

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü
Őef: Uz. Dr. Nezaket Eren

YENİ TANI KONMUŞ TİP 2 DİYABET HASTALARIYLA
KONTROLLÜ VE KONTROLSÜZ DİYABET
HASTALARININ HOMOSİSTEİN VE HbA1c
DÜZEYLERİNİN DİYABETİN KRONİK
KOMPLİKASYONLARIYLA İLİŐKİSİ

Biyokimya Uzmanlık tezi

DR.GÜLHAN KAFADENK İLHAN

İSTANBUL 2007

TEŐEKKÜR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanlık Programı'nda geçirdiğim asistanlık eğitimim sũresince, bilgi ve deneyimlerini sũrekli bizlerle paylaŐan, ilgi ve gũvenini her zaman ũzerimizde hissettiğimiz, her zaman destek ve yakınlığını gũrdũđũmũz, hocam, Sayın Uzm. Dr. Nezaket Eren'e asistanlık eğitimim ve uzmanlık tezime gũstermiŐ olduğu destek ve ũzen için sonsuz teŐekkũrlerimi sunarım.

Eğitimime bũyũk katkı sağlayan değerli uzmanlarım Őef. Yard. Uzm. Fatma Turgay, BaŐasistan Dr. Őebnem Ciğerli, Uzm. Dr. Nihal Yũcel, Uzm. Dr. Berna Aslan'a ; çalışma zevkimi ve motivasyonumu artıran, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaŐlarım da teŐekkũrler...

Ayrıca ihtisas ve tez hazırlığı sũrem boyunca, daha ũnemlisi tũm yaŐamım boyunca, sonsuz ve karŐılıksız sevgi ve desteklerini gũrdũđũm ,eŐim Dr. Sami İlhan'a, kızım Zeyneb'e ve çok değerli aileme içten ve sonsuz teŐekkũrler...

Dr. Gũlhan Kafadenk İlhan.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	43
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	45
TARTIŞMA	57
ÖZET	60
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

OAD	:	Oral antidiyabetik
NDDG	:	National Diabetes Data Group
WHO	:	World Health Organization
IGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
ADA	:	American Diabetes Association
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
IDDM	:	İnsülin dependent diabetes mellitus
NIDDM	:	Non – insülin dependent diabetes mellitus
MODY	:	Maturity – Onset Diabetes of the Young
ICA	:	İslet cell – auto antibodies
IFG	:	Bozulmuş açlık glukozu
ICA	:	Adacık antikoru
IAA	:	İnsülin otoantikoru
ITT	:	İnsülin tolerans testi
PAH	:	Periferik arter hastalığı
SVH	:	Serebrovasküler hastalık

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. İnsülin'in mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara, kapiller mebran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz'a neden olmaktadır (1). Diyabetin tedavisinde gerek insülin gerekse OAD (oral antidiyabetik) ilaçların düzenli olarak kullanılmaları, diyabetli hastaların yaşam sürelerini belirgin olarak uzatmıştır. Bu sebeple, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen kronik komplikasyonlar, diyabetin en önemli mortalite ve morbilite nedenidir (2).

Diyabetin kronik komplikasyonları, diyabetin yaptığı çok çeşitli etkilerin sonucudur. Kan şeker düzeyinin seyri, lipid metabolizmasındaki değişiklikleri, trombosit fonksiyon bozukluğu ve daha bir çok faktörün bu komplikasyonların oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalar, diyabetin geç komplikasyonları denilen, çeşitli organ hasarına uğrarlar. Bu değişiklikler, başlıca makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere 2 grup altında incelenir.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerin aynısı olup, hiperglisemi varlığında daha ivmelenmiş ve erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada daha belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla; diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır (3).

Homosistein, metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir (4).

Yüksek homosistein konsantrasyonları, altta yatan sebepten bağımsız olarak vasküler yapı ve fonksiyonuna birçok mekanizma ile zarar vermektedir. Bu mekanizmalardan bazıları endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşumu, lipid peroksidasyonu, LDL kolestorel'ün oksidasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonudur (5). Çalışmalar, plazma homosistein seviyesindeki %50'nin üzerindeki artışların bile koroner, perifer ve serebral arter hastalığında artışa neden olduğunu göstermiştir (6).

Uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarının diyabetin komplikasyonlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ya da şiddetini etkilediği bilinmektedir.

Biz alışmamızda; yeni teşhis konulmuş, hiç ilaç almamış Tip 2 DM hastalarıyla, kontrollü ve kontrolsüz diabet hastalarındaki , plazma homosistein ve HbA1c düzeyleriyle diyabetin kronik komplikasyonlarından nefropati, nöropati ve retinopati arasındaki ilişkiyi izlemek istedik.

GENEL BİLGİLER

Diyabet, kanda glukoz seviyesinin artması ve glukozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sebebi, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik

etkisizliğidir. Bunun sonucu olarak; kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller mebran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis oluşur. Bu hastalarda en özgün semptomlar, polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda kilo kaybı, bazı hastalarda kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (7, 8, 9, 10).

Diabetes Mellitus, antik çağlardan beri ciddi bir sağlık problemi olarak farkedilmiştir. Diyabet ile ilgili en eski kayıtlar M.Ö. 1550 yıllarında Mısır'da yazılmış Ebers papirüsünde bulunmuştur. Bu papirüste diyabet hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Hindular'da Ayur Veda'da böcek, sinek ve karıncaların bazı insanların idrarının yapıldığı yere toplandığını kaydetmişlerdir.

Günümüz tıp literatüründe kullanılan Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca "akıp gitmek" anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Areteus, diyabet hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (11, 12).

M.Ö. 9. yüzyılda İslâm hekimi Râzi ve 10-11. yüzyıllarda İbni Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir.

19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard (1813-1878) glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. Berlin'den Paul Langerhans (1847-1888) 1869 yılında pankreastaki Langerhans adacıklarını tanımladı. Oskar Minkowski (1858-1931) ve Josep Von Mering (1849-1908) deneylerinde Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler.

Cambridge'ten bilimadamı Frederick Songer 1955 yılında insülinin iki aminoasit zinciri yapısında olduğunu buldu. Sanger bu çalışmasıyla 1955 Nobel ödülünü aldı.

Dorothy Hodgkin 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya koyarak bir başka Nobel ödülü kazanan bilimadamı oldu (11, 12).

DIABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabet epidemiyolojisi, bir disiplin olarak oldukça yeni bir konudur. Araştırmacıların bu konu üzerinde ilk defa biraraya gelmeleri 1978 yılında olmuştur. 1979 USA "National

Diyabetes Data Group (NDDG)’ ve daha sonra 1980’de, World Health Organization (WHO) Diabetes Mellitus kriterleri ve sınıflandırmasının standardizasyonu toplantılarında epidemiyoloji üzerinde de durulmuştur. Geçen 2 dekatta, diyabetin araştırma, bakım ve önlenmesi için epidemiyoloji çalışmaları oldukça yoğun yol katetmiştir.

Diabetes Mellitus, dünyanın bazı bölgelerinde az, bazılarında yaygın görülen bir hastalıktır. Dünyada en yüksek diyabet prevalansı Amerika’da yaşayan Pime Kızılderilileri’nde olup, %55 civarındadır. Grönland ve Alaska Eskimoları’nda ise DM prevalansının çok düşük olduğu görülmüştür.

Gelecek 10 yılda diyabetin epidemisi yükselmeye devam edecek, bu hızla giderse 2010 yılında 220 milyondan fazla diyabetli hasta mevcut olacaktır. Bunların büyük çoğunluğu Tip 2 DM’dir. DM’li hasta sayısının ve komplikasyonlarının artması gelecekte halk sağlığını tehdit eden en önemli konulardan biri olacaktır.

2000 yılında, 20 yaş üzeri 24788 kişi üzerinde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasında; Türkiye’de Tip 2 DM prevelansı %7.2 ve IGT (bozulmuş glukoz toleransı) prevelansı ise %6.7 olarak saptanmıştır (13).

DIABETES MELLİTUS’ UN TANIMLANMASI

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe neden olur.

Belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Büyüme bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Diyabetin akut, yaşamı tehdit edici sonuçları ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar komadır. Uzun dönem komplikasyonları ise, görme kaybı ile sonlanabilen retinopati; renal yetmezliğe gidebilen nefropati; ayak ülserleri, amputasyon ve charcot eklemine yol açabilen perifetik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve sexüel disfonksiyona neden olan otonom nöropatiyi içerir. Doku proteinleri ve diğer makromoleküllerin glukozilasyonunun, polioli bileşiklerinin aşırı üretiminin kronik hiperglisemideki doku hasarına yol açan mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik, kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Hipertansiyon, lipoprotein metabolizması

hastalıkları, peridontal hastalık diyabetli hastalarda sık görülür. Diyabetin emosyonel ve sosyal etkisi, hastalarda ve yakınlarında belirgin psiko-sosyal disfonksiyona neden olabilir.

DİABETES MELLİTUS'TA TANI VE SINIFLANDIRMA

Diabetes mellitusun tanısı ve sınıflaması için şu anda kullanılan kriterler “National Diyabetes Data Group (NDDG)” tarafından 1979’da geliştirilmiştir. 1979’dan itibaren literatürün gözden geçirilerek diyabetin sınıflaması ve tanısında değişiklik gerekip gerekmediği kararını verebilmek için, Mayıs 1995’te “American Diabetes Association-ADA” sponsorluğu altında uluslararası bir expert komite kurulmuştur. Hâlihazırda bütün dünyada kabul gören ve uygulanan tanı ve sınıflandırma, bu komitenin yaptığıdır (14)

DM’nin belli başlı iki tipi vardır: Tip 1 ve Tip 2.

Tip 1 DM’de insülin sekresyonunda mutlak eksiklik vardır. Prevelansı çok daha fazla olan Tip 2 DM’de ise neden, insülin etkisine rezistans ve yetersiz insülin sekretuar cevabının kombinasyonudur. Bu tipte, klinik semptomlar ortaya çıkmadan önceki uzun sürede, belli derecedeki hiperglisemi, hedef dokularda patolojik ve fonksiyonel değişiklikler yaratabilir. Bu asemptomatik sürede, açlık plazma glukozu veya OGTT ile karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluğun gösterilmesi mümkün olabilir

DM’nin Sınıflaması ve Etyopatogenezi(15)

A- WHO-Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.(1985)

B- ADA-Diyabet Sınıflaması.(1997)

WHO tarafından yapılan diyabet sınıflamasında temel, tedavi üzerine kurulmuş olup ,IDDM (insülin sekresyonunda tam eksiklik vardır, hayatları boyunca insüline ihtiyaç duyarlar), NIDDM (insülin eksikliği daha az şiddetli ve insülin replazmanı hayatı sürdürmek için esansiyel değildir) terimleri kullanılıp, patogenez (ör malnütrisyonla ilişkili gestasyonel vb) ve klinik kombinasyonudur.

ADA sınıflaması ise etyolojiyi temel almış olup Tip 1 DM (%90 üzerinde B hücrelerinde otoimmün destrüksiyon) ve Tip 2 DM (insülin rezistansı veya insülin sekresyonunda bozukluk) terimleri kullanılmıştır.

A- Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması(15)

Bu sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985'te yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflamada klinik grup ve istatistiksel olarak risk altında olan grup olmak üzere iki ana başlık kullanılmıştır.

Klinik grup başlığı altında incelenen; Diabetes Mellitus, bozulmuş glc toleransı ve gestasyonel diyabetin, her üçünde de aşikâr hiperglisemi olup, tedavi uygulanması gerekmektedir.

İstatistiksel olarak risk altında bulunan popülasyonda ise, hiperglisemi yoktur. Bunlar gestasyonel DM'de olduğu gibi, yaşamlarının bir döneminde glukoz intoleransı gelişmiş ve sonra tamamen normale dönmüş bireyler olabilir. Bundan başka Tip 1 DM'ye yatkın HLA antijenine sahip olup, henüz hiperglisemi saptanmamış olmasına rağmen, dolaşımlarında islet hücresi veya insüline karşı otoantikör bulunanlar veya Tip 2 DM'li bir hastanın monozigot ikizi olabilir.

Bu bireyler, istatistiksel olarak, büyük olasılıkla DM geliştirecekler arasındadırlar. İstatistiksel olarak risk altında bulunan bu gruba giren bireylerin, erken tanı açısından periyodik kontrollerden geçirilmesi gerekir. İstatistiksel olarak risk altında olan grup şöyle özetlenebilir:

Tip1 için: Tip 1 diyabetlinin kardeşi ya da çocuğu olmak,

Tip 1 diyabetlinin HLA idontik kardeşi olmak,

Tip 1 diyabetlinin tek yumurta ikizi olmak,

Adacık antikorları (+).

Tip 2 için: Tip 2 diyabetlinin tek yumurta ikizi,

Tip 2 diyabetlinin birinci derece akrabaları,

4 kg üzerinde bebek doğuranlar.

DM ve glukoz intoleransının WHO tarafından sınıflandırılması (1985)(15)

I- Klinik Sınıflama

A) Diabetes Mellitus - Tip 1 DM

- Tip 2 DM

– Non-obeş.

– Obez.

– MODY (Maturty Onset Daibetes of the Young).

– Malnutrisyonla ilgili DM.

– Bazı sendromlar ve diğer durumlarla ilgili DM.

– Pankreas hastalıkları.

- Hormonal bozukluklarla ilgili hastalıklar.
- İlaçlar ve kimyasal maddelere bağlı durumlar.
- İnsülin yapısı veya insülin reseptörünün yapısındaki bozukluklar.
- Bazı genetik sendromlar.

B) Bozulmuş Glukoz Toleransı - Non-obez.

- Obez.

-Bazı durumlar ve sendromlarla ilgili.

C) Gestasyonel Diabetes Mellitus.

II- İstatistiksel Olarak Risk Altında Olan Popülasyon

Bunlar glukoz toleransı normal olmasına karşın, ileriki senelerde diyabet gelişme olasılığı yüksek olan insanlardır.

A) Daha önce glukoz intoleransı saptanmış olup normale dönenler.

B) Potansiyel glukoz tolerans anomalisi olanlar.

B- ADA Diyabet Sınıflandırması(1985)(16,17)

1- Tip 1 DM: a) Klasik tip.

b) İdyopatik.

2- Tip 2 DM

3- Diğer özel tipler: a) Beta hücrelerinin genetik hastalıkları.

b) İnsülin etkisinin genetik defekleri.

c) Pankreas hastalıkları.

d) Endokrinopatiler.

e) İlaç ve kimyasal madde etkileri.

f) Enfeksiyonlar.

g) İmmun mekanizmalar.

h) Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar.

4- Gestasyonel Diabetes Mellitus.

Tip 1 DM'nin Etyolojik Sınıflaması(18)

1- Pankreas beta hücrelerinin idyopatik otoimmün yıkımı.

2- Poliglandüler otoimmün sendrom Tip 2 (Schmidt Sendromu).

3- Viral enfeksiyonların neden olduğu beta hücresi yıkımı.

- Konjenital rubella virüsü.
 - Koksaki B (Tip B4 ve B3).
 - CMV.
- 4- Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı.
 - 5- Pankreas beta hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar.
 - 6- Genetik sendromlar: - DIDMOAD Sendromu (Dİ, DM, optik atrofi ve sağırılık).
-Friedreich ataksisi.
 - 7- Diğer: Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgı azalması.

En sık rastlanan pankreas beta hücrelerinin idyopatik 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. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı yakınmaları veya ketoasidoz koması ilk bulgu olabilir. Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hasta zayıftır ve kural olarak komplikasyon yoktur (19).

