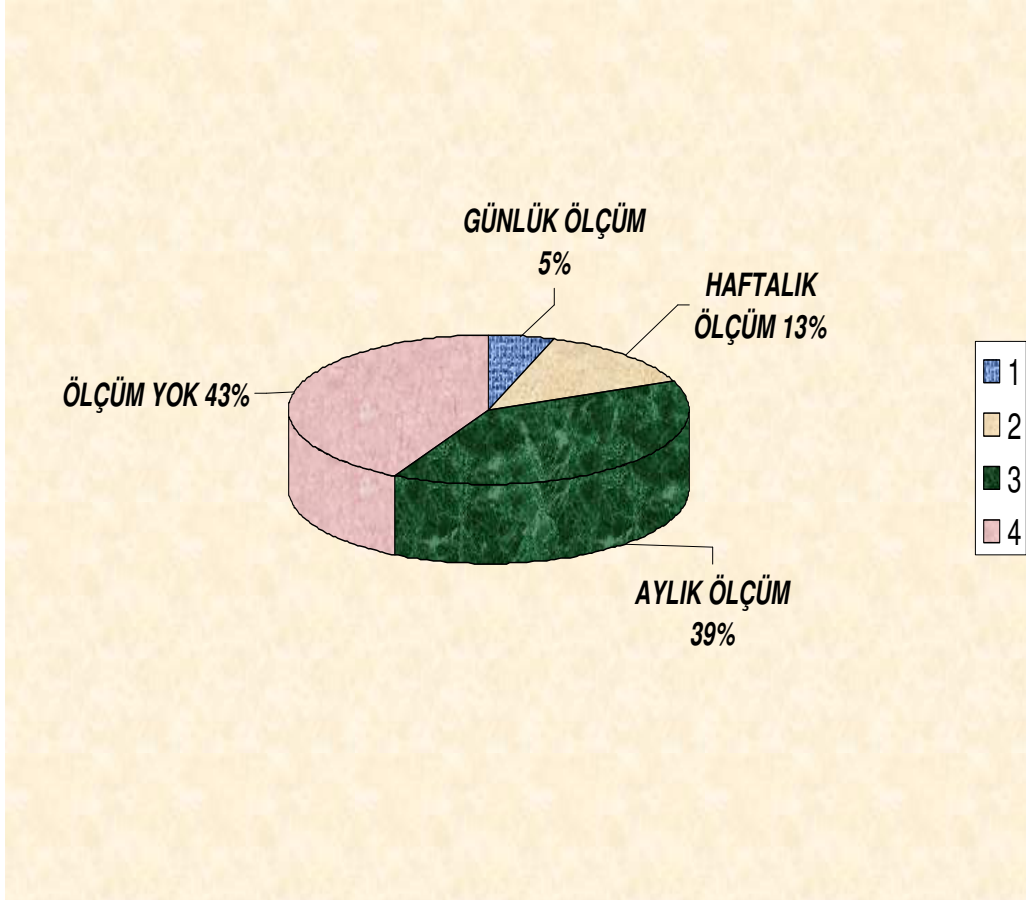
Ortalama	5,5
Standart Hata	0,223606798
Ortanca	5,5
Kip	5
Standart Sapma	0,547722558
Örnek Varyans	0,3
Basıklık	-3,333333333
Çarpıklık	-6,66134E-17
Aralık	1
En Büyük	5
En Küçük	6
Toplam	33
Say	6
p	0,002945345

Günlük kan şekeri ölçümü yapanların HbA1c değerleri, aylık ölçüm yapanlara göre düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

**Tablo 19: Günlük lm yapanlarla hiç ölüm yapmayanların HbA1c değerlerinin karşılaştırılması**

Ortalama	5,771428571
Standart Hata	0,330738197
Ortanca	6
Kip	5
Standart Sapma	0,875051019
rnek Varyans	0,765714286
Basıklık	1,051013589
Çarpıklık	1,037039746
Say	7
p	0,004320889

Günlük lm yapanların HbA1c değerleri, hiç ölüm yapmayanlara göre düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).



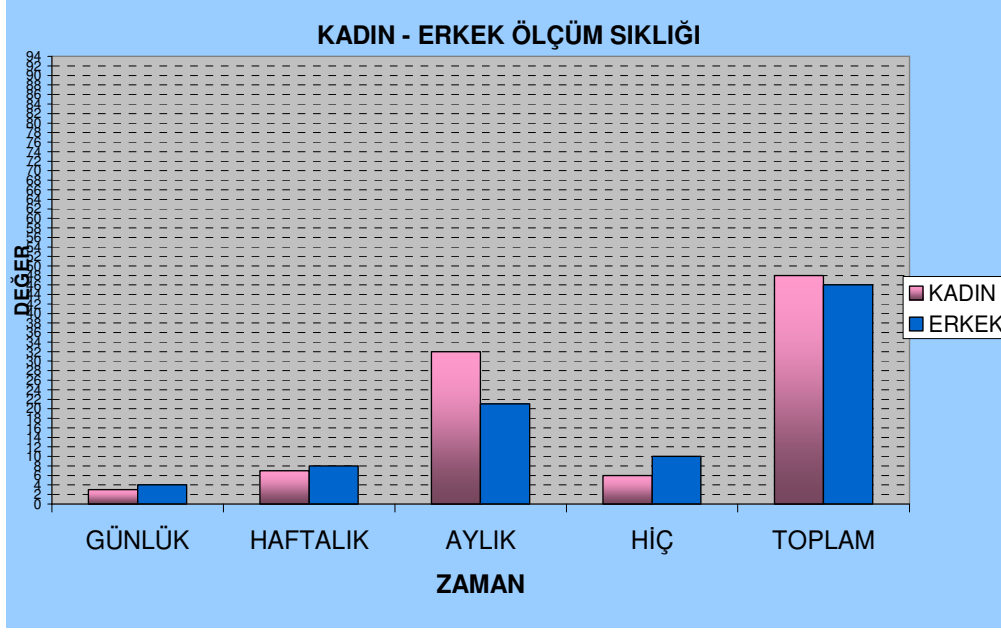
**Şekil 4: Ölçüm sıklığına göre HbA1c yükseklik yüzdeleri**

Günlük ölçüm yapanların %5'inin, haftalık ölçüm yapanların %13'ünün, aylık ölçüm yapanların %39'unun HbA1c değerleri yüksek bulunmuştur. Hiç ölçüm yapmayanların ise %43'ünde HbA1c değerleri yüksek bulunmuştur.

**Tablo 20: Kadın-Erkek arası ölçüm sıklığı karşılaştırılması**

Ortalama	2,564102564
Standart Hata	0,207142606
Ortanca	3
Kip	1
Standart Sapma	1,293605158
Örnek Varyans	1,673414305
Basıklık	-1,024796102
Çarpıklık	0,274032592
Say	39
p	0,002613353

Kadınların daha sık kan şekeri takibi yaptıkları bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