Tip 1 DM poligenetik bir eğilim gösterir. İnsan lökasit antijenleri (HLA), Tip 1 DM'de en önemli yatkınlık veya direnç mekanizmasını oluşturmaktadır. HLA'ları kodlayan gen, 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır. Çeşitli ırklarda Tip 1 diyabeti sağlayan antijen tipi değişiktir. Beyaz ırk için, HLA B8, B15, HLA DR3, HLA DR4; zenci ırk için HLA DR27; Japonlar için HLA DR9 diyabete 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 streştir. Büyük çoğunluğu ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber, dolaşımda odacık hücrelerine karşı otoantikörler (islet cell-autoantibodies-ICA) yüksek oranda (%65-85) saptanır. Otoantikörlerin çoğu Ig G tipindedir. ICA titresi zamanla düşen Tip 1 DM'li hastalarda ICA (-) olduğu için, Tip 1 DM ile Tip 2 DM'nin erken yaşta başlayan formunun ayırıcı tanısında ICA önemli bir laboratuvar bulgusudur (20, 21).

Tip 1 diyabette total mortalite hızı, diyabetik olmayanlara göre 4-7 kat yüksektir ve en sık mortalite nedeni (%55), son dönem böbrek yetersizliğidir (22).

Tip 1 DM'nin Etyopatogenezi(23)

Pankreasın insülin salgılayan, beta adacık hücrelerinin selektif olarak harap olması sonucunda ortaya çıkan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Pankreas beta hücre kitlesinin %90'dan fazlası harap olunca, kronik hiperglisemi ortaya çıkar. Bu aşamaya gelinceye kadar, Tip 1 DM gelişiminde bazı dönemlerden geçilmesi gerekmektedir. Bu devrelerden geçerken hastalığın oluşmasında temel rol oynayan 3 faktör mevcuttur:

- 1- Genetik faktörler.
- 2- Otoimmute.
- 3- Çevresel faktörler.

Tip 2 DM Etiyopatogenezi

Tip 2 DM günümüzde gerek yaygınlığı ve gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlarla hâlâ en önemli mortalite ve morbilite nedenlerinden biri olma özelliğini korumaktadır. Tüm diyabetlilerin %85'ini oluşturarak, en sık görülen diyabet tipidir (23).

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 ve fasiyel sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve ilk tanı konulduğunda çoğunlukla kronik komplikasyonlar mevcuttur (24).

Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsüne sıklıkla rastlanır. Tip 2 DM'li bireylerin çocuklarında 1/3 oranında, ikizlerde %38 oranında diyabet veya glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkmaktadır. İdantik ikizlerde konkordans %90-100 olarak bildirilmiştir.

Kan şekeri ayarlanmasında rol oynayan taraflardan biri pankreas adacık hücreleridir. Alınan gıda ile yükselen kan şekeri, pankreas adacık hücrelerinden iki fazlı olarak insülin salınımı sağlar. Salınan insülin, kan şekeri ayarlanmasındaki ikinci taraf olan adipoz doku, kas doku ve karaciğerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanarak glukozun bu doku ve organlar tarafından alınmasını sağlar. Hepatik glukoz üretimi ve glukagon salgılanması da kan şekeri düzenlemesinde rol alan diğer mekanizmalardır ve yine insülin etkisiyle ayarlanır. Tip 2 DM patogenezinde, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması ya da salınan insüline periferik dokularda direnç gelişmesi rol oynamaktadır. Bugün için hangisinin öncelik taşıdığı hâlâ tartışılmaktadır. Bir hastalık süreci içinde bu iki durum da aynı hastada aynı anda veya değişik zamanlarda gelişebilmektedir. Ancak ilk sırayı hangisinin aldığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu iki ana patogenetik faktörün ortaya çıkmasında etken olan birçok neden belirlenmiştir.(25)

Tip 2 DM, açlık ve tokluk hiperglisemisiyle karakterli bir hastalıktır. Ancak, bu duruma gelene kadar geçirdiği bazı aşamalar vardır. Açlık kan şekerinin düzenlenmesi; karaciğer glukoz üretimi ile periferik dokulardan glukozun alınması arasındaki denge sonucunda sağlanır. Diyabetik olmayan bir kişide, 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan, karaciğerden %70 glukogenoliz ile %30 ise glikogenoliz ile üretilen glukozdur. Bir kez Tip 2 DM klinik ve laboratuvar olarak oluşunca, karaciğer glukoz üretimi de sürekli olarak yüksek kalır ve hastalığın daha da kötüleşmesine yol açar.

Kan şekerinin sürekli olarak yüksek bulunması da, periferde glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltmaktadır. Buna glukoz toksisitesi denilmektedir. Aynı toksisite sadece insülin reseptörleri üzerinde değil, bizzat pankreas adacık beta hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salınımını bozmakta ve tabloyu kötüleştirir.

Bozulmuş glukozun toleransı evresinde de Tip 2 DM'ye benzer patofizyolojik bulgular vardır. Yine açlık glukozu yüksek, karaciğer glukoz üretimi ise normaldir. Açlık plazma insülini ise tipik olarak yüksektir. Hepatik insülin duyarlılığı normal olduğu için mevcut hiperinsülinemi, hepatik glukoz üretimini baskılayabilmektedir. Bu kişilerde kan şekeri yüksekliğine neden olan durum glukozun özellikle de kas dokusu tarafından kullanımındaki azalmadır ki bu da periferik insülin rezistansının mevcut olduğunu doğrulayan bir bulgudur.(26)

İnsülin Rezistansı(27, 28)

Tip 2 DM'nin kardinal bir özelliğidir. Klinik olarak periferik insülin sensitivitesini ölçmek mümkündür. Bunun için kullanılan altın standart test; öglisemik insülin klamp testidir.

İnsülin sensitivitesini etkileyen birçok faktörden biri; obezitedir. Özellikle gövdesel yerleşimli obezitede; beraberinde glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vasküler hastalık gibi major komponentlerin ve hiperürisemi, tPAI-1 artışı gibi minor komponentlerin bulunması halinde, metabolik sendrom veya sendrom-X adını alır. Gövdesel obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması, tam olarak bilinmemekle birlikte, omental yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip,

glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerdeki insülin etkisini etkilediği, şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır.

Bir diğer izah şekli; obezitenin insülinin hedef dokulara bağlanmasını azalttığı şeklindedir. Ayrıca, insülinin kas kan akımını arttırıcı etkisi obezlerde azalmış olduğundan, insülin rezistansına katkıda bulunabilir. Yine yakın zamanlarda, obeziteye yol açtığı saptanan bazı yeni faktörlerin de kilo artışından bağımsız olarak aynı zamanda insülin rezistansı oluşturduğu belirtilmektedir. Bir obezite hormonu olarak ortaya konulan leptinin plazma düzeylerinin, obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, in vitro olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi arttırdığı saptanmıştır.(27)

Fizik aktivitenin insülin duyarlılığını arttırdığı, antrenmanlı atletlerde oral glukoz yüklemesine çok düşük seviyelerde insülin cevabının olması ile gösterilmiştir. Bu büyük oranda geçici bir olaydır. Tam tersine, sedanter bir hayat da insülin duyarlılığını azaltmaktadır.

Adolesan ve yaşlılık dönemlerinde, insülin direncinde artış olmaktadır. Adolesan dönemdeki insülin direncindeki artışın nedeni, gıda alınımında artışa bağlanmıştır. Yaşlılıkla gelen insülin rezistansındaki artış ise inaktivite ve obezitenin yanı sıra, diğer faktörlere de bağlı olabilir.

İnsülin rezistansı kavramı, bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde: Prereseptör alandaki rezistans nedenleri, pankreas beta hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli veya uygun olmaması şeklinde sıralanabilir. Reseptör düzeyinde, insülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. kromozom üzerinde bulunan insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikörlerinin mevcudiyetinden bahsedilebilir.

Postreseptör bozukluklar ise glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT 4'ün insülin ile aktivasyonundaki bozukluktan, glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır.(28)

Obezitede adipöz dokudan büyük miktarlarda salınan adiposit kaynaklı TNF- α 'nın aşırı üretimini, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da, yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve Tip 2 DM oluşumuna yardımcı bulunduğu iddia edilen bir faktördür. TNF- α fosfotirozin, fosfataz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu artırıp bunu bir reseptör inhibitörü

haline de getirir. Dolaşımında çok düşük konsantrasyonlarda olması nedeniyle bütün bu etkilerini endokrin yolla değil otokrin veya parakrin etki ile yaparak selüler insülin rezistansına yol açtığı bildirilmektedir. Selüler bir glukoprotein olan PC-1'in, insülin aktivitesini reseptör kinaz seviyesinde inhibe ederek insülin rezistansına yol açan faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir. (29)

Diabetes mellitus'un tanısı

NDDG ve WHO tarafından daha önce tanımlanmış tanı kriterleri değişmiştir. Diabetes Mellitus tanısı için üç yol vardır, ancak her birinin bir başka gün içinde bu üç yoldan birisi kullanılarak teyid edilmesi gerekir. Örneğin, spontan glukozun 200 mg/dl olarak tespit edilmesinden sonra, bir başka gün yapılan açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya OGTT'de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl ya da rastgele ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dl ile Diabetes Mellitus tanısı kesinleşir.(30)

Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

- Diabetes Mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları varsa + son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında plazma glukozu 200 mg/dl (11.1 mmol/L) veya üstü ise veya;
- AKŞ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) ve üstü ise, açlık; en az 8 saat hiçbir kalori almamak demektir. 8-12 saatler arası kan alınır.

Veya;

- OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu 200 mg/dl (11.1 mmol/L) veya üstü ise.(31)

Diabetes Mellitus tanısını kesinleştirmek için, bu üç testin ayrı günlerde yapılarak normal üstü değerlerin bulunması gereklidir.

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

OGTT ye zaman zaman başvurulur, klinikte açlık kan şekeri ölçümü tanıda kolay, hızlı uygulanabilir, kolay tekrarlanır ve ucuz olduğu için tercih edilmektedir. ancak önerilen açlık kan şekeri ve 75 gr glukoz sonrası 2. saat kan şekeri 30, 60 ve 90 dk ölçümleri kaldırılmıştır. (32)

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT) endikasyonları: (33)

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 diyabeti belirlemek veya reddetmek.
3. Şişmanlık ve/veya özellikle ağırlıklı ailesel diyabet hikayesi olanlar.
4. Otozomal dominant (MODY) tipi diyabet 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 glukoz değerleri veya glukozüri 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).

OGTT Hazırlığı (33):

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) infeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi,

akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.

4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.

OGTT Yapılması (33):

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

Tablo 1: OGTT Yorumu (34):

Kan glukoz düzeyi (venöz plazma mg/dl)	NGT (normal glukoz toleransı)	IGT (bozulmuş Glukoz toleransı)	DM (diyabetik)
Açlık	<100	100-125	≥126
120 dk	<140	140-199	≥200

Gestasyonel diyabet (35)

Gestasyonel diyabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gr glukoz 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 glukozla test yinelenir. 100 gr glukoz ile yapılan testte tablo 2'deki değerlerden ikisinin bir arada bulunması gestasyonel diyabet tanısını koydurur:

Tablo 2: Gebelerde 100 gr Glukoz ile OGTT Yorumu (ADA kriterleri)

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

Diabetes Mellitus'ta Yeni Tanı Yöntemleri:

Bunlar başlıca 4 gruptur:

1. İmmunolojik testler: Preklinik dönemde Tip 1 Diyabetin teşhisinde değerlidirler
(36, 37)

- Adacık antikoru (ICA)
- İnsülin otoantikoru (IAA)
- Glutamik asit dekarboksilaz antikorları

2. Periferik insülin direncini belirleyen testler:

- Kan insülin, glukoz ve C peptid oranları
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- Minimal model
- İnsülin tolerans testi (ITT)
- İnsülin supresyon testi (IST)
- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continuios 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

5. Diğer testler:

- Kapiller bazal membran kalınlığının ölçümü
- Glukoz taşıyıcılarının ölçümü
- Amylin (Islet Amiloid Polipeptid-IAPP) ölçümü

DİABETES MELLİTUSDA LABORATUAR BULGULARI (38)

Kan glukoz tayini

Kan glukozunun, teşhis amacıyla değerlendirilmesi venöz plazma ölçümlerine göre yapılır:Plazma, serum ve tam kan kullanılabilir.

Kan şekerini değerlendirmede, hastanın yaşı ve kan örneği alma yeri önemlidir. Çünkü yaşla glukoz toleransı azalmaktadır. Ayrıca kapiller kan veya venöz plazmada kan şekeri ölçümleri venöz tam kan örneklerinden yaklaşık 20 mg/dl (1.0 mmol/L) daha yüksektir.

Açlık kan şekeri (AKŞ), 8-12 saat aç kaldıktan sonra sabah bakılan kan şekeri. Diabetes Mellitus tanısı için ilk etapta AKŞ'ye bakılır. Hastanın tedavisi sırasında ise preprandiyal (yemek öncesi) ve postprandiyal (yemek sonrası 2. saat) glukozu bakılır.

Glukoz çubukları ile kan şekeri ölçümü geniş olarak kullanılmaktadır. Bunda kapiller kan glukozuna bakılmaktadır. Fakat kapiller kan ile venöz kan glukozu arasında gerek açlık, gerek tokluk durumlarında farklılıklar olabilmektedir. Açlıkta kapiller kan glukozu, koldan alınan venöz kana göre 5-10 mg kadar, toklukta 20 mg kadar yüksek olabilmektedir.

Glukoz tam kandan bakılacağı zaman, alındıktan hemen sonra bakılmalıdır. Çünkü bekletilecek olursa; glukoz eritrosit ve diğer kan hücreleri tarafından kullanılarak yaklaşık saatte %7 oranında azalır. Klinik laboratuarlarda glukozun kimyasal tayinleri, enzimatik metodlarla (heksokinaz, glukoz oksidaz gibi) yapılmaktadır. Bu metodlar glukoz için hayli spesifiktir.

Kan şekeri ölçümünde, venöz kan örneğinde, plazma glukoz düzeyinin enzimatik yöntemlerle ölçümü esas alınmalıdır. Kanın alınış yeri, glukozun ölçüldüğü kan komponenti ve yöntem farklılıkları mevcut ise, bunlar sonuç raporunda belirtilmelidir.

AKŞ'nin normal değeri 70-100 mg/dl'dir.(3.9-5.6 mmol/L). Mg/dl cinsinden verilen değerler 18.1'e bölünerek mmol/l olarak da hesaplanabilir. (39) Aşık Diabetes Mellitus tanısı koyduracak değer, bir hafta arayla 2 kez 125 mg/dl'nin üzerinde kan şekeri değeri bulunmasıdır. Bu durumda OGTT gibi tanıyı destekleyecek bir başka tetkik yapmaya gerek yoktur. AKŞ, 100-125 mg/dl arasında olanlarda OGTT yapılır.

Postprandiyal veya tokluk kan şekeri, herhangi bir öğün yemeğinden 2 saat sonra bakılan kan şekeri.

İdrar Analizi

Uygulanan metoda bakılmaksızın, idrar glukozunu kan glukozunun bir göstergesi olarak kullanmanın yarattığı birçok problem vardır. Mesaneden alınan idrardaki glukoz konsantrasyonu, bu idrarın oluşturulduğu andaki kan glukoz seviyesini yansıtmaktadır. Bu nedenle sabah idrarında bulunan glukoz miktarı, sabahki kan şekerini değil, bütün gece boyu çıkarılan glukozu gösterir. Kan glukozu ile idrar glukozunun daha doğru bir şekilde korelasyonu için kullanılacak bir yöntem hastanın çift miksiyon yaparak, ilkinde mesaneyi boşaltması ve 1.5 saat içinde ikinci bir miksiyon daha yaparak idrar şekerine bu ikinci örnekten bakılmasıdır. Gerçi mesanenin tam anlamıyla boşaltılamaması (fazla miktarda rezidüel idrar kalması), yapılacak işlemin tam olarak anlaşılabilmesi problemi ve zahmetli olması, bu testin yararlılığını bozmaktadır. Tip 1 Diabetes Mellituslu ve Tip 2 Diabetes Mellituslarda, özellikle insülin kullanan hastaların büyük bir kısmında, artık kan glukoz takibi kendi idrarında glukoz takibinin yerini almıştır.