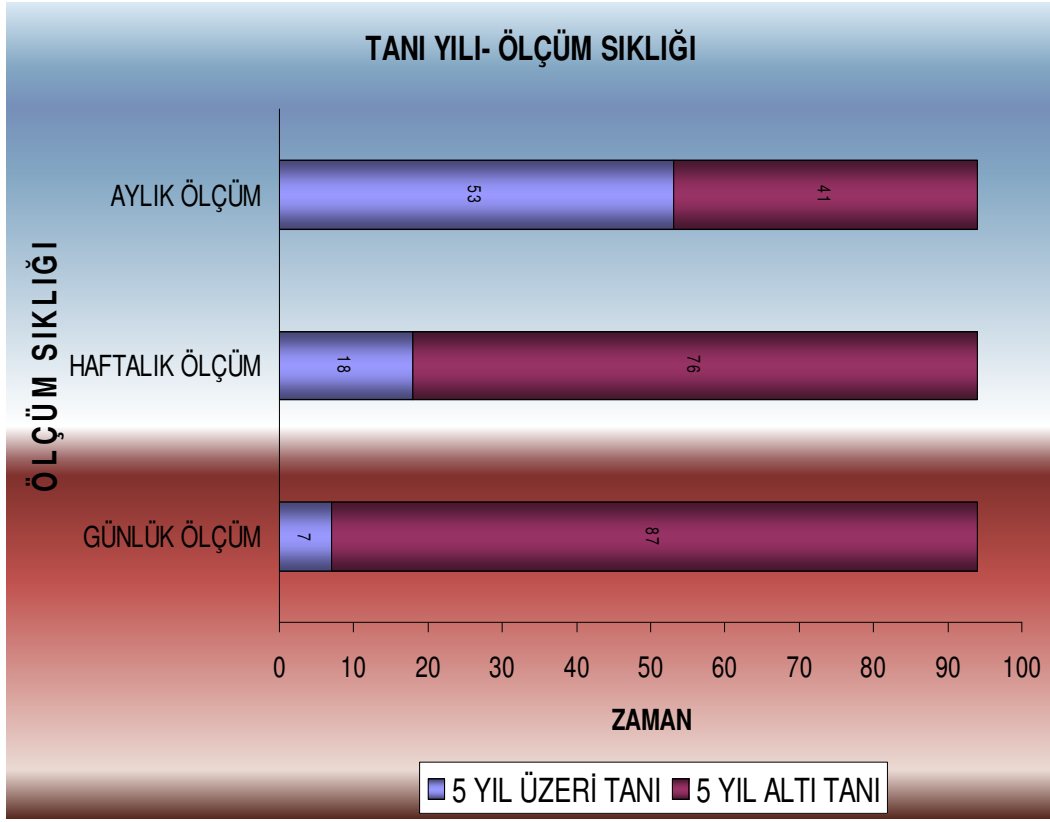


**Şekil 5: Kadın-Erkek kan şekeri ölçüm sıklığı**

**Tablo 21: Tanı yılına göre ölçüm sıklığının karşılaştırılması**

Ortalama	7,036363636
Standart Hata	0,265861963
Ortanca	7
Kip	7
Standart Sapma	1,971685088
Örnek Varyans	3,887542088
Basıklık	1,608884507
Çarpıklık	1,301452292
Say	55
Güvenirlilik Düzeyi(95,0%)	0,003347637

Diabet tanı süresi 5 yıldan az olanların, tanı yılı 5 yıldan fazla olanlara göre daha sık ölçüm yaptıkları bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).



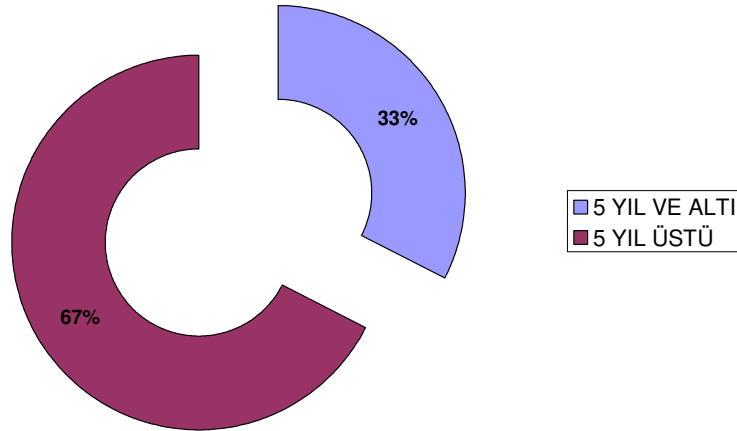
Şekil 6: Tanı yılına göre kan şekeri ölçüm sıklığı

**Tablo 22: Tanı yılına göre HbA1c karşılaştırılması**

Ortalama	3,272727273
Standart Hata	0,209945552
Ortanca	3
Kip	5
Standart Sapma	1,556997888
Örnek Varyans	2,424242424
Basıklık	-1,464105588
Çarpıklık	-0,230244735
Say	55
p	0,002643558

Diabet tanı süresi 5 yıldan az olanların HbA1c değerleri, tanı yılı 5 yıldan fazla olanlara göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

**5 YIL ALTI VE 5 YIL ÜSTÜ HbA1c**



**Şekil 7: Tanı yılına göre HbA1c değerleri**

## TARTIŞMA

HbA1c değeri ile kendi kendine ölçüm frekansı arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. İngiltere’de yapılan çalışmada Tip 2 DM olup insülinle tedavi edilen 290 hastada ilişki bulunmamıştır(80). Mizzuri’de yapılan çalışmada 61 Tip 2 diyabetik hastada kendi kendine ölçüm ortalama HbA1c değerlerinde değişikliğe sebep olmamıştır(81). Arizona’da oral antidiyabetiklerle tedavi edilen 115 hastanın glikoz kontrolü glukoz test stribi ölçüm sayısından bağımsız bulunmuştur(82). Fakat kendi kendine monitorizasyonun Tip 1 diyabetlilerde daha anlamlı olduğu ve kendi kendine ölçüm frekansında artışın HbA1c değerlerindeki azalmayla birlikte olduğunu gösteren çalışmalar vardır(80,83). Bizim çalışmamız kendi kendine kan şekeri ölçümünün HbA1c deki azalmayla birlikte olduğunu göstermektedir.

Kendi kendine kan şekeri ölçümü hasta ve doktor için diyet değişikliği yapmak, egzersizleri düzenlemek ya da tedaviyi değiştirmek açısından rehber niteliğinde olabilir. Diyabetin etkili tedavisinde sağlıkçıların hastanın ve ailenin yeterli uyumu önemlidir. NHANES III çalışmasında Tip 2 diyabetik hastaların analizinde HbA1c seviyesi yıllık doktor kontrolü sayısı ile ilişkili çıkmamıştır(84).

Birçok randomize kontrollü çalışma kendi kendine kan şekeri ölçümünü Tip 2 diyabetli hastalarda incelemiştir.(84,85,86). Kendi kendine ölçümle kontrol gruplarının karşılaştırılmasında HbA1c seviyelerinde %0.39 istatistiksel anlamlı azalma gösterilmiştir. İngiliz prospektif diyabet çalışmasında HbA1c seviyesindeki %0.39’luk azalma ile mikrovasküler komplikasyon riskinde %14 azalma beklenmektedir(85,87).

Kendi kendine ölçümle HbA1c düşüklüğü arasında ilişki bulan çalışmalarda diyabet tanı süresi ile başlangıç HbA1c seviyesi arasında da ilişki bulunmuştur(88,89). Davidson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HbA1c seviyesi kendi kendine ölçüm yapan grupta %0.2 azalmaya sebep olmuştur (90).

Bizim çalışmamızda 46 sı Erkek ( % 48), 48 i Kadın (% 52) olan 94 olgu değerlendirildi. Retrospektif olan bu çalışmada kadın hastalarda kendi kendine ölçüm sıklığı daha fazla bulundu (p<0.001). Tanı yılı 5 yıldan az olan hastalarda kendi kendine ölçüm sıklığı daha fazla bulundu (p<0.001). Bu bulgu literatürle de uyumludur (89).

Schwedes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 13 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Diyabet tanı süresi ile kendi kendine ölçüm sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Guerci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise retrospektif olarak 345 hasta değerlendirildi. Bu çalışmada da diyabet tanı süresi ile kendi kendine ölçüm sıklığı arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu çalışmalar randomize kontrollü çalışmalar düzenlemek açısından motive edici olabilir.

Ankete dayalı bu çalışmada etnik kökenlerine ya da eğitim seviyelerine bağlı olarak güvenilirlik azalmaktadır. Bunun yanı sıra sosyal statünün kötü glisemik kontrolle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (89,91). Bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuz heterojendi.

Bizim çalışmamızda günlük kendi kendine monitorizasyon ile HbA1c seviyesindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Amerikan diyabet birliğinin diyabetik hastalardaki önerdiği medikal bakım standartlarına göre haftada en az bir ölçüm tavsiye edilmektedir (92).

NHANES III çalışmasındaki hastaların en azından %44'ü en az günde bir kez kendi kendine ölçüm yapmakta idi.

Kendi kendine ölçümün glisemik kontrol üzerindeki pozitif etkisini gösteren çalışmalardan biri olan Kuzey Kaliforniya çalışması ve Davidson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların hayat kalitesini arttırdığı gözlenmiştir (93,94.)

Kendi kendine ölçüm üzerine yapılmış retrospektif Avrupa çalışmasının uzun dönem sonuçları Tip 2 diabetik hastalarda kendi kendine ölçümün diabet bağlantılı mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte ROSSO çalışmasındaki hasta grubunun sosyoekonomik ve eğitim seviyelerinin yüksek olması potansiyel bir ikilem idi (95). Bizim çalışmamızda ise hastaların sosyoekonomik ve kültürel seviyesi heterojen dağılmıştır.

Tip 2 diabetik hastalarda kendi kendine ölçümün glisemik kontrolü daha iyi sağladığını gösteren geniş prospektif çalışmaların yokluğu, belki de kendi kendine ölçümün eğitim programının bir parçası olması ile de açıklanabilir. Bizim düşüncemize göre kendi kendine ölçümün başarısı, hastanın özelliklerine göre değişir.

Meier JL ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada haftada ikiden fazla kendi kendine kan şekeri kontrolünün glisemik kontrolde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür (96).

Soumerai SB ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise haftada ikiden fazla kan şekeri kontrolünün HbA1c düzeyinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı görülmüştür (97). Bizim çalışmamızda da günlük kendi kendine kan şekeri kontrolü, haftalık ve aylık ölçümlere göre HbA1c düzeyinde istatistiksel anlamlı bir düşüşe neden olduğu görülmüştür.