Diğer Laboratuvar Metodları

Açlık lipid profili: Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid.

Proteinüri mevcutsa: Serum kreatinin ve serum üre.

İdrar kültürü (idrar mikroskopisi anormalse veya dizüri semptomları varsa).

Tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH).

EKG (erişkin diyabetlilerde).

Plazma insülin.

Proinsülin.

C peptid.

Spesifik proinsülin antikoru (poliklonal-monoklonal).

Tip 1 Diabetes Mellitus tanısında, prelinik dönemde aşikar diyabet yoktur.

Glukozile Hemoglobin Ölçümleri(40)

Glukohemoglobin, glukoz ile hemoglobin molekülünün her iki beta zincirlerinin N-terminal aminoasitlerinin birleşmesiyle ortaya çıkan bir ketoamin reaksiyonudur .

Erişkinlerde kandaki hemoglobinin %97'sini HbA1, %2'sini HbA2, %1-2'sini HbF oluşturur. HbA1'in (yani HbA); HbA1a, HbA1b, HbA1c olmak üzere 3 komponenti vardır ve bunlardan en çok bulunanı HbA1c'dir.

Normal şartlarda da glukoz vücut proteinleriyle bağlanabilir. Buna glukozillenme diyoruz. Ancak diyabetteki hiperglisemi olayında proteinlerin glukozillenme miktarı çok yükselir. Glukozillenen proteinlerin en önemlisi de hemoglobindir. Glukozillenebilen belli başlı diğer proteinler; lens proteinleri, eritrosit membran proteinleri, sinir proteinleri ve albümindir. Hemoglobin bir kez glukozillendikten sonra, eritrositin yaşam süresi boyunca stabil kalır. Glukozile Hb ölçümleri HbA1'in en büyük çoğunluğunu oluşturan HbA1c ile yapılır ve sonuç total Hb yüzdesi olarak yazılır. Kanda çok yükselmiş olan glukoz bu proteinlerle enzimatik olmayan yollarla birleşir (41, 42)

HbA1c, son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glukozuyla orantılı artacağından, kronik hipergliseminin bir göstergesidir. Kan glukozundaki günlük veya kısa süreli oynamalar hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik ataklar yansıtmamakla beraber, uzun süreli kontrolü değerlendirmede bugün için en iyi yoldur. Hastanın kooperasyonunu gerektirmeyen objektif bir ölçümdür. WHO ve ADA, metabolik kontrolü iyi Tip 2 diyabetliler için yılda 1 kez, metabolik kontrolü kötü Tip 2 ve Tip 1 diyabetlilerde ise yılda 4 kez HbA1c ölçümü önermektedir. Son 6-8 haftadaki ortalama kan glukozu şu formülle hesaplanabilir:

$$\text{Ortalama kan glukozu} = (\text{HbA1c} \times 33,3) - 86$$

Üremili, hiperlipidemili ve anormal HbF düzeyleri olan hastalarda (talasemi, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık, gebelik), aspirin alınımında, alkolizmde yanıltıcı yüksek değerler, hemolitik anemi, HbS, HbC, HbD'li hastalarda ise yanlış olarak düşük değerler elde edilebilir. (43)

HbA1c'nin nondiyabetik erişkinlerdeki değeri %4-6 arasındadır. Diyabetiklerde ise %4-6 arası çok iyi kontrolü, %6.5-7.5 kabul edilebilir sınırdaki kontrolü, %7.5 ve üzeri ise kötü diyabet kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyinin %7'den %9 veya üzerine çıkması komplikasyon olasılığını artırır. ADA son önerilerinde HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir (44).

Uzun süreli hiperglisemide protein içeriği olan LDL de glukozillenir ve LDL reseptörüne bağlanamaz. Sonuçta kan LDL düzeyleri yükselir. Glukolize LDL, daha ileri dönemde köpük hücre oluşumunu da hızlandırarak ateroskleroza artırır.

Glukolize Hemoglobinin 2,3-difosfogliserat bağlama yeteneği azalır ve oksijene olan afinitesi artar. Bunun sonucunda da anjiyopati gelişimi artar. (45)

Glukozile Serum Proteinleri (Fruktozamin)

Vücuttaki her protein glukozile olur. Serum fruktozaminini, serum proteinlerinin (başlıca albüminin) enzimatik olmayan bir yolla glukozilasyonu sonucu ortaya çıkar. Serum fruktozaminini, genellikle 1-3 hafta gibi kısa bir sürede glisemi seviyelerini yansıtır. Ancak, uzun süreli glisemi kontrolünü değerlendirmeyi amaçlayan çoğu merkezde, glukohemoglobin ölçümleri daha çok tercih edilmektedir. Bir hafta süreyle sıkı diyabet kontrolü yapılması halinde, serum glukozile proteinlerinde %40 kadar azalma meydana gelmesine karşın, HbA1c 'de %10 kadar azalma olur. Fruktozaminin normal sınırı 1.5-2.7 mmol/L'dir.

DİABETİN KOMPLİKASYONLARI

Uzun süreli hipergliseminin damarlarda olumsuz değişiklikler yaptığı bir çok araştırma ile gösterilmiştir. Bu değişiklikler akut metabolik ve kronik olmak üzere 2 grup altında incelenebilir:

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

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

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerin aynısı olup, hiperglisemi varlığında daha ivmelenmiş ve erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü olan değişiklikler olup, organsal hasar, sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır. Diyabetik mikroanjiyopatik değişiklikler, diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz demek yanlış değildir. Buna karşılık; diyabetik mikroanjiyopatik değişiklikler genellikle diyabete has olan ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır.(46, 47)

Diyabetin Mikroanjiopatik ve Makroanjiopatik Kronik Komplikasyonları (48):

Göz	: 1. Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopati) 2. Vitreus kanaması 3. Rubeozis iritis 4. Glokom 5. Katarakt 6. Oküler kas felci
Böbrek	: 1. İnterkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson) 2. Kronik böbrek yetersizliği 3. Renal papiller nekroz 4. Kronik pyelonefritis 5. Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
Periferik sinir ve MSS	: 1. Somatik diyabetik nöropati 2. Otonom diyabetik nöropatisi 3. Diyabetik inmeler
Kardiyovasküler sistem	: 1. İskemik kalp hastalıkları 2. Diyabetik kardiyomiyopati 3. Diyabetik periferik arter hastalığı 4. Diyabetik arterial organ beslenme bozukluğu
Deri ve bağ dokusu	1. Necrobiosis lipoidica diabetorum 2. Xantoma diabetorum 3. Granuloma annulare 4. Fronkuloz

- Gebelik
5. Mikotik infeksiyonlar
- : 1. İri bebek gelişimi insidansında artış
2. Kongenital defekt (bebekte)
 3. Gebelikte miad gecikmesi
 4. Neonatal ölüm değerlerinde artış

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, Tip 2 DM için henüz aşikar DM'nin 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 (49,50, 51, 52).

Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörleri 3 grupta toplayabiliriz:

A) Diyabete özgü faktörler:

- Metabolik kontrol
- Hiperinsulinemi
- Kadın-erkek farkı kalkması
- Spesifik diyabetik anjiopati
- Diyabetik 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 diyabet gelişimine genetik yatkınlık

Makrovasküler komplikasyonların, patogenezi diyabetin makrovasküler komplikasyonları (MVK) esas olarak ilerlemiş bir ateroskleroza ikincil olarak meydana gelirler, çünkü diyabet, ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetik olmayanlarda da gözlenen kardiyovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler fakat bu kardiyovasküler değişiklikler diyabetik hastalarda, daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha süratli ve agresif bir seyir gösterir. Tip 2 diyabetiklerde MVK ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60'ı koroner kalp hastalığıdır. Henüz bilinmeyen bir nedenle kadınlarda MVK'nın daha ölümcül veya ağır seyrettiği Framingham çalışmasında açık olarak gösterilmiştir. (53)

Diyabet sıklıkla dislipidemi, hipertansiyon ile birlikte olmasına karşın, ivmelenmiş ateroskleroz için tek başına da bir risk faktörü oluşturmaktadır. Diyabetik ortam, ufak aterojenik LDL parçacıklarının artışı, okside veya glukozile LDL artışı, trombosit agregasyonu artışı, hiperviskozite, endotel hücre fonksiyonu bozukluğu, fibrinolitik aktivite ve pıhtılaşma faktörlerinin artışı ile karakterizedir. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'de, hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşmasında etkin olmaktadır. Diyabet, sıklıkla ateroskleroz risk faktörleriyle birlikte; hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, obezite, hiperinsülinemi vb. gibi.

Hipertansiyon prevalansı Tip 2 diyabetiklerde en az iki misli daha fazladır, çünkü bu hastalarda obezite ve insülin rezistansı sıklıkla diyabete eşlik eder. Tip 1 DM'de ise nefropati olmaksızın hipertansiyon nadirdir, hastalar aterosklerotik olmak için yeterli süre yaşayamadan, nefropati nedeniyle daha erken yaşlarda kaybedilirler.

Ateroskleroz, kalp alt ekstremite ve beyin arterlerini tutarak, miyokard infarktüsü, ayak veya bacak gangrenleri veya inmelerin sıklıkla nedeni olur. (54)

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında başlıca 3 ana patoloji incelenmektedir:

1. Diyabetik kalp hastalığı,
2. Periferik arter hastalığı (PAH),
3. Serebrovasküler hastalık (SVH).

DİYABETİK KALP HASTALIĞI

Diyabetik kalp hastalığı başlıca 3 ayrı patolojiden oluşur; koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik kardiyomiopati ve diyabetik otonom nöropati. Diyabette KAH multidamar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu fazla ve kadınlarda daha sık

ve daha ölümcüldür. Menopoz öncesi kadınların kardiyoprotektivitesi diyabet ile ortadan kalkar. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genelde komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır, kan glukozunun kontrolünü bozarak, diyabetik komaların da (ketotik ve nonketotik hiperglisemik) öncüsü olur. Diyabetik ketozis de myokard enfarktüsünü provoke eder.

Diyabetik myokardiyopati, valvuler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliklerinin nedenidir. Postmortem olarak kardiyomegali ve myokard fibrozu vardır, myokarda kapiller bazal membran kalınlaşması interstisyel ve pervaslüker fibrozis, kapiller mikroanevrizmalar vardır. Diastolik fonksiyon bozukluğu ekokardiyografik olarak saptanabilir. Otonom nöropati, daha önce de bahsedildiği gibi ani kardiyak ölümlerin de sıklıkla nedenidir (55).

PERİFERİK ARTER HASTALIĞI (PAH)

Diyabetik hastalardaki PAH, diyabetik olmayanlardan farklı değildir, daha erken başlar ve sıktır ve daha fazla ilerler. Diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 misli daha fazladır ve diz altında ufak ve orta çaplı damarların lezyonları vardır. Nöropati ve mikrovasküler hastalıkla birlikte gangren oluşmasını kolaylaştırır. Dislipidemi, hipertansiyon, sigara içimi gangren için ilave risk faktörleridir. En belirgin klinik bulgu, baldır, uyluk veya kalçalarda bacağın kullanımını takiben oluşan ağrı, intermitant kladikasyondur. İstirahat sırasında olan ağrı ise nöropatik veya iskemik olur, ayağın sarkıtılmasıyla kaybolması iskemi lehinedir, nöropatik ağrılar devam eder. Ekstremitte kan akımının yetersiz olması; ayak ve bacak derisinde atrofiye, kılların dökülmesine, derinin parlak ve ince, soğuk olmasına neden olur.

Fizik muayenede derinin soluk renkli, soğuk olması, ayağın yukarı kaldırılmasında normal tarafa göre fazla solukluk olması ve tekrar sarkıtma durumunda gecikmiş dolma ile kızarıklık olması tipiktir. Vasküler yetmezliğe karşın dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızları alınıyor olabilir. Tanı noninvaziv olarak Doppler USG ile transkütan oksijen basınç ölçümleri ile konabilirse de, kesin tanı arteriografiyledir. Arteriografi kullanılan radyokontrast madde, böbreklerdeki hafif bir bozukluğun artmasına, hatta akut böbrek

yetmezliğine neden olabilir. Diyabetin neden olduğu veya hızlandığı periferik arter hastalığının klinikte karşımıza çıkan şekli diyabetik ayaktır. Ortopedi kliniklerinde non-travmatik alt ekstremite amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayaktır (56, 57).

Diyabetik ayak etyolojisinde rol oynayan başlıca faktörler 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 arteriovenoz şartlar artar, hipoksi ve asidoz olur. Diyabetik ayak lezyonlarının %75'inden nörolojik faktörler sorumludur. (58, 59)

B) Vasküler faktörler: Mikroanjiopati ve makroanjiopati diyabetik ayak lezyonunda birlikte rol oynarlar. Makroanjiopati sonucu ayak beslenmesi bozular. Kanlanma bozuk olduğu için yara iyileşmesi de geç ve zor olur.(60)

C) İnfeksiyon: Diyabetlilerde enfeksiyona karşı bir direnç düşüklüğü vardır. İskemik ve nöropatik ayak da bu direnç düşüklüğü ile birleşince enfeksiyon çok sıktır. İnfeksiyonlardan %70 oranında mikst aerob ve anaerob flora sorumludur. B. Fragilis, Peptostreptokoklar, Proteus, S. Epidermidis, S. Aureus, S. Faecalis, Pseudomonas ve Enterobakterler sık görülen mikroorganizmalardır. (56)

Diyabetik ayakta oluşan lezyonlar etyolojilerine göre 2 değişik şekildedirler. Ancak sıklıkla diyabetik ayakta ikisi birlikte (nöropati ve iskemi) bulunurlar.

1) 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 seyredirler. Gerçek osteomyelitte görülebilir. Genellikle baskı bölgelerinde ülser vardır. Kallus oluşumu fazladır.

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

SEREBROVASKÜLER HASTALIK (SVH)

Beyine kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar ve bu damarlarda trombus oluşumu, hiperkoagülabilité yaratan faktörlerin de yardımı ile diyabetiklerde sıklıkla olur. Tip 2 DM'li hastalardaki yaş faktörü kolaylaştırıcı diğer bir etkidir. DM'de trombotik inme riski 2-6 misli artmıştır. İnmeyle bağılı ölümlerin %7'si diyabetlidir. Diyabetiklerin %25'i inmelerden ölmektedirler. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta, daha fazla sekel bırakmaktadır. SVH, kadınlarda daha sık ve daha ölümcüldür. Diyabetik SVH olanlar ya asemptomatik bir üfürüm duyularak tanınırlar veya geçici iskemik atak tablosu ile doktora başvururlar. Kanama tipi inmeler, diyabetik hastalarda ancak %8 oranındadır. (61)

DİYABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Patogenez: Diyabetik komplikasyonların oluşmasında rol oynayan faktörler her ne kadar kesin olarak anlaşılmamış ise de, etkili olduğu bilinen bazı mekanizmalar şunlardır:

1. Proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyonu,
2. Poliyol-myoinositol yolağının yoğun işlerliğı,
3. Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler,
4. Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstrasüler matriksin primer bozuklukları,
5. Koagülasyon sistemi, büyüme faktörlerine ait anormallikler.

Bu patogenik mekanizmalar hakkında bilgilenmek, organ hasarını anlamak bakımından önemlidir.(61)

Proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyonu Glukozilasyon, normalde enzimatik posttranslasyonel bir olaydır. Glukoz, ortamda fazla miktarda mevcutsa, kontrol edilemeyen bir şekilde ve nonenzimatik glukozilasyon denen bir reaksiyonla, proteinlerin yapısına kaynaşır. Vücudun bütün proteinleri, yüksek glukoz düzeylerine uzun süre maruz kalırsa glukasyona uğrar. Glukozun hücreye girmesi için insülinin gerekli olduğu hücrelerdeki intraselüler proteinler, bu glukasyondan kısmen korunurlar. Dolayısıyla diyabetik hastalarda hiperglisemiye karşın, bazı hücre içi proteinleri glukasyona uğramayabilirler. Çünkü glukoz, insülin yokluğunda veya etkisiz olduğunda bazı hücrelere giremez.