OAD ile tedavi edilen hastalardaki kendi kendine kontrolün anlamlı HbA1c düşüklüğüne sebep olduğunu gösteren bir başka çalışmada ise hastalar, günde iki kez kendi kendine kontrol yapmışlardı (98).

Populasyon bazlı bir başka çalışmada ise günde bir ya da daha fazla ölçümün glisemik kontrol sağlamadığı gösterilmiştir (80,82).

ASIA çalışmasında kadın erkek arasında kan şekeri ölçme sıklığı açısından bir fark gösterilmemiştir.

ROSSO çalışmasında kadın erkek arasında kan şekeri ölçme sıklığı açısından fark bulunamamıştır.

Rachel DEER ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kendi kendine kan şekeri ölçme sıklığının erkek hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir(99). Bizim çalışmamızda ise kadın hastalarda kan şekeri ölçme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Kwan ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında tip 2 diabetli hastalarda kendi kendine kan şekeri ölçme sıklığının artmasının HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüğe sebep olduğu gösterilmiştir.

Sarel ve arkadaşlarının yaptığı sekiz adet randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde, oral antidiabetiklerle tedavi edilen tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kan şekeri ölçme sıklığının artmasının HbA1c seviyesinde %0.39 düzeyine istatistiksel anlamlı düşüğe sebep olduğu gösterilmiştir.

Kendi kendine kan şekeri ölçümünün optimal frekansını gösteren değerli klinik bir çalışma bulunmamaktadır.Bu konudaki en iyi kararı, hasta ve klinisyen beraber vermelidir. Bizim çalışmamızda sık yapılan kan şekeri ölçümünün anlamlı olarak daha iyi olduğu bulunmuştur.

ADA'nın kendi kendine kan şekeri ölçüm sıklığı için tavsiyesi tip 1 diabetes mellituslu hastalar için günde üç veya daha fazladır.Tip 2 diabetes mellituslu hastalar için ise spesifik bir frekans tavsiye edilmemiştir (100).

Kendi kendine ölçümün optimal zamanı tartışmalıdır. Mornial ve arkadaşları bu konuda en detaylı analizi yapmıştır. Yapmış oldukları analizde uzamış yemek sonrası değerlerinin %7 daha iyi sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Fakat daha az iyi kontrollü hastalarda ise üç kez ölçüm yapmanın optimal olduğunu saptamışlardır (101,102).

## ÖZET

HbA1c gliseminin klinik değerlendirilmesinde standart bir metoddür.HbA1c değerlerini etkileyen sebepler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bizim çalışmamızda kendi kendine kan şekeri ölçüm sıklığının HbA1c seviyesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda 94 hasta anket metodu ile değerlendirildi. Hastaların kendi kendine kan şekeri ölçme sıklığı, diabet tanı yılına göre kan şekeri ölçme sıklığı, diabet tanı süresine göre HbA1c seviyeleri ve kadın erkek hataler arasında kan şekeri ölçme sıklığı karşılaştırıldı.

Hastaların kan şekeri ölçme sıklığı karşılaştırıldığında, günlük kan şekeri ölçümü yapanların HbA1c seviyesi, haftalık ve aylık ölçüm yapanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur( $p<0.01$ ). Günlük ve haftalık kan şekeri ölçümü yapanların HbA1c seviyeleri ise hiç ölçüm yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur( $p<0.01$ ).

Kadın ve erkek hastaların kan şekeri ölçme sıklığı karşılaştırıldığında, kadın hastaların kan şekeri ölçme sıklığı erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur( $p<0.01$ ).

Diabet tanı süresi karşılaştırıldığında tanı yılı 5 seneden daha düşük olan hastalarda, kan şekeri ölçme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur( $p<0.01$ ).

Diabet tanı süresi 5 yıldan daha az olanlarda HbA1c seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur( $p<0.01$ ).

Kendi kendine kan şekeri ölçme sıklığının artması, HbA1c seviyesinde anlamlı düşüklüğe sebep olmaktadır. HbA1c seviyesi kan şekeri ölçme sıklığı frekansından etkilenmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1.) American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26: (SuppS106-S108, 2003).
- 2.) Rohlfing, C.L., Wiedmeyer, H.M., Little, R.R., England, D.J., Tennill, A., Goldstein, D.E.: Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275-278, 2002.
- 3.) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
- 4.) Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ* 1999; 319:83-86.
- 5.) Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycaemic control in stable, insulin treated veterans with type 2 diabetes. The Diabetes Outcomes in Veterans Study. *Diabetes Care* 2003; 26:1759-1763.
- 6.) Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, et al. Evaluating once- and twice-daily self-monitored blood glucose testing strategies for stable insulin-treated patients with type 2 diabetes: The Diabetes Outcomes in Veterans Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1744-1748.
- 7.) Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):s91-893.
- 8.) Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Temel ve klinik endokrinoloji. Birinci baskı, Medikal Network ve Nobel. Ankara 1996 P: 367-386.
- 9.) Blom, A. And Ireland, J: Diabet Atlası 1982.
- 10.) Watkins PJ.; Drury PL., Howell SL.: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co p:3 1996
- 11.) Tanyeri F.: Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevalansı. *Aktüel Tıp Dergisi,* 7:500-503 1996.
- 12.) International diabetes federation Triennial report (1991-1994) and directory 1984-IDF, 4 D Rue Washington 1050 Brussels Belgium.
- 13.) Yılmaz M.T: Editörden Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1:3 1997.
- 14.) Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi* 7:497-499 1996.
- 15.) Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1. baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
- 16.) Bağrıaçık N: Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novo Nordisk diyabet servisi yayınları İstanbul 1997.

- 17.) Warran JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in: Diabetes Mellitus, Kahn CR Weir Gc: Ed Phyleadelphia Lea & Febiger 201-205 1994.
- 18.) Yılmaz M.T: Tip 1 diabetin otoimmün patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 7:512-516 1996.
- 19.) İsselbacher DL, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB et al: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th edition, Mc Graw-Hill inc. Volume 2-1994.
- 20.) Kabalık t, Yılmaz C, Tüzün M: Endokrinoloji El Kitabı Ege Üniversitesi, İzmir, 1995.
- 21.) Fajans SS: Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: De Groot LJ(ed). Endocrinology WB Saunders Co:P: 1346.1996.
- 22.) Karam JH, Salber PR; Forsham PH: Pancreatic hormones and diabetes mellitus, in: Greenspan FS(ed). Basic and clinical endocrinology. Lange, p:616.1991.23.)Anderson AR, Christiansen JS, Anderson JK, et al: Diabetik nephropathy in type I diabetes: an epidemiological study Diabetologia 25:496-501, 1983.
- 23.) Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring inrelation to glycemic control in patients with type 2diabetes. Diabetes Care 2001; 24:979-982.
- 24.) Grene DA: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. Am J Med, 80 (suppl 5A) 39-52 1986.
- 25.) Porte D., Hadler JB: The Endocrine pancreas and diabetes mellitus.In : Williams RH(ed). Textbook of endocrinology WB Sounders Co 1981, p 716-783.
- 26.) Pickup JC, Williams, G: Textbook of diabetes. 2nd edition, Blackwell Science DLD, 1997. Volume1.
- 27.) Gündoğdu S, Açıbay Ö: Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. Aktüel tıp Dergisi 8:557-559 1996.
- 28.) National Diabetes Date Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039. 1979.
- 29.) S. Büyükdevrim, M.T. Yılmaz, İ.Satman, N. Dinççağ, K.Karşıdağ, Y.Adluntaş. Diabetolojiye giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu 1996.
- 30.) Olefsky JM: Diabetes Mellitus in Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC, Cecil, Textbook of Medicine 19th ed WB Saunders co. Volume 2p: 1291.1992.
- 31.) Palmer JP: Predicting IDDM. Diabetes rewieus, 1:1039-1057.1991.
- 32.) Tuomiletho J, Zimmet P, Mackay IR et al: Antibodies to glutamic asit decarboxylase as predictors of IDDM before clinical onset of disease. Lancet: 343:133-135 1994.
- 33.) Yenigün M., Mikro ve makroanjyopatiler: Kardiyovasküler diabet. Edt. Yenigün M., İ.Ü. Basımev, 1997s: 150-222