Glukasyona uğramış intraselüler ve ekstraselüler proteinlerin bazılarının fonksiyonları (hemoglobin, albumin, lens proteini, fibrin, kollajen, lipoproteinler, antitrombin sistemi ve hepatik endotelial glukoprotein tanıma sistemi gibi) değişir, bazılarında ise değişiklik olmaz. Lens proteininin (kristalin) glukozilasyonu, katarakt oluşmasında rol oynar. Yapısal proteinlerin (Tip IV kollajen, laminin gibi) glukozilasyonu, yapısal değişikliklerle bu proteinlerde anormal çapraz bağlanmalar meydana getirerek işlevinde bozukluk yaptığı gibi, normal parçalanmaya dayanıklı hale gelir.

Ayrıca kollajenez enziminin glukozilasyonu ile, bu enzimin kolajeni parçalama işlevi de bozulur ve dokuda birikime uğrar ve biriktirdiği dokuda tahribat meydana getirir. Bazal membran kollajeni, glukozile olarak kalınlaşmaya neden olur, glukolize olmuş proteinlerin bazal membrandan sızarak, mezenkimde birikime uğramasına ve immün komplekslerin burada birikimine neden olur. Deri kollajeninin glukozilasyonu, derinin elastisitesinin azalmasına, sertleşmesine ve eklem hareketinin kısıtlanmasına neden olur.

Eritrosit membranlarının glukasyonu, eritrosit ömründe azalmaya, eritrositlerin şekil bozukluğuna neden olur. Bu nedenle dokulara geçebilirliği azalır, renal ve retinal iskemi yaratır. Lökosit membranında glukasyon, kemotaksis, diapedez, fagositoz, bakterisidal aktivitenin azalmasına neden olur ve sonuçta infeksiyonların üstesinden gelmede zorluk yaratır. Von Willebrand faktör glukozilasyonu trombosit agregasyonu artışına neden olur. Hemoglobinin glukasyonu, oksijen afinitesinde önemli bir sorun yaratmaktadır.(62)

Poliyol-miyoinositol yolağı: Sorbitol ve miyo-inositol metabolizmalarındaki hiperglisemiye bağlı oluşan değişiklikler, diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemlidir. Miyoinositol pek çok hayvan ve bitki hücrelerinde bulunan bir bileşiktir. Miyoinositol glukozdan sentez edilir. Glukoz ve miyoinositolun kimyasal yapısı birbirine benzer ve bu benzerlik nedeniyle glukoz ortamda fazla miktarda bulunduğu miyoinositol taşıyıcılarıyla yarışmaya girerek, hücrelere miyoinositol transferini engeller ve hücrelerde miyoinositol eksikliği yaratır.

Hücre içi miyoinositol azalması fosfoinositid metabolizmasını bozar azaltır. Bu sistem aktivitesinin azalması protein C kinaz enzim aktivitesi azalmasına ve $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesi azalmasına neden olur. Azalmış $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ aktivitesi, intraselüler Na^+ birikimine ve sonuçta miyelinli sinir liflerinde, Ranvier nodlarında ödeme, nodal depolarizasyonun, sinir iletiminin blokajına ve dolayısıyla iletim hızının azalmasına neden olur. Olaylar daha ilerlediğinde paranodal demiyelinizasyon olur. Sinir dışı dokularda da

(retina, renal glomerül, aort) hipergliseminin miyoinositolu azalttığı ve Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Hiperglisemi hallerinde ise, glukoz, aldoz reduktaz enzimi yoluyla sorbitole dönüşür.. Osmotik bir etki gösteren sorbitol hücre içine fazla miktarda suyun çekilmesine, böylece hücre ödemine neden olur. Bu yolağın aktivitesi, lenste, lens fibrillerinin şişmesine ve sonuçta parçalanmasına ve proteinlerin presipitasyonu ile katarakt oluşmasına neden olur. Aynı yolak retinopati, nefropati ve aort hastalığının oluşmasında da önemli rol oynar.

Hemodinamik değişiklikler: İnsülin yetersizliği nedeniyle, kontrainsülin sistem aktivasyonu sonucu, kanda yüksek miktarlarda olan büyüme hormonu, glukagon, kortizol vazodilatör etki yaparak, dokularda kan akımı artmasına neden olur. Artmış hidrostatik basınç, kapiller yatakta tahribat yapabilecek birçok proteinin ve immün kompleks gibi makromoleküllerin kan damarları duvarından filtrasyonunu artırır ve bu moleküllerin mezengiyumda birikmesi sonucu, bazal membran ve mezengiyum komponentlerinin sentezleri stimüle olur. Bu proteinlerin birikime uğraması, damarın geçirgenliğini daha da artırır ve bir kısır döngü oluşur. Bu tip hemodinamik değişiklikler diyabetik nefropatinin başlangıcındaki bazı değişiklikleri izah ederse de, bugün için daha ziyade diyabetik mononöropatilerin oluşumunda önemli olduğu kabul edilmektedir.

Redoks potansiyellerindeki değişiklikler: Serbest oksijen radikalleri (süperoksid, H₂O₂ ve hidroksil vb) hipoksik ve hiperglisemik durumlarda vasküler fonksiyonları bozmaktadır. Bu nedenle diyabetik komplikasyonlardan sorumlu kabul edilmektedirler.

Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstraselüler matriksin primer bozuklukları, koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler de diyabetik komplikasyonların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (61).

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir.

Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA_{1c} düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar.

Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatidir.(56, 63)

A— DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati (DN) özellikle batı ülkelerinde, terminal böbrek yetmezliğinin (TBH) esas nedenidir. DN'nin insidansı Tip 1 ve Tip 2 DM'de birbirine yakındır. Tip 1 DM'li hastaların %30-40'ında DN görülür. Bu hastaların çoğunda hastalığın başlangıcından itibaren 10 yıl içinde önemli derecede renal hasar saptanmaktadır. Bazı araştırmacılar, bu insidansın son yıllarda glisemik kontrolün daha iyi olması nedeniyle azaldığını ifade etmektedir. Diyabetik nefropatisi olan hastaların %50-60'ında Tip 2 DM vardır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre, Tip 2 DM'de nefropati prevalansı %5-10'dur. Bunun nedeni, bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer çalışmalar DN'nin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20 yılda %25-60 olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında Tip 1 DM'ye göre 10-15 defa daha sık görülmektedir.(61)

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

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen'in tanımladığı beş evreden geçer.(64, 65)

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Evresi: Hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızı: GRF >135 ml/dk1.73 m²) ile GFR %20-40 artabilir ve egzersiz sırasında, belirgin üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir.

Böbreklerin (böbrekler %20 oranında büyür) hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranında (BM) hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler. (56, 49, 66)

Evre 2: Sessiz Dönem: Klinik bulgu yoktur. Ama morfolojik değişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. Glomeruler filtrasyon hızı yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin üriner albümin (UAE) ekskresyonu devam eder. Glomeruler bazal membranda kalınlaşma ve mezangiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçemez. İyi glisemi kontrolü ile düzelme gözlenebilir.(66)

Evre 3: Başlangıç Halinde (Incipient) Diyabetik Nefropati Dönemi (Mikroalbüminürik Evre): Bu dönemde GFR normaldir. Üriner albümin ekskresyonu (UAE) mikroalbümürük düzeyde, yani 30-300 mg/24 saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşikâr nefropatinin habercisidir. Hastanın mikroalbüminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır.

Bu dönemde birçok hastada hipertansiyon sınırına varmayan progressif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0.8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle ACE inhibitörleri) klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir. (66, 67)

Evre 4: Klinik (Aşikâr) Diyabetik Nefropati Dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri (<0.5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla hipertansiyon da vardır ve eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise renal fonksiyon kaybı hızlanır. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk'dir. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir. Böbrekte morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır. (68)

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetersizliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve perifetik 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'nin altına indiğinde renal replazman programına alınmalıdır. (69)

Diyabetik Nefropatili Hastanın Klinik Değerlendirilmesi:

Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az beş yıldır diyabeti olan hastada, başka bir nedene bağlı değilse, diyabetik nefropati olarak değerlendirilir. (70)

Mikroalbüminüri: 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 miktarı geceki idrardan %25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekte tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Son 6 ay içindeki, 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi, mikroalbuminüri varlığını kanıtlar .(71)

Tablo 3: İdrarla Albümin Atılımındaki Değişiklikler:

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

Nefropatinin erken tanısı, tedavisi ve takibinde mikroalbuminürinin araştırılması, diyabetik hasta için yaşamsal önem taşımaktadır. Albuminüri ile böbrek fonksiyonlarının kaybı arasındaki ilişki tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 4: Diyabetik Nefropatide Albuminüri ve GFR’de Azalma Hızı
GFR’de Azalma Hızı (ml/dk-yıllık)**

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Normoalbuminüri	1.2-3.6	0.96
Mikroalbuminüri	1.2-3.6	2.4
Aşık nefropati	9.6-12	5.4-7.2

Mikroalbuminürinin Değerlendirilmesi

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

Hastalara doktor tarafından hipertansiyon ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi vurgulamak ve glisemi kontrolünün önemini belirtmek gerekir. Hastaları kendi kendine tansiyonlarını ölçmeye ve kan glukoz seviyelerine bakmaya teşvik etmek gerekir. Ayrıca göstermelidir. üriner sistemle ilgili şikayetlerin bildirimi varsa, nefrotoksik ilaçlardan kaçınmaya özen göstermelidir

Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavisi

Diyabetik nefropati tedavisinde ilk yapılacak iş, iyi bir kan şekeri regülasyonudur. Kötü glisemi kontrolü ile nefropatinin sıklığı ve şiddeti arasında doğru ilişki olduğu ve sıkı kontrol ile nefropatinin başlamasının geciktirildiği ve ilerlemesinin yavaşlatıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Stockholm Girişim Çalışması ve Kumamoto çalışmalarının sonuçları açısından ADA tarafından saptanmış “Diyabetli Hastalarda Tedavi Standartları” çerçevesinde tüm diyabetli hastalar için belirlenen glisemi kontrol önerilerine uyulması gerekir.(70,71)

Diyabetli hastanın nefropati yönünden tedavisi, primer (normoalbuminürik olan risk altındaki bütün hastalar), sekonder ve tersiyer (aşikâr diyabetik nefropati’li hastalar) önlem olarak planlanmalıdır.

Primer önlemler: Hastalığın başlangıcında, henüz albuminüri yokken, glisemik kontrolün temini ve eğer varsa hipertansiyonun agresif bir şekilde tedavisi gereklidir. Ayrıca asemptomatik olabilecek üriner sistem infeksiyonlarının ve mesane disfonksiyonunun tedavisi şarttır. Normoalbuminüri olmasına karşın, ACE inhibitörlerinin (ACEİ) kullanılmasının DN progresyonunu ve mikroalbuminürinin oluşmasını geciktirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Sekonder önlemler: Mikroalbuminürinin olduğu bu devrede, glisemik kontrolün makroalbuminüriye geçişi önlediğine dair veriler azdır. Fakat mevcut tedavi rehberleri, glisemik kontrolü, aşikâr nefropatinin oluşması ve ilerleme riski üzerine etkisi nedeniyle tavsiye etmektedir.

Tersiyer önlemler: Bu devrede, arteriyel hipertansiyon, albuminüri ve bozuk glukoz kontrolü, azalmakta olan GFH’yi etkileyebilecek ana değişken faktörlerdir. Kan glukozu kontrolünün, bu evrede DN seyrini değiştirdiğine dair bazı araştırmalar vardır. Oral hipoglisemik ilaçların birçoğu böbreklerde metabolize ve elimine edildiği için, bu devrede

toksiste yaratabileceğinden kullanılmaları sakıncalıdır. Bu devrede hipertansiyon erken ve sık görülen bir olaydır. Ayrıca noktürnal bir hipertansiyon da vardır.

Hipertansiyonun agresif tedavisi, GFH'nin azalmasını önler. Bu araştırmalar, hedef kan basıncı değerlerinin 130/80 ve hatta 120/75 mm Hg (eğer tolere edilebiliyorsa) olması gerektiğini, bu şekilde GFH'deki azalmanın en aza indirgenebileceğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla agresif kan basıncı kontrolünün sağlanması için elde mevcut bütün imkanlar ve ilaçlar, özellikle ACEİ kullanılmalıdır.

ACEİ, günümüzde DM tedavisinde kullanılan ilk basamak ilaçlardır. Bu ilaçlar intraglomerüler basıncı, tercihen eferent arteriollerin dilatasyonunu temin ederek ve anjiotensinin mezengiyal matriks birikimini, glomerüler ve hücrel hipertrofiyi artırıcı etkilerini de önleyerek, DM tedavisinde diğer antihipertansiflerden ayrıcalıklı bir yere sahiptirler.

Diyabetik hastaların üremiye toleransları azdır. Retinopati ve nöropati daha çabuk ilerler, hipertansiyonun kontrolü daha zordur, glisemik değişiklikler daha siktir ve kontrolü güçtür. Diyabetik hastalarda diğer renal hastalıklar da daha sık görülür. Asemptomatik bakteriüri ve pyelonefrit 2 misli daha sık görülür. Atonik mesane, glukozüri ve perfüzyon bozuklukları, infeksiyonları kolaylaştırır.

Nekrotizan papillit (renal papiller nekroz) diyabetik hastalarda daha siktir. Diyabete özgü değildir, fakat nekrotizan papilliti olan hastaların yarısında diyabet mevcuttur. Ateş, oligüri, anüri ve böbrek yetmezliği ile birlikte. İdrarda eritrositüri, lökositüri ve nekrotik doku parçacıkları bulunur. Sistemik antibiyotik tedavisi gerektirir.

Renal arter stenozu da, eşlik eden ateroskleroz nedeniyle, diyabetik hastalarda daha siktir. Hiporeninemik hipoaldosteronizm nefropatili hastalarda sıklıkla, hiperkloremik, hiperkalemik asidoz tablosu ile birlikte görülür. Makula densa ve juksta-glomerüler aparatındaki reseptörlerin otonom nöropati nedeniyle normal fonksiyonlarının bozulmasından meydana gelir. (72)

B— DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabet, gelişmiş ülkelerde, 20-75 yaşları arasındakilerde başlıca körlük nedenidir. Körlük, diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre 20 misli daha sık olarak görülmekte olup, hastalığın 15. yılından sonra belirir. Tip 1 DM hastalarının %10-15'i ve Tip 2 DM hastalarında bunun yarısı kadar körlük vardır ve körlüğün nedeni diyabetik retinopatidir. Diyabetik Retinopati'nin derecesi, diyabetin tipi ne olursa olsun, hastalığın süresi ile orantılı

olarak artar. Diyabetin süresi 5 yıl olduğunda %20-25, 10. yılda %50-75, 15 yıldan sonra %95'e ulaşır. (73)

Tipik mikroanjiopatik lezyonlar, retinopatiyi oluşturur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik Retinopati 2 Gruba Ayrılır:

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)

Diyabetik hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3., 4., 6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir.(56, 74)

Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım maküladır. Diyabetik makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir.

Diyabetik Retinopati Tanısı Konurken Şu Tetkikleri Yapmak Gerekir:

— Direkt veya indirekt oftalmoskopi,

— Retina fotoğrafı,

— Fluorescein fundus anjiyografisi (FFA).

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. (66, 75)

Diyabetik hastalarda önce retinopati, arkasından nefropati gelişir. Diyabetik bir hastada retinopati olmaksızın nefropati tespit edilirse, nefropati için diyabet dışında bir sebep aramalıyız.

Sağlıklı kişilerde glukoz normal yolla metabolize olarak laktat ve pirüvata dönüşür. Diyabetik hastalarda ise hiperglisemi halinde aldoz redüktaz enzim aktivitesi artar ve glukoz sorbitole okside olur. Sorbitol daha sonra fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol ve daha az oranda da fruktoz birikir. Bu olayın yanı sıra hücre içi myoinositol eksikliği ve Na-K ATPaz aktivitesinin azalması da hücre zedelenmesini artırır.

Biriken sorbitole bağlı, hücre içi myoinositol azalır. Myoinositol azaldığı için de Na-K-ATPaz aktivitesi azalır ve hücre içinde sodyum birikir. Hücre içi ödem ve harabiyet gelişir. (76)

Farklı bir teoriye göre de, diyabetiklerde proteinlerin non-enzimatik yollarla glukolize olduğu göz önüne alınmaktadır. Bu glukolize proteinler doku ve damar duvarlarında birikirler ve geri dönüşümsüz glukozillenme son ürünlerini oluştururlar. Bunlarda diğer yapı proteinleriyle etkileşerek enzimatik aktivite ya da diğer biyolojik aktivitelerde değişikliklere yol açarlar.(77)

Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir. (78)

Diyabetik Retinopatinin Tedavisi:

Öncelikle iyi bir kan glukoz 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.

C— DİABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında; Diabetes Mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkar. Nöropati, diyabetin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, diyabet yaşının artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Bir başka deyişle, diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazılarında kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi genetik katkıyı telkin etmektedir. (56)

Diyabetik Nöropatinin Patogenezi

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

Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

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

1- Simetrik polinöropatiler

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

2- Fokal ve Multifokal nöropatiler

- Kranial sinir lezyonları
- Gövde ve ekstremite mononöropatisi
- Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi

2- Mikst formlar

1- Simetrik Polinöropatiler

Duyusal polinöropati: Diyabetik olgularda en sık ortaya çıkan sinsi başlangıçlı bir nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi baş parmaklarda ortaya çıkar, hastalık ilerledikçe ayağı ve daha yukarıda bacakları etkiler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir, eldiven şeklinde hipoestezi olur .(79) En sık semptom, uyuşukluk ve karıncalanma duyusudur. Ağrı problem yaratabilir, şimşekvari ağrı da ortaya çıkabilir ve geceleri özellikle ayaklarda yanıcı pareteziler olur.

Proksimal Simetrik Motor Nöropati: Kalça ve uyluğu etkileyen, relatif olarak simetrik kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Progresyon sinsi olabilir. Başlangıçta lumbal veya üst bacak ağrısı birlikte olabilir. Kuvvetsizliğin ilerlemesi haftalar ve bazen aylar alır. Patella refleksi kayıptır. Gliseminin iyi kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Bir veya iki uyluk etkilenebilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Ağrı sıklıkla 3 ay sonra azalmaya başlar, 12 ayda iyileşir .(56)

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

Otonomik Nöropatinin Klinik Bulguları

- A- Pupiller ve Lakrimal Gland Disfonksiyonu
- B- Kardiyovasküler Bozukluklar
 - Kalp hızı anormallikleri
 - Postural hipotansiyon
- C- Termoregülatuar Bozukluklar
 - Distal anhidrozis
 - Gustatuar terleme
 - Isı değişikliklerine anormal vazomotor cevaplar
- D- Gastrointestinal Sistem Bozuklukları
 - Özofagial atoni
 - Gastrik ve duodenal atoni
 - Safra kesesi atonisi
 - Kolon atonisi

- Anal sfinker zayıflığı
- E- Genitoüriner Bozukluklar
 - Mesane atonisi
 - Retrograd ejakulasyon-Empotans
 - Kadın seksüel disfonksiyonu
- F- Hipogliseminin farkına varamama
- G- Respiratuar kontrol bozuklukları

2- Fokal ve Multifokal Nöropatiler

Kraniyal Sinir Lezyonları: En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkla 6. sinir lezyonları görülür. Diyabetik 3. sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez.

Gövde ve Ekstremitte Mononöropatileri: Diyabetik nöropatide periferik sinirler izole veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir. Birçok periferik sinirin etkilenmesi tanımlanmıştır. Fakat en sık etkilenen periferik sinirler; ulnar, median, radial, femoral, uyluğun lateral kutanöz siniri ve common peroneal sinirlerdir. Başlangıç ani; bazen sinsice olabilir. Akut başlangıçlı olgularda ağrı önde gelen bulgu olabilir.(80)

Asimetrik Alt Ekstremitte Motor Nöropatisi: Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olabilir. Alt ekstremitelerde, proksimal kaslarda asimetrik kuvvetsizlik ve erime vardır. Pelvik femoral kaslardaki asimetrik kuvvetsizlik ve atrofinin ortaya çıkışı ya ani ya da adım adım progresyon şeklinde görülebilir. Ağrı en fazla geceleri şiddetlenir. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla aşikâr değildir. (56)

Diyabetik Nöropati Tanısı:

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

Klinik Değerlendirme Kriterleri:

A) Anamnez: Anamnez alınırken;

- 1- Diyabet dışı nedenler öncelikle dışlanmalıdır (toksik, metabolik, mekanik, vasküler vb).
- 2- Ailevi diyabetik periferik nöropati ve metabolik kontrol sorgulanmalıdır.
- 3- Nöropatik ağrının özellikleri belirlenmelidir.

Ancak, sistemik sorgulamanın sensitivite ve güvenilirliği çok fazla değildir.

B) Nörolojik Muayene:

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

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

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

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

C) Morfolojik Tetkikler:

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

Sural sinir biyopsisi komplikasyon doğurabilir. Tecrübeli bir cerrah ve nöropatolog tarafından yapılması ve değerlendirilmesi gerekir. Miyelinli sinir liflerinin bozukluğu ışık mikroskopunda morfometrik olarak değerlendirilebilir. Biyopsi ile nodal ve paranodal patolojiler, miyelinli liflerde aksonal atrofi ve miyelinsiz liflerin durumu incelenebilir. Biyopsi materyali ile aynı zamanda ilaçların sinirlere olan etkileri de gözlenebilir.

D) Elektrodiagnostik İncelemeler:

Özellikle elektronöromyografi (ENMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. Üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik

polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır. Ancak dejenerasyonu ve belirgin iletim yavaşlaması söz konusu kişide diyabetik polinöropatiyi düşündürmektedir.

E) Kantitatif Sensoriyel Testler:

Tarama ve klinik çalışmalarda yararlanılan testlerdir.

- 1- Vibrasyon hissi:** El ve ayak parmağında 120-200 Hz frekansta diyapozon veya biyoteziyometre kullanılarak bakılır. Geniş çaplı sinir liflerini değerlendirir.
- 2- Terminal testler:** Serbest sinir uçları ve onların miyelinsiz veya ince miyelinli liflerini değerlendirir. Küçük lif disfonksiyonunu gösterir. Soğuk ve sıcak ayrı ayrı değerlendirmelidir.
- 3- Dokunma hissi:** Geniş lifleri değerlendirir.
- 4- Ağrı eşiği** bakılabilir.
- 5- Vibrasyon hissi** diyabetik nöropatide %73 sensitif, %7 yalancı pozitif bilgi verir. **(56)**

HOMOSİSTEİN

Homosistein, metionin metabolizması esnasında oluşan ve yapısında sülfür bulunan bir amino asittir. Genetik veya edinilmiş pek çok faktör homosistein kan düzeyini etkilemektedir. Homosistein metabolizmasına katılan enzimlerin (sistationin sentaz veya termolabil metiltetrahidrofolat redüktaz) ya da metabolizması için gereken bir kofaktörün (Folat, B₁₂ vit.) eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır .(81)

Hiperhomosisteineminin kalıtsal formunda gözlenen aterosklerotik ve trombotik komplikasyonlarının nedenlerinin homosistein olduğu ilk kez Mc Culley tarafından ortaya atılmıştır. 1976'da Wicken tarafından vasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, genel popülasyonun % 9-15'inde orta derecede hiperhomosisteineminin bulunduğu ve hiperhomosisteineminin diğer risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız bir şekilde periferik vasküler, cerebrovasküler ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (82)

Vücutta homosistein düzeylerindeki artışın önemi, erken yaşlarda gelişen hayatı tehdit edecek derecede önemli olabilen damar tıkanıklıklarına (beyin, kalp-damar ve periferik) yol açmasıdır. Vurgulanması gereken önemli bir konu ise, hafif düzeylerdeki artışın bile damarlardaki tıkaçıcı mekanizmaları uyarmasıdır.

HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Homosistein metionin metabolizması esnasında oluşan ve yapısında sülfür bulunduran bir amino asittir. Homosistein 2 şekilde metabolize olur: Remetilasyon ve Transsülfürasyon.

Remetilasyon döngüsünde homosistein metionin sentetazın katalizlediği reaksiyonda metil grubu olarak kurtarılır. (83) B₁₂ vitamini (kobalamin), metionin sentetaz için esansiyel bir faktördür. N-5-metiltetrahidrofolat bu reaksiyonda metil donörü olarak görev yapar. N₅, N₁₀-metiltetrahidrofolat redüktaz ise remetilasyon sürecinde katalizördür. Fazla metionin ortamda bulunduğu veya sistein sentezi gerektiğinde homosistein, B₆ vitaminine bağlı sistationin beta sentetazın katalizlediği reaksiyonda sistationin oluşturmak üzere serin ile birleşir. Sistationin daha sonra sistoine hidrolize olur. Sistein ya glutationa bağlanır ya da sülfata metabolize olarak idrarla atılır. (84)

Homosisteinin Metiyonine Remetilasyonu:

S-adenozil metiyoninin düşük konsantrasyonları varlığında homosistein öncelikle metiyonin sentaz aracılıklı reaksiyonla remetilasyon yoluyla metiyonine dönüşür. 5-metiltetrahidrofolattan bir metil grubu elde edilerek ve kofaktör olarak vitamin B₁₂ kullanılarak reaksiyon gerçekleşir. Metil tetra hidrofolat, metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) tarafından katalize edilen bir reaksiyonla aktiflenir. MTHFR homosistein metabolizmasında indirekt etkili önemli bir enzimdir. (85)

Bir diyet proteini olan metiyonin SAM'e dönüşerek aktive olmaktadır. Bu reaksiyon, metiyonin adenzil transferaz (MAT) ve adenzin trifosfat tarafından düzenlenmektedir. SAM, metilgrubu alıcısı olan bileşikler azot, oksijen ve sülfür atomlarına transfer etmekte ve yan ürün olarak S-adenozil homosistein (SAH) oluşmaktadır. Transmetilasyon ürünü olan SAH, adenzin homosistein hidrolaz (AHH) enzimi ile adenzin ve homosisteine hidroliz olmaktadır. Adenzil homosistein, hidrolizi sonucu oluşan bu ürünlerle inhibe olmaktadır. Bu inhibisyona adenzil homosistein ve adenzil metiyonin birikimi eşlik eder. S-adenozil homosisteinin (SAH) hücrel konsantrasyonu veya adenzil metiyoninin adenzil homosisteine oranı biyolojik metilasyon reaksiyonlarında feedback regülatör olarak etki etmektedir. SAM/SAH oranı metilasyon durumunun göstergesi olarak kullanılabilir. (86)

Homosisteinin metiyonine remetilasyonunu katalizleyen metiyonin sentaz enzimi hayvansal dokularda yaygın olarak bulunur. Metil vericisi olarak 5-metil tetrahidrolofatı, prostetik grup olarak da kobalamini kullanmaktadır. 5-metilen tetrahidrofolat; serin ve glisin gibi tek karbon ünitesi kaynaklarından, THF'ye tek karbon ünitesini transfer ederek 5-10 metilentetrahidrofolatın oluşması ve bunun MTHFR enzimiyle redüklenmesi sonucu de novo olarak sentezlenmektedir. (87)

5-metil-THF homosistein metiltransferaz enzimi, homosistein metabolizmasını folatla ilişkili kılmaktadır. Bu enzim bazal düzeyde metiyonin sağlanması, homosisteinin elimine edilmesi ve folat kofaktörlerinin oluşumu için önemlidir (88).

Homosistein metabolizmasındaki diğer yolak, böbreklerde az, karaciğerde daha fazla bulunan, betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimiyle katalizlenen homosisteinin betain bağımlı metilasyonudur. Kobalaminden bağımsız olan bu reaksiyonda metil grupları betain üzerinden homosisteine transfer edilerek metiyonin oluşmaktadır. (87)

Homosisteinin Transsülfürasyonu

S-adenozil metiyonin konsantrasyonu yüksek olduğunda merkezi sinir sistemi hariç, homosisteinin büyük bir kısmı; vitamin B₆ kullanılarak, sistatyonin B-sentaz enzimi aracılığı ile sistatyonine ve sistatyoninden transsülfürasyonla sisteine metabolize olabilir. (85)Sistatyonin sentezindeki artış, metiyonin fazlalığına karşı metabolik bir adaptasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Oluşan sistatyonin; sistatyonaz enzimiyle sistein ve α -ketobütirata hidroliz olmaktadır. Fazla sistein ise taurin ve inorganik sülfata okside olur.

Böylece transsülfürasyon yolağında sistein sentezine ek olarak, potansiyel olarak toksik olan homosistein, etkili bir şekilde katabolize edilmektedir. Bu metabolik yoldaki enzimlerin her ikisi de; sistatyonin beta-sentaz (CBS) ve gamma-sistationaz, kofaktör olarak vitamin B₆ bağımlıdır. (89)

Hiperhomosisteinemi

Normal homosistein konsantrasyonu açlıkta 5-15 Mmol/L arası değişir. (90) Kang ve arkadaşları homosisteinemiği 15 ile 30 Mmol/L arası hafif; 30 ile 100 Mmol/L arası orta ve 100'ün üzeri için ağır, olarak sınıflamışlardır. (91)

Hiperhomosisteineminin 2 temel nedeni vardır:

- 1) Homosistein metabolizmasındaki bir enzimin genetik defekti.
- 2) Vitamin-kofaktör eksikliğine yol açan alım eksikliği.

Homosistinüri veya hiperhomosisteinemi, nadir genetik enzim eksiklikleri sonucu oluşur ve yüksek miktarda plazma ve idrar homosisteinine yol açar. Sistation beta sentetaz eksikliği, ağır homosisteineminin en sık görülen genetik bozukluğudur. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosisteinüri 400 Mmol/L'ye varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkar. (92) Homozigot formunda, iskelet deformiteleri, zeka geriliği ektopia lentis, tromboemboli ve ağır ateroskleroz görülür. (93) Heterozigot formunda ise plazma homosistein seviyeleri 20-40 Mmol/L civarında olmaktadır.

Homozigot N₅,N₁₀metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği ağır hiperhomosisteinemi nedeni olabilir. (94) Ayrıca, metionin sentaz eksikliği ve metionin sentazın aktivitesini etkileyen B₁₂ vitamininin metabolizma bozuklukları da, hiperhomosisteinemiye yol açan remetilasyon siklus bozukluklarındanır.

Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerinin (B₁₂ vitamini, folat, B₆ vitamini) eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açabilir.

Birçok ilaç ve toksin, plazma homosistein konsantrasyonunu artırır. Metotreksat metionin sentazın bir kosubstratı olan folatı azalttığından, plazma homosistein konsantrasyonunda geçici bir artma meydana gelir. Ayrıca, fenitoin folat metabolizmasına etki ederek, hafif bir homosisteinemiye yol açabilir. (95, 96)

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin, pridoksal fosfat (B₆ vitamini) sentezini engelleyerek hiperhomosisteinemiye neden olabilir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda, yeni tanı konmuş, ilaç başlanmamış tip2 diyabet hastalarıyla, kontrollü ve kontrolsüz diyabet hasta grubunda diyabetin kronik komplikasyonlarından nefropati, nöropati ve retinopati görülme sıklığı ile HbA1c ve plazma homosistein düzeylerinin ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Hastaları HbA1c değerlerine göre kontrollü (4.5-6.5)ve kontrolsüz(>6.5) olmak üzere ve yenitani konmuş ilaç başlanmamış olarak 3gruba ayırdık.(sırasıyla grup2 ,3,1).Ayrıca 29 sağlıklı kişide kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne Aralık 2006-Mart 2007 tarihleri arasında başvuran toplam 75 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan I. Grup, yani; yeni tanı konmuş hiç ilaç başlanmamış hastaların bir kısmı Diyabet polikliniğinden seçilirken, diğer bir kısmı ise Oral Glukoz tolerans testi (OGTT) esnasında kendilerine diyabet tanısı kriterleri uygun olan hastalardan seçildi.