- 34.) Yenigün M., Diabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabından. Editör: Yenigün M Nobel tıp kitabevi, 1995, s.546-584.
- 35.) 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 insulin: Morphologicalevidence korlocal dedillereution of adipocysts?, Diabetologia, s: 954,2000
- 36.) Yenigün M., Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık), Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından. Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul, s:315.
- 37.) Yenigün M: Kardiyovasküler Diyabet İ.Ü. basımevi ve film merkezi. İstanbul 126-128, 144-148 1997.
- 38.) Hatemi H: Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri: Diabetes Mellitus (ed. H. Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları 313-343 1988.
- 39.) American Diabetes Association: Role of kardiyovasküler risk factor in prevention and treatment of macrovasculer disease in diabetes. Diabetes care. 12:573-579 1989.
- 40.) Kaplan NM, Weidmann, p:Introduction is hypertension a metabolic disease (editorial) Am.Hearth J125: 1485-7 1993.
- 41.) Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. İnsülin resistance, glucose intolerance and hyperinsülinemi in patients withhypertension. Am. J.Hypertens. 2: 419-23. 1989.
- 42.) Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N.Kemal, 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara 1992 Cıdl 2.
- 43.) Heller RS, Clarke p, Daly H, Davis I, Mc Culloch DK, Allison SP, Tattersall RB. Group education for obese patients with type II DM, greater success at less. Cost. Diabetes Medicine 5, 552-556. 1998.
- 44.) Yenigün (ed): Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 1995.
- 45.) Bağrıaçık, N: Diabet ve tedavisi. Nurettin Uycan. Basım Sanayi 1988.
- 46.) Barnett A: Prevention and treatment of the diabetic foot ulce. B.J. Nurs, 2(1): 7-10 1992.
- 47.) Levin ME: Foot lesion in patients with diabetes mellitus. Endocrinal Metab. Clin. North Amer. 25(2): 447-462 1996.
- 48.) Levin ME: The diabetic foot pathophysiology evaluation and treatment in the diabetic foot. Martin E, Levin and Lawrence W O'neal (eds), 4t' ed., Mosby Com, 1-58 1998.
- 49.) Tüzün M: Diabetik ayak ve tedavisi. Asya Tıp yayınevi. İzmir. 2-6,12-24 1998.

- 50.) Deckert T, kofeod-Enoveoldsen, A., Norgorad, K. Et al: Microalb min ria: implication for micro and macrovascular disease. *Diabetes care* 15:1181-1191 1992.
- 51.) Herman WH: Eye disease and nefropaty in NIDDM. *Diabetes care* 13:24-29 1990.
- 52.) Osterby R, Gundersen HJG: Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1 early abnormalities. *Diabetolojia* 33:407-10 1990.
- 53.) Norgoard K, Feldt B, Barch K.et al: Prevelance of hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:407-10 1990.
- 54.) Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN et al: Structural-functional relationship in diabetic nefropaty.
- 55.) Mogensen CE: Renal changes and nephropathy in diabetes, Hoechst Marion Roussel, Bridgewater NJ, sayfa:3-12,1996.
- 56.) Deckert T, Norgorad K et al: Microalbuminuria: İmplication for micro and macrovasculer disease. *Diabetes Care*, 5:1181-1191,1192.
- 57.) Gulan M, Gottesman S, Zinman B: Biyosyntetich human insulin improves postprandiylal glucose excursions in type 1 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 107(4) 506-9 1987.
- 58.)  orak ı A: Diabetik nöropati. *Galenos aylık Sağlık Meslek Dergisi* 1:51, 1997.
- 59.) Allello LM, Cavallerano JD: Oculer Complications of diabetes mellitus in: Joslin's Diabetes Mellitus. Eds:CR kahn, GC Weir, Lea & Febigen,13 thed, Philedelphia, Badlimore, 771-773 1994.
- 60.) Kochner Em: Diabetic retinopathy. *B.M.J.* 307:1195-9. 1993.
- 61.) Frak N.F: on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophtalmology* 98:586-93. 1991.
- 62.) Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF: Sorbitol, phosphoinositidies and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N. Engl.J. Med.* 3/6;559-606. 1997.
- 63.) Pickup JC. Williams g: Chronic complication of diabetes. Backwell scientific publication. P: 45-98 1994.
- 64.) American Diabetes Association (position statement), Nutrition al recommendation and principles for individuals with diabetes mellitus, *Diabetes Care.* 15-2:21-28. 1992.
- 65.) Dr. Dyt. M. Emel Alphan-Diabette Diyet Tedavisi, *Aktüel Tıp Dergisi* sayı 7: 546-549 1996.
- 66.) Enderson JW, Geil PB; Nutritional management of diabetes mellitus, in shils ME, Olson JA, Shike M, Modern nutrition in headlh and disease. Volume 2, Lea&Febiger, Philedelphia, Badlimore, Hong Kong, London, M nich, Sydney, Tokyo. 1259-1286. 1994.
- 67.) Nelson TY, Gaines KL, Rajon AS et al: İncresed cytosolic calcium: a signal for sulfanilurea stimulated insülin release from beta cees. *J. Biol. Chem.* 262: 2608-2612. 1987.

- 68.) Sconolfi-baez L, Banerji NA, Lebovitz HE: Charaterization and significance of sulfanylürea receptors. *Diabetes care* 13 (suppl3): 2-8. 1990.
- 69.) Kaubisch N, Hammer R, Wolheim C et al: spesific receptors for sulfanylürea in brain and in a beta cell tumor of the rat. *Biochem pharmac.* 31: 1171-1174. 1982.
- 70.) Julius U: Derivates of sulfanylurea, in a practical guide to therapy of type II diabetes, Hanefeld E, De Gnyler W(ed) Berlin, New York: 130-160. 1995.
- 71.) Yılmaz. Tip II Diabetin Medikal Tedavisi. *Aktüel tıp dergisi* 8:560-563 1996.
- 72.) Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N.Engl. J.Med.* 334:574-578. 1996.
- 73.) Helen Gray, MRCP; Stephan O’Rahilly, MD,MRCP, MRCPI.: Towards beter glycemc control in diabetes, *Arch Intern Med.* 1995;155:1137-1142.
- 74.) DCCT Research Group, The effects of intensive treatment on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl.J.Med.*1993;329:977-986.
- 75.) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33), Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compered with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes, *Lancet*, 1998;352:837-853.
- 76.) American Diabetes Association: Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 1995; volume 18, suppl:1,47-52
- 77.) Karul Seber S.: Evde diabet takibi “self monitoring” “home monitoring”, *Galenos*, 1999;27,109-110.
- 78.) Skyler J.S.: Self monitoring of blood glucose, *Med Clin. North America*, 1982, 66(6), 1227-50.
- 79.) American Diabetes Association: Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996 (9), suppl (1), 62-5.
- 80.) Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD: Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemc control: observational study with diabetes database. *Br Med J* 319:83-86, 1999.
- 81.) Oki JC, Flora DL, Isley WL: Frequency and impact of SMBG on glycemc control in patients with NIDDM in an urban teaching hospital. *Diabetes Educ* 23:419-424, 1997.
- 82.) Rindone JP, Austin M, Luchesi J: Effect of home blood glucose monitoring on the management of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus in the primary care setting. *Am J Manag Care* 3:1335-1338,1997.

- 83.) Strowing SM, Raskin P: Improved glycemic control in intensively treated tip 1 diabetic patients using blood glucose meters with storage capability and computer-assisted analysis. *Diabetes Care* 21:1694-1698, 1998.
- 84.) Harris MI: Health care and health status and outcomes for patients with tip 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:754-758, 2000.
- 85.) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000.
- 86.) Klein R, Klein BE, Moss SE: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 15:1875-1891, 1992.
- 87.) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: Relationship of hyperglycemia to the longterm incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 154:2169-2178, 1994.
- 88.) Schwedes U, Siebolds M, Metres G: Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:1928-1932, 2002.
- 89.) Guerci B, Drouin P, Grange V, Brougneres P, Fontaine P, Kerlan V, Passa P, Thivolet Ch, Vialettes B, Charbonnel B: Self monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 29:587-594, 2003.
- 90.) Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P: The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med.* 118:422-425, 2005.
- 91.) Egger M, Smith GD: Bias in location and selection of studies. *BMJ* 316:61-66,1998.
- 92.) American Diabetes Association: Standarts of medical car efor patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 24(Suppl.1):S33-43, 2001.
- 93.) Karter JA, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Ferrara A, Liu J, Selby JV. Self monitoring of blood glucose levels and glycemic control: The Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
- 94.) Davidson MB. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: A waste of Money. *Diabetes Care* 2005;28:1531-3.

- 95.) Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: An epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271-8.
- 96.) Meier JL, Swislocki AL, Lopez JR, North RH, Bartlebaugh P, Siegel D: Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control. *Am J Manag Care* 8:557-565, 2002.
- 97.) Soumerai SB, Mah C, Zhang F, Adams A, Barton M, Fajtova V, Ross-Degnan D: Effects of health maintenance organization coverage of self monitoring devices on diabetes self care and glycemic control. *Arch Intern Med* 164:645-652, 2004.
- 98.) Rachell DERR, Elizabeth GARRET, Gerald A., Cristopher D. SAUDEK. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 26:2728-2733, 2003.
- 99.) Standarts of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-S36.
- 100.) Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. Self monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes. Metab.*2004;30:113-119.
- 101.) Monnier L, Colette C, Lapinski H. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of tip 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26:881-885.
- 102.) Salardi S, Zucchini S, Santoni R, et al. The glucose area under the profiles obtained with continious glucose monitoring system relationships with HbA(1c) in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1840-1844.