2.Grup, tedavi görüp HbA1c si normal hasta grubundan, 3.grub ise tedavi görmesine rağmen HbA1c si yüksek hasta grubundan seçildi.Tüm hastaların glukoz, üre, kreatinin ,HbA1c, homosistein ve lipid profillerine rutin olarak bakıldı.

Bütün hastalara B12 ve folat açısından diyet önerisinde bulunuldu. Hiçbirinde klinik veya hematolojik olarak folat, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ eksikliği saptanmamıştır.

Hastalar 10-12 saatlik gece açlığını takiben hastaneye çağrıldı. Yaş, kilo, boy, hipertansiyon öyküsü olup olmadığı kaydedildi.hipertansiyon ve koroner arter hastaları çalışmaya dahil edilmedi.(Çalıştığımız parametre değerlerini etkileyebilecek,başka etken ve hastalıkları dışlamak için.)

Retinopatinin varlığı için göz hekimlerince göz dibi muayeneleri yapılarak değerlendirildi.

Proteinüri için hastalara 24 saatlik idrar toplatıldı. Alınan örnekler Roche/modüler otoanalizör cihazında immunoturbidometrik yöntem ile çalışıldı. (0-30mg/gün)

Hastalar normoalbuminürik (nefropatisi olmayan), mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olarak sınıflandırıldı:

- 1- Normoalbuminüri: <30 mg/gün,
- 2- Mikroalbuminüri: 30-300 mg/gün,
- 3- Makroalbuminüri: >300 mg/gün.

Nöropati ise; anamnez, fizik muayene ve gerektiğinde nörolojik konsültasyonla tespit edildi.

Hastaların kanları 12 saat açlığı takiben alındı. Glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, TG, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol için kanlar vakumlu jelli tüplere alındı.Trigliserid için referans değer(0-200). LDL kolesterol için referans değer (0-120).

Kanlar santrifüj edildi. Roche/modüler otoanalizör cihazında enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Homosistein ölçümü için; kuru tüpe alınan kanlar, 2-8 °C ısı koşulları sağlanarak 4000 devirde 5 dk. çevrildi. Serum elde edilip, immulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemiyle kompetitif immunoassay prensibi kullanılarak (DPC homocysteine kiti) ile ölçüldü.

Homosistein ölçümü: Ön işlem görmemiş hasta serumu ,S-adenosyl-L-homosistein (SAH) hidrolase ve dithitrothretiol solusyonları olan boncuk içermeyen reaksiyon tüpüne konur. 30 dakikalık inkübasyondan sonra işlem görmüş örnek, alkalen fosfatazla işaretli anti-S-adenosyl-L-homosistein (SAH) antikoru, SAH kaplı polistiren boncuk içeren ikinci bir reaksiyon tüpüne aktarılır.

30 dakikalık inkübasyon süresi boyunca hasta örneğinden dönüşmüş SAH, alkalen fosfatazla işaretlenmiş anti-SAH antikorumu bağlayabilmek için immobilize SAH ile yarışır.çözünmüş enzim kısmı santrifügal yıkamayla ayrılır. Substrat eklenir ve prosedür immünassay ölçüm yöntemine göre sonuçlanır.Homosistein seviyeleri erkeklerde kadınlardan daha yüksek olma eğilimindedir.(Üretici firmanın verdiği referans aralık erişkin erkek ve kadında 5-15 µmol/L'dir)

HbA1c heparinli tüpte, boronat afinite yöntemiye HPLC de çalışıldı.(Primus.)
(HbA1c için referans değerleri 4.2-6

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler SSPS for Windows 13.0 programı ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Ölçülebilir ve normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise tek yönlü Anova testi ile Post-Hock testlerden LSD kullanıldı. Korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Değerler ortalama±standart sapma olarak hesaplandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi .

VERİ TABLOSU

Tablo 5. Yeni tanı konmuş ,ilaç başlanmamış hasta grubu(grup1)

İsim	grup	Yaş	cinsiyet	sigara	Sistolik k.b	Diastolic k.b	boy	kilo	BMI	homosistein	HbA1c	mikroalbumin	nöropati	retinopati	glikoz	üre	kreatinin	kolestrol	trigliserit	VLDL	HDL	LDL
A.K	1	42	1	1	130	70	165	79	29	5,75	4,48	9,08	1	1	91	25	0,56	328	171		52	136
F.A	1	34	1	1	120	65	175	100	32,7	9,86	6,5	27,9	1	1	117	23	0,63	198	226	45	31	120
E.K	1	55	1	1	110	55	162	72	27,4	6,27	10,2	13,1	1	1	317	32	0,66	240	325	65	52	119

K.C	1	32	1	1	130	60	165	69	25,3	11,8	6,2	11,3	1	1	128	41	0,65	228	239	47	37	143
SŞ	1	60	1	1	145	70	164	70	26	9,34	6,1	12,4	1	1	141	23	0,69	254	124	35	53	176
G.U	1	56	1	1	120	80	158	65	26	14,1	6	6,7	1	1	136	37	0,87	254	189	37	41	175
ŞZ	1	42	1	1	110	55	164	64	23,8	18,4	5,3	7,8	1	1	128	46	0,97	237	168	33	48	155
N.P	1	55	2	2	130	75	175	80	26,1	10,1	6,2	9,4	1	1	135	32	0,9	224	178	35	43	145
Ş.T	1	48	1	1	140	65	158	75	30	8,12	5,4	8,3	1	1	98	34	0,85	199	209	41	49	108
M.Ö	1	71	2	2	125	65	180	95	29,3	19,7	7,1	10,7	1	1	105	33	0,87	203	187	37	67	98
M.U	1	63	2	1	145	70	176	78	25,2	12,9	5,7	11,7	1	1	100	55	0,95	193	156	42	87	94
N.Ç	1	61	2	2	145	75	172	87	29,4	10,7	6,2	11,3	1	1	112	50	1,25	257	311	62	33	161
A.K	1	60	1	1	120	65	167	93	33,3	6,2	5,3	10,4	1	1	249	24	0,85	178	153	40	46	101
İ.M	1	45	2	2	130	60	164	63	23,4	12,2	4,2	8,2	1	1	95	45	0,97	202	125	45	70	123
E.B	1	55	1	1	145	85	169	72	25,2	6,36	5,2	7,2	1	1	179	27	0,79	183	114	45	49	112
E.D	1	45	1	1	130	70	162	65	24,8	6,26	5,4	8,4	1	1	93	46	0,8	302	287	58	42	202
Ç.K	1	41	1	1	110	65	158	73	29,2	9,55	6,2	6,5	1	1	105	17	0,57	220	212	46	58	125
S.Y	1	62	1	1	145	85	159	59	23,3	6,27	6,4	9,2	1	1	133	28	0,73	235	198	65	36	163
S.Ö	1	40	1	1	120	70	164	64	23,8	6,56	5,9	6,3	1	1	102	27	0,69	149	159	22	45	84
Z.A	1	56	1	2	130	70	162	67	25,5	14,1	6,2	17,2	1	1	117	49	1,12	148	119	23	51	73
K.K	1	53	1	2	130	85	164	63	23,4	9,04	7,1	11,3	1	1	156	26	0,67	236	132	26	47	162
A.Y	1	49	2	1	145	85	179	85	26,5	8,7	5,2	9,5	1	1	103	39	0,85	220	155	35	56	98
A.F	1	65	1	1	110	70	159	75	29,7	7,9	5,8	13,6	1	1	87	45	0,79	195	127	44	63	123
H.Ü	1	55	2	1	135	75	174	79	26,1	9,2	6,3	9,9	1	1	95	39	0,59	176	156	47	48	106
M.Ü	1	45	2	1	140	55	182	80	24,2	13,6	6,9	14,2	1	1	87	45	0,89	196	205	54	53	120

Cinsiyet (1 Kadın, 2 Erkek);Sigara (1 İçmiyor, 2 İçiyor); Nöropati, Retinopati(1 Yok, 2 Var)

Tablo6. HbA1c si normal, kontrollü diyabet hasta grubu(grub2)

	Grup	Yaş	cinsiyet	sigara	Sistolik k.b.	Diastolic k.b.	boy	kilo	BMI	homosistein	HbA1c	mikroalbumin	nöropati	retinopati	glikoz	üre	kreatinin	kolestrol	trigliserit	VLDL	HDL	LDL
Ş.K	2	72	1	1	130	70	174	78	25,8	23	6,4	9,8	1	2	91	61	1,55	172	146	29	42	100

G.D	2	54	1	1	145	85	163	69	26,0	10,4	4,9	122	1	1	94	37	0,69	184	127	37	57	109
S.k	2	26	1	1	125	75	167	58	20,8	6,76	6,2	56	1	1	211	20	0,81	303	247	45	39	214
S.K	2	46	1	1	110	65	159	64	25,3	7,93	7,93	27	1	1	128	25	0,7	241	169	33	63	144
F.T	2	45	1	1	120	80	167	59	21,2	4,46	4,46	33	1	1	112	22	0,6	126	316	63	62	72
D.D	2	76	1	1	140	70	162	79	30,1	10,3	5,1	6,6	1	1	108	34	0,69	211	142	28	45	109
S.G	2	71	1	1	120	70	158	69	27,6	7,91	5,9	0,7	2	1	96	32	0,84	233	44	66	86	110
M.T	2	60	2	2	145	90	170	85	29,4	8,39	5,6	2,47	2	1	114	27	1,16	124	89	78	41	66
N.E	2	44	2	2	110	70	180	78	24,1	6,85	5,4	2,1	1	2	101	44	1,02	141	127	89	38	77
R.Y	2	64	1	1	135	95	164	63	23,4	17,7	5,5	6,2	1	1	107	31	0,81	278	240	48	62	168
H.S	2	45	1	1	140	75	165	70	25,7	8,64	5,5	46	2	1	94	43	0,57	140	270	54	34	52
F.K	2	56	1	1	120	80	165	75	27,5	10,2	6	5,6	1	2	91	86	0,85	153	65	52	46	85
N.D	2	32	1	1	110	60	156	72	29,6	5,81	5,4	18	1	1	84	22	0,64	158	83	56	63	78
M.D	2	58	2	2	140	65	175	100	32,7	8,75	5,8	10	1	2	121	24	1	140	75	35	53	72
A.P	2	52	1	1	120	70	170	91	31,5	10,9	6,1	27,9	1	1	100	23	0,61	178	190	38	65	75
K.Y	2	57	1	1	110	65	161	96	37,0	7,71	5,4	13	1	1	74	34	0,58	192	200	46	54	98
S.A	2	61	1	1	135	85	165	103	37,8	11,5	6,5	21	2	1	122	23	0,94	200	140	28	71	101
A.K	2	57	1	2	140	75	158	76	30,4	10	5,2	7,8	1	1	131	27	0,64	220	130	35	64	57
H.D	2	49	2	2	140	80	162	65	24,8	9,3	4,9	12	1	1	105	29	0,59	280	145	54	52	108
M.P	2	64	2	1	130	65	176	80	25,8	8,7	6,2	22	2	1	98	49	1,01	190	164	75	45	67
R.E	2		2	1	120	75	182	74	22,3	12,3	5,9	12	1	1	87	45	0,75	167	98	63	55	56
S.A	2	49	2	2	125	75	181	89	27,2	11,2	6,4	6,4	1	2	79	33	0,54	245	132	67	33	89
N.Ö	2		1	1	140	80	168	69	24,4	8,2	4,8	7,2	1	1	90	27	0,79	175	99	87	65	76
E.Ö	2	49	1	1	110	70	161	67	25,8	7,5	6,2	23	1	1	105	32	0,87	190	150	76	45	87
S.Ş	2	57	1	1	125	85	172	76	25,7	9,1	5,3	15	2	2	94	45	0,94	275	125	65	39	79

Cinsiyet(1 Kadın, 2 Erkek); Sigara(1 İçmiyor, 2 İçiyor); Nöropati, Retinopati(1Yok, 2var.)

Tablo 7. HbA1c si yüksek, kontrolsüz diyabet hasta grubu(grub3)

isim	Grup	Yaş	cinsiyet	şigara	sistolik	diastolik	boy	kilo	BMI	homosistein	HbA1c	mikroalbumin	nöropati	retinopati	glukoz	üre	kreatinin	kolesterol	trigliserit	VLDL	HDL	LDL
F.K	3	57	1	1	140	70	164	70	26,0	9,7	7,6	15,6	1	1	220	28	0,65	221	78	15	87	118
E.S	3	69	1	1	120	90	157	65	26,4	6,24	8	39	1	1	192	48	0,76	155	195	39	46	70
M.İ	3	53	1	1	135	85	159	58	22,9	7,52	7,1	24	2	1	195	20	0,65	156	125	25	51	80
C.H	3	29	2	2	150	75	173	73	24,4	4,46	8,4	21	2	2	436	34	0,84	212	113	22	63	126
H.O	3	57	2	1	145	65	169	75	26,3	8,42	7,9	14,6	1	2	190	29	0,91	125	247	49	28	47
E.Ü	3	51	1	1	140	70	167	70	25,1	14,1	11,1	6,6	1	2	310	33	0,73	193	261	52	49	91
S.Ö	3	66	1	1	130	65	171	85	29,1	10,6	7	13,68	1	1	105	29	0,84	216	187	37	58	120

R.Y	3	52	1	1	120	55	158	76	30,4	7,72	8,1	1,6	2	2	125	29	0,63	172	86	45	60	94
N.B	3	34	1	2	150	80	165	67	24,6	7,61	7,61	1,5	1	1	244	37	0,64	212	105	21	41	150
F.T	3	67	1	1	140	90	164	75	27,9	5,91	7	5,1	1	1	152	29	5	140	135	27	47	66
N.B	3	53	1	2	110	65	172	68	23,0	8,72	8,5	9,69	1	1	234	42	0,76	215	106	21	75	118
H.A	3	49	1	2	145	55	155	67	27,9	12,3	7,6	28	1	1	130	24	0,9	187	118	23	50	113
A.Ş	3	42	1	1	110	90	161	86	33,2	6,35	11	45	1	2	289	32	0,75	271	144	28	34	185
H.Ç	3	45	1	1	100	70	159	64	25,3	9,37	9,37	4,6	1	1	128	21	0,7	204	183	27	65	108
A.B	3	35	1	1	120	80	170	68	23,5	6,65	6,9	7,8	1	1	152	26	0,93	170	119	35	55	91
R.İ	3	50	1	1	140	70	159	79	31,2	8,44	7,7	8,4	1	1	174	32	0,82	242	182	36	40	165
M.G	3	60	2	2	150	65	174	85	28,1	8,96	8	12,4	1	1	120	26	0,87	185	199	39	45	96
N.G	3	65	1	1	130	65	166	64	23,2	4,39	7,8	9,4	1	1	143	34	0,81	170	143	28	43	98
S.A	3	48	1	1	120	50	161	61	23,5	5,81	11,7	29	1	1	229	41	0,76	176	194	35	39	79
B.K	3	52	2	1	155	85	178	89	28,1	10,7	7,4	64	1	2	157	21	0,91	201	317	56	31	106
G.Ç	3	65	1	1	140	90	163	90	33,9	8,88	6,9	7	2	2	107	45	0,91	204	141	66	44	131
S.Ü	3	52	1	1	110	70	168	65	23,0	5,49	8,3	24	1	1	180	19	0,63	144	103	22	60	87
G.T	3	58	1	1	120	65	157	67	27,2	9,39	8,4	7,2	1	1	322	22	0,77	262	144	48	36	177
B.B	3	66	2	2	130	80	175	79	25,8	16,7	7,9	87	2	2	133	55	1,24	165	137	27	24	113
E.K	3	50	1	1	120	70	165	72	26,4	8,11	6,9	3,5	1	1	265	32	0,87	173	185	37	40	96

Cinsiyet(1 Kadın, 2 Erkek); Sigara(1 İçmiyor, 2 İçiyor); Nöropati, Retinopati(1Yok, 2var)

BULGULAR

Tablo 8. Tüm gruplarda, çalışılan parametrelerin istatistik verileri:

	Yaş (yıl)	HbA1c (%)	Homosistein (µmol/L)	Nöropati (%)	Retinopati (%)	Mikroalbümin (mg/gün)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Kontrol (n=29)	41,9±9,1	5,65±0,55	8,33±4,11	0	0	11,1±6,7	24,6±7,1	0,73±0,13
Grup 1 (n=25)	51,6±9,9	6,05±1,12	10,11±3,75	0	0	10,7±4,4	35,5±10,3	0,81±0,16

Grup 2 (n=25)	54,1±11,9	5,72±0,71	9,74±3,75	24	24	20,5±25,1	35,0±14,7	0,81±0,22
Grup 3 (n=25)	53,0±10,6	8,16±1,31	8,50±2,86	20	32	19,6±20,6	31,5±9,1	0,97±0,84
P değeri (Kontrol ile-1arası)	0,001*	0,127	0,078	1,000	1,000	0,954	0,0001*	0,570
P değeri (Kontrol ile-2arası)	0,0001*	0,165	0,165	0,003*	0,006*	0,041*	0,0001*	0,563
P değeri (Kontrol ile-3arası)	0,0001*	0,0001*	0,870	0,014*	0,0001*	0,066	0,018*	0,057
P değeri (1-2 arası)	0,435	0,270	0,702	0,005*	0,009*	0,076	0,875	0,993
P değeri (1-3 arası)	0,633	0,0001*	0,105	0,017*	0,001	0,863	0,227	0,264
P(2-3arası)	0,111	0,0001	0,236	0,630	0,373	0,844	0,246	0,196

HbA1c yönünden; kontrol grubuna göre 1 ve 2. grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Kontrolle 3. grup arasında HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksekti. fakat bu yükseklik mutlak değer olarak ileri derece değildi (8.3). Homosistein yönünden; kontrol grubuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Üre yönünden ; kontrol grubuna göre 1. 2. 3. grubun üre değerleri sırasıyla (p 0,0001, p 0,0001, p 0,018) anlamlı olarak yüksektir . fakat üre değerlerine mutlak olarak baktığımızda normal sınırlar içinde olduğu görülmektedir. Sırasıyla üre değerleri(35.5, 35, 31.5).

Mikroalbumin yönünden; Kontrol grubuna göre 2. grubun mikroalbumin değerleri anlamlı olarak yüksektir. (p< 0,041). 2. ve 3. grubun mikroalbumin değerlerine, kontrol ve 1. gruba göre mutlak olarak yüksekti, fakat bu yükseklik üst sınıra yakındı ve hastalarımız içindedeki nefropatili hastamız da yoktu. Sırasıyla mikroalbumin değerleri (10.7, 20.5, 19.6).

Kontrol grubuna göre 2. ve 3. grubun nöropati (sırasıyla p 0,003; p 0,014) retinopati (sırasıyla p 0,006 ; p 0,0001) görülme sıklığı anlamlı olarak yüksektir. 1. gruba göre 2. ve 3. grubun nöropati (sırasıyla p 0,005; p 0,017) ve retinopati (sırasıyla p 0,009 ; p 0,001) görülme sıklığı anlamlı olarak yüksektir 1. gruba göre 3. grubun nöropati (p 0,017), retinopati (p 0,001) görülme sıklığı anlamlı olarak yüksektir. Bunun dışında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Tüm gruplar arasında hastaların yaş değerleriyle homosistein arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.(p=0.011 r=0.251) (tablo10)

Tüm gruplar arasında hastaların yaş değerleriyle, nöropati görülme sıklığı açısından arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.(p=0.035 r=0.210) (tablo 10).

Tablo 9. Çalışma gruplarındaki hastaların HbA1c, homosisteinve lipid değerleri:

	HbA1c (%)	Homosistein (µmol/L)	Trigliserit (mg/dl)	T.kolesterol (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
Kontrol n=29	5,65±0,55	8,33±4,11	130,4±77,2	182,8±34,5	26,1±15,4	50,3±13,4	106,5±30,1
Grup 1n=25	6,05±1,12	10,11±3,75	185,0±57,7	218,2±41,8	42,9±11,9	50,3±12,3	128,9±32,1
Grup2 n=25	5,72±0,71	9,74±3,75	148,5±65,9	196,6±51,2	29,7±18,6	52,8±13,1	93,7±36,5
Grup3 n=25	8,16±1,31	8,50±2,86	157,9±57,4	190,8±36,3	34,4±12,6	48,4±14,6	109,0±33,5
P değeri (Kont ile-1)	0,127	0,078	0,003*	0,002*	0,0001*	0,993	0,015*
P değeri (Kont ile-2)	0,807	0,165	0,315	0,224	0,05	0,504	0,169
P değeri (Kont ile -3)	0,0001	0,870	0,129	0,480	0,243	0,610	0,779
P değeri (1-2 arası)	0,270	0,702	0,052	0,068	0,110	0,514	0,001*
P değeri (1-3 arası)	0,0001	0,105	0,147	0,021*	0,05	0,628	0,036
P değeri (2-3 arası)	0,0001*	0,236	0,615	0,620	0,0014*	0,256	0,111

Kontrol grubuna göre 1.grubun trigliserid (p 0,003), VLDL(p 0,001), LDL(p 0,015), total kolesterol(p 0,002) değerleri anlamlı olarak yüksektir.

1.gruba göre 2.grubun LDL(p 0,001) değerleri anlamlı olarak yüksektir. 1.gruba göre 3.grubun total kolesterol(p 0,021) değerleri anlamlı olarak yüksektir.

3. Grupta bulunan hastaların VLDL düzeyleri 2.Grupta bulunan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0014).

Bu farkların dışında kalan parametrelerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılmasında ise anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)(Tablo9).

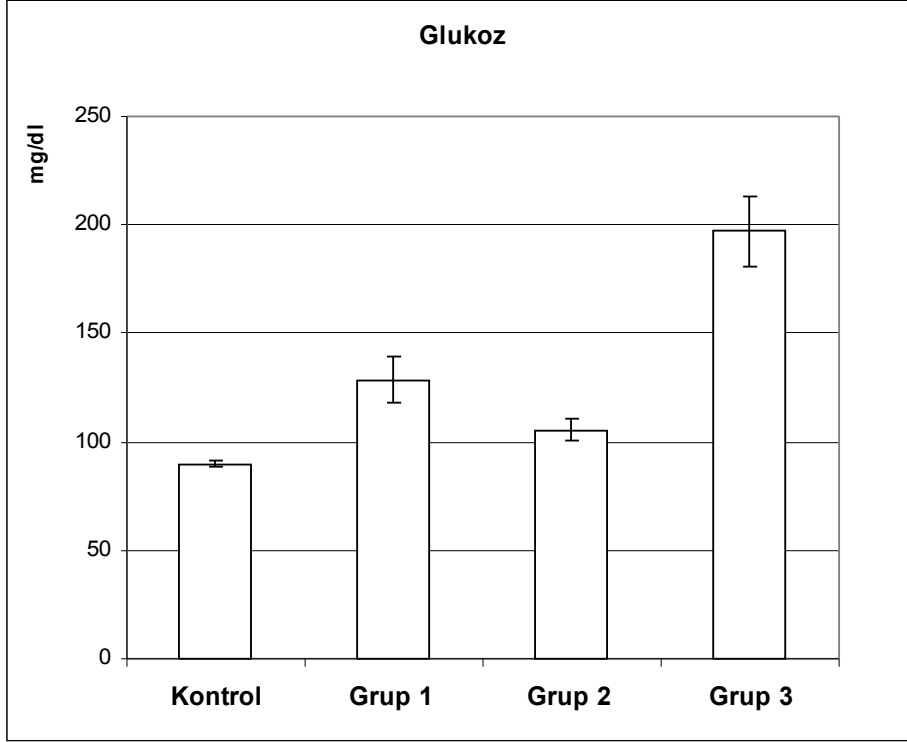
Tablo10. Tüm hasta gruplarında Hba1c ve homosisteinin diğer parametreler ile korelasyonu

	HbA1c		Homosistein	
	p	r	p	r
Glukoz	0,0001	0,684	0,150	-0,142
Üre	0,616	0,050	0,001	0.328
Kreatinin	0,670	0,042	0,374	0,088
Mikroalbümin	0,222	0,121	0,628	0,048
Trigliserid	0,157	0,140	0,017	0,233
Cinsiyet	0,209	0,124	0,036	0,206
Yaş	0,233	0,120	0,011	0,251
Nöropati	0.453	0.074	0.929	0.009
retinopati	0.002	0.300	0.153	0.041

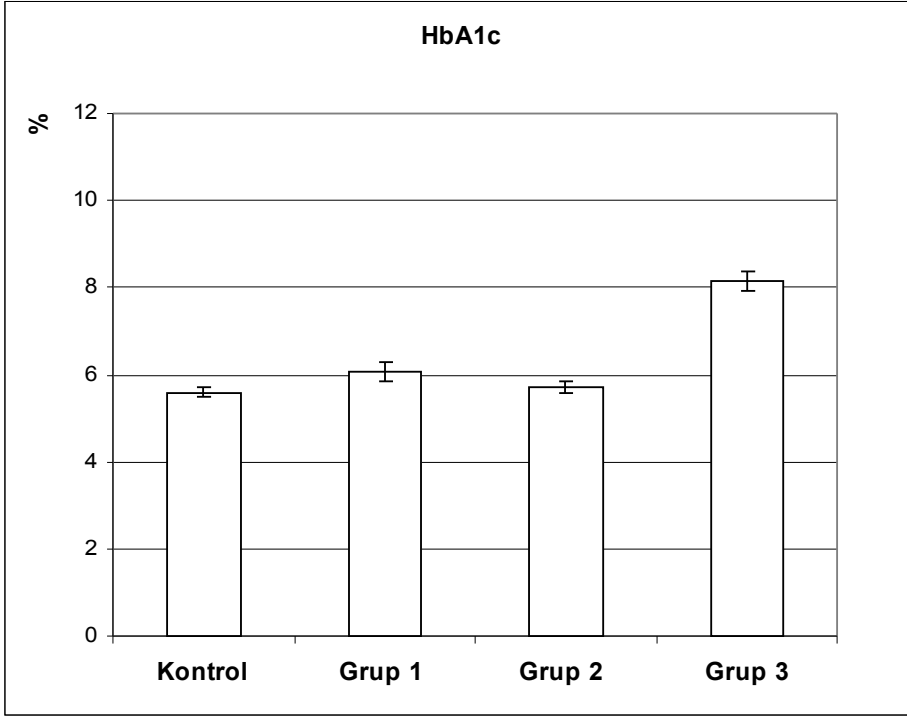
Homosistein ile üre arasında.(p=0.001 r=0.328), trigliserid arasında (p=0.017 r=0.233), cinsiyet arasında(p=0.036 r=0.20), yaş arasında(p=0.11 r=0.251) anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.(tablo 10)HbA1c ile retinopati arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır.(p=0.002 r=0.300)Gruplar arası karşılaştırıldığında; glukoz ve HbA1c düzeyi düzeyi en yüksek grup 3de (grafik1,2), homosistein düzeyi,grup1 de (10µmol/L)

bulundu(grafik3). Kreatinin düzeyi,grup3 de(1mg/dl) (grafik4), Üre düzeyi ,grup1 (35mg/dl) , grup2 (34mg/dl) ve grup3 (32 mg/dl) de yüksek bulundu(grafik5). Mikroalbumin düzeyi en yüksek,grup2 de(21mg/dl) bulundu(grafik6).

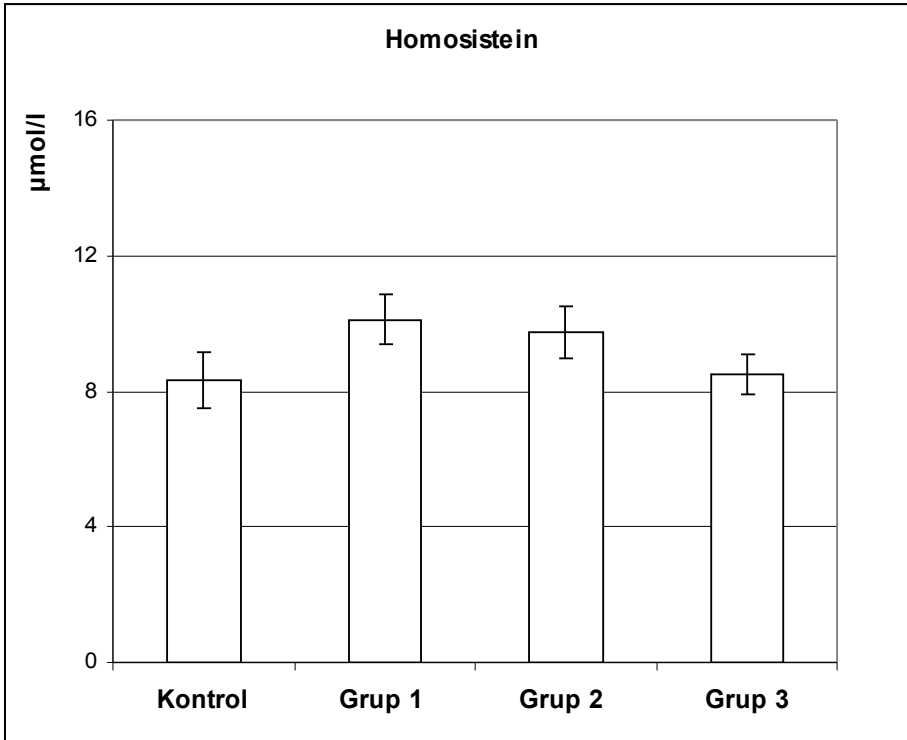
GRAFİKLER



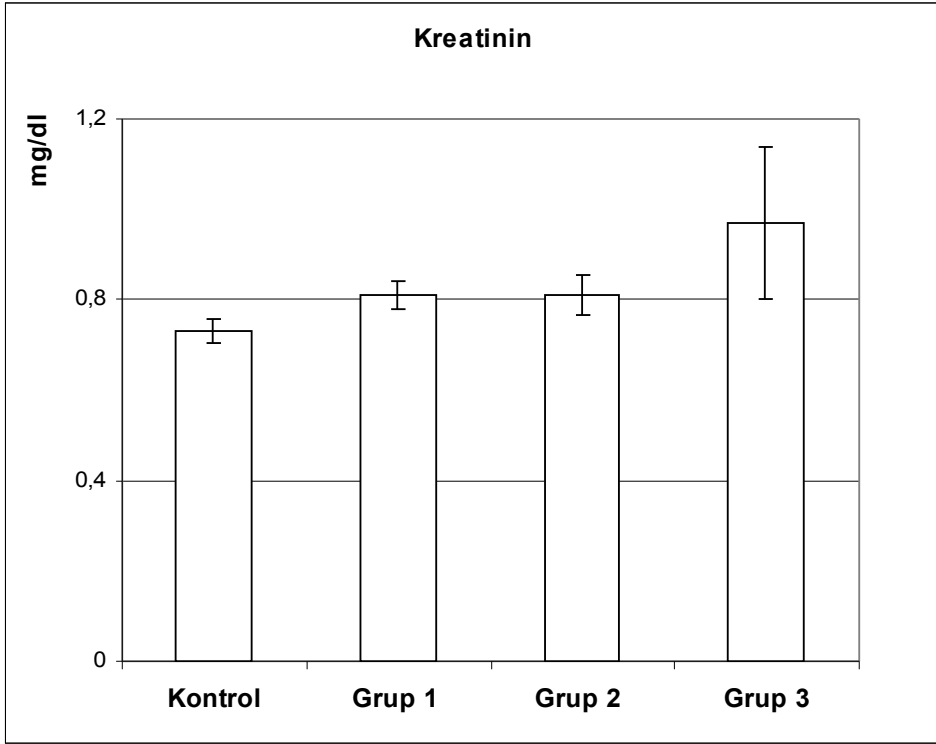
GRAFİK 1 Glukoz değerlerinin hasta grupları arası karşılaştırılması



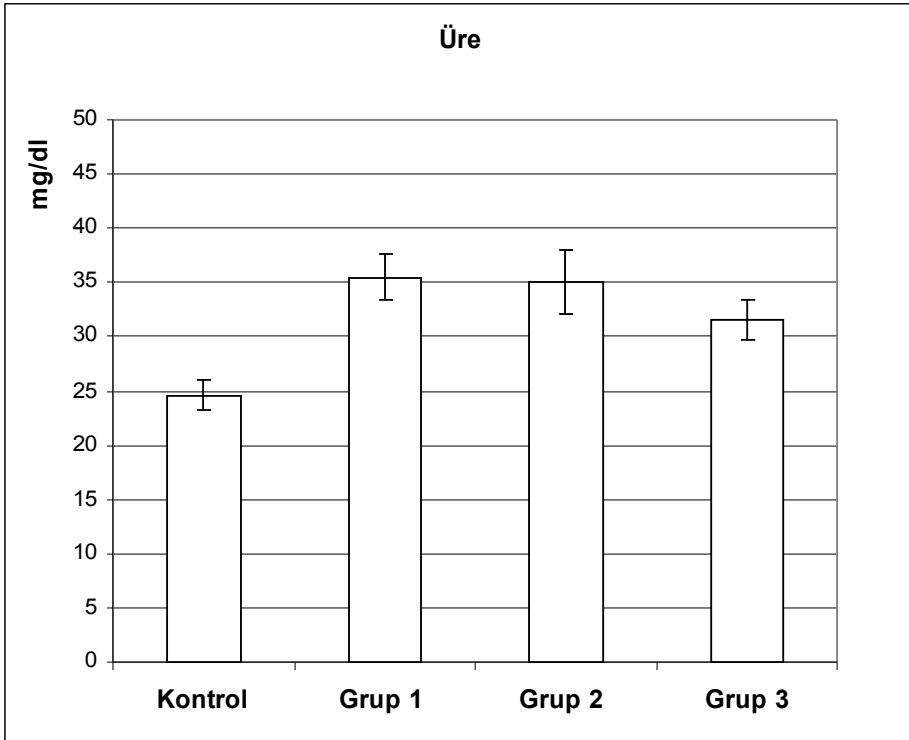
Grafik 2. HbA1c düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması



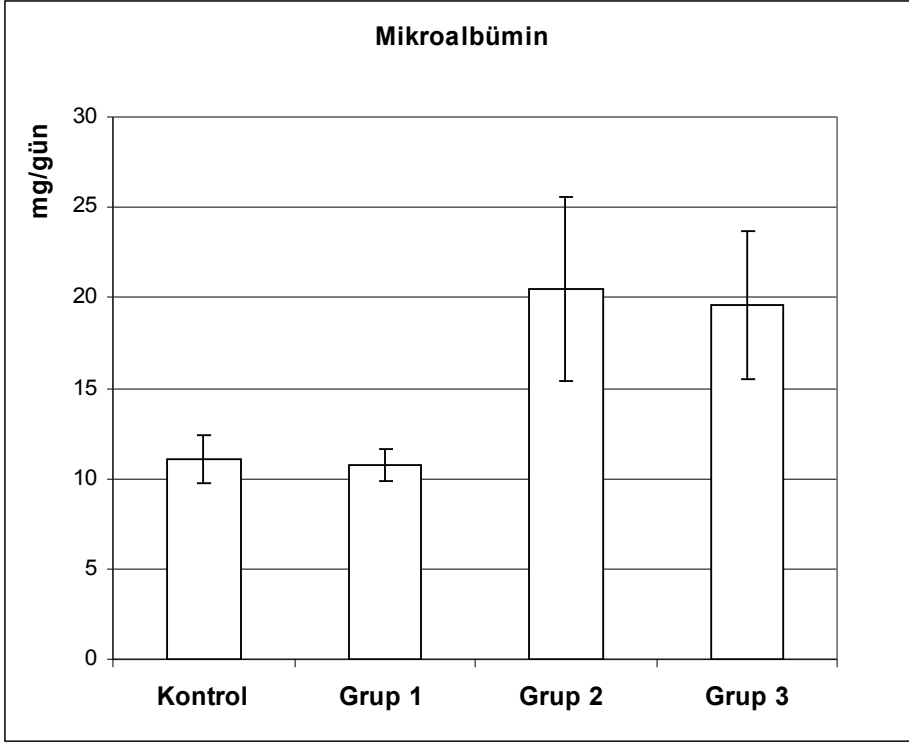
Grafik 3. Homosistein düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması



Grafik 4. Kreatinin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması



Grafik 5. Üre düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması



Grafik 6. Mikroalbümin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda, kardiyovasküler, böbrek, göz ve SSS komplikasyon bulguları diyabetik olmayanlara göre oldukça fazladır. Bu artış arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara gibi klasik risk faktörleriyle açıklanamamıştır (97). Bu durum araştırmacıları homosistein gibi daha farklı risk faktörleri üzerinde çalışmaya yöneltmiştir.

Yüksek homosistein konsantrasyonları bir çok organın vasküler yapısına ve fonksiyonuna zarar vermektedir. Bunun altında da, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu oluşumu, sitotoksik oksijen radikalleri oluşumu, Lipid peroksidasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu LDL kolesterol oksidasyonu gibi bir çok mekanizma yatmaktadır (4, 5, 6).

Homosisteinin ateroskleroz ve tromboemboli riskini arttırdığı ortaya konmuş olmakla beraber mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ateroskleroz başlangıcında endotel hasarı kritik rol oynar. Homosistein direk endotelyal hücreye zarar verdiği gibi ,endotelyal antikoagülan özelliği prokoagülan özelliğe çevirir. Beraberinde düz kas hücresinde proliferasyona yol açar.

Ubbink ve arkadaşları, ateroskleroz ve homosistein düzeyleri arasında ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, iskemik kalp hastalığı olan 163 vakanın homosistein düzeyleriyle, koroner arterlerinin tıkanması arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (98).

Hoogeven arkadaşları yaptıkları çalışmada homosistein düzeyinde her 5 µmol/L lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini, normal bireylere göre 1.38 kat ,glukoz intoleransı olanlarda 1.55 kat ,diyabetik olgularda 2.33 kat arttırdığını ortaya koymuşlardır.(99) Yua ve arkadaşlarının Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda (85 hasta) yapmış olduğu çalışmada homosistein seviyesiyle, iskemik kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır (108).

Drzewoski ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, homosisteini kötü kontrollü tip 2 DM li olgularda ,iyi kontrollü tip2 DM li olgulara ve normal bireylere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır.(100) De Luis ve arkadaşlarının 155 diyabetik hasta üzerinde, diyabetin komplikasyonları üzerine yapmış olduğu çalışmada, homosistein düzeylerinin glukoz düzeyleri ile korelasyon göstermediği ortaya konulmuştur (101). Derosa ve arkadaşları tip2 DM li olgularda glimeprid ve repaglinid ile kan şekeri regülasyonu sağlandığında homosisteinin anlamlı azaldığını bildirmişlerdir(102). Biz çalışmamızda hastalarımızın

homosistein düzeyleriyle glukoz arasında bir ilişki bulamadık. Bu durum De Luis ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumluydu. (101)

El-Hazmi ve arkadaşları, Tip 1 diyabetik hastalarda yapmış olduğu çalışmada homosisteinin kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL, HbA1c ve glukoz düzeyiyle pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (103). The Hordaland Homocysteinen Study'de Nygard ve arkadaşları yüksek homosistein düzeyleriyle total kolesterolün ilişkili olduğunu göstermişlerdir (104). Bizde çalışmamızda hastalarımızın Homosistein düzeyiyle Trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık($P<0.017$)(Tablo9). Abdella ve arkadaşları ise homosistein düzeyleri ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır(105).

Norlund ve arkadaşları yaş ile homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (106). Bunu da yaşlanmayla birlikte plazma homosistein konsantrasyonlarındaki artışın kısmen böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesiyle kısmen de bu renal yetersizliğin artmış sistatin C düzeyiyle ilişkisine işaret etmişlerdir (106). Biz de çalışmamızda yaş ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p 0.11$)(tablo10).

Abdella ve arkadaşları erkek diyabetiklerin homosistein düzeylerinin, kadın diyabetiklere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (105).

Bizim çalışmamızda da erkek hastaların plazma homosistein düzeyi, kadınlara göre yüksekti. homosistein düzeyiyle cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulduk.($p 0.036$)(tablo10)

Yapılan bir kısım çalışmada açlık plazma total homosistein düzeyi yüksek olan tip2 diyabetli hastaların %80 inde nefropati tesbit edildiği görüldü. Bu ilişkinin homosisteinin ,böbreğin endotelial ve mesengial hücrelerin fonksiyonu değiştirmek suretiyle olabileceği ileri sürüldü.(107) bu durum hiperhomosisteinemiyle ile renal disfonksiyon arasında iyi bilinen ilişkinin bir yansıması olabilir

Çalışmamızda homosistein ile üre düzeyleri arasında, pozitif anlamlı bir korelasyon saptadık ($p0.001$)(tablo10).fakat üre düzeylerimiz tüm gruplarda normal sınırlar içindeydi ve nefropatili hastamız yoktu.kontrol grubuna göre 1. 2. 3. grubun üre değerleri (sırasıyla $p0.0001$; 0.0001 ; 0.018) anlamlı yüksekti, fakat mutlak olarak bakıldığında normal sınırlar içindeydi. (sırasıyla 35.5 ; 35 ; 31.5) Biz homosistein konsantrasyonlarıyla serum kreatini ve idrar albumin miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulamadık($p>0.05$).fakat kreatin değerlerimiz normal sınırlar içindeydi.(sırasıyla 0.81 ; 0.81 ; 0.97).idrar albumin değerlerimizde,üst sınırı biraz geçmişti ve hastaların daha uzun süreçli mikroalbumin

değerlerini bilmek gerekiyordu. Bu sebeplerle bizim nefropatili hastamız yoktu. Bizim bulgularımız Abdella ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumluydu (105).

Smulders ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada homosistein seviyeleriyle, iskemik kalp hastalığı mikroalbumin ve retinopati arasında ilişki bulmuşlardır (108). Sally P. Ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada serum homosistein seviyesiyle diyabetik nefropati ve nöropati arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.(109). Biz çalışmamızda homosistein seviyesi ile diyabetik nefropati nöropati ve retinopati arasında bir ilişki bulamadık($p>0.05$)(tablo8)Bu durum bizim komplikasyon tesbit ettiğimiz 2. ve 3. grublarımızda HbA1c değerlerimizin çok yüksek olmaması ve hastaların diyabet yaşıyla ilgili elimizde yeterli veri bulunmamasından kaynaklanmış olabilir.

Kozek ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada kronik diyabet hastalarında periferik polinöropati %29 ve retinopati %41.5 olarak bulmuşlardır (110)

De Luis ve arkadaşları ise yapmış oldukları benzer bir çalışmada Tip 2 diyabet hastalarında, nöropati oranının %6.8i retinopati oranı ise %41.9 olarak saptamışlardır. (101)Bizde çalışmamızda kontrollü ve kontrolsüz diyabeti olan grup2 ve 3 de nöropati oranlarını%22, retinopati oranlarını%28 olarak bulduk.

Tüm gruplarda,HbA1c düzeyleriyle, retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptadık($p=0.002r=0.3$)(tablo10).Kontrollü diyabet olarak tanımladığımız 2. grupta komplikasyon oranlarının yüksek olması, muhtemelen ,glukoz regülasyonunun sağlanamadığı, hastaların HbA1c sini bilmediğimiz dönemlerdeki diabet sürecinde, bu komplikasyonların gelişmiş olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Buda daha uzun süreli ve daha çok vakayla HbA1c takiplerinin yapıldığı süreçlerde, daha net sonuçlara ulaşılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; tüm diyabet hasta gruplarında, homosistein düzeyleri ile trigliserid , üre , cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki saptadık. HbA1c düzeyleriyle, retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Yeni teşhis edilen hasta grubuna göre; kontrollü ve kontrolsüz diyabetik hasta grubunda, komplikasyon sıklığının daha fazla olduğunu ve bunlar içindede , retinopati ve nöropati oranlarının nefropatiye göre daha yüksek oranda olduğunu ve daha erken aşamada ortaya çıktığını gözlemledik.bu komplikasyonlarla homosistein arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu durum, bizim tüm hasta grublarımızda, HbA1c değerlerimizin çok yüksek olmaması ve hastaların diyabet yaşıyla ilgili elimizde yeterli veri bulunmamasından yada

homosistein dışı farklı risk faktörlerininde komplikasyonlar üzerinde etkili olabileceğinden kaynaklanmış olabilir

Daha detaylı ve daha çok sayıda vakayla yapılabilecek ,uzun süreli çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı olabileceğı açıktır.

ÖZET

Bu çalışmada, yenitani konup, ilaç başlanmamış tip2 diyabet hastalarıyla(n=25)(grup1), kontrollü(n=25)(grup2) ve kontrolsüz(n=25)(grup3) diyabet hastalarında, diyabetin kronik komplikasyonlarından nöropati, retinopati ve nefropati ile HbA1c ve plazma homosistein düzeyleri ilişkisini araştırdık.

Homosistein ölçümleri kemilüminesans yöntemiyle(DPC-immulite 2000), HbA1c ölçümleri HPLC ile boronat afinite yöntemiyle (Primius) çalışıldı.

Homosistein ile üre arasında(p=0.001), trigliserid arasında (p=0.017), yaş arasında(p= 0.11) anlamlı bir korelasyon vardı.Homosistein erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti .(p=0.036),HbA1c ile retinopati arasında anlamlı bir korelasyon bulundu.(p=0.002)

Sonuç olarak ,yeni teşhis edilmiş diyabetik hasta grubuna göre,kontrollü ve kontrolsüz diabetik hasta grubunda , komplikasyon sıklığının daha fazla olduğunu ve bunlar içinde de, retinopati ve nöropati oranlarının, nefropatiye göre daha yüksek ve daha erken aşamada ortaya çıktığını gözlemledik. Bu komplikasyonlarla homosistein arasında anlamlı bir ilişki bulamadık..

Bu durumun, bizim tüm hasta gruplarımızda, HbA1c değerlerimizin çok yüksek olmaması ve hastaların diyabet yaşıyla ilgili elimizde yeterli veri bulunmamasından yada homosistein dışı farklı risk faktörlerinde komplikasyonlar üzerinde etkili olabileceğinden kaynaklanabileceği kanısına vardık.

SUMMARY

In this study, we investigated the relationship of diabetic complications such as neuropathy, retinopathy and nephropathy with HbA1c and plasma homocysteine levels, in newly diagnosed type 2 diabetic patients who did not receive any treatment (n=25)(group 1), and controlled (n=25)(group 2), and uncontrolled diabetics(n=25)(group 3).

Homocysteine measurement were made by chemiluminescent method (DPC-Immulite 2000), HbA1c measurement were made by HPLC boronate affinity method (Primus).

There was a significant correlation between homocysteine and urea ($p=0.001$), triglyceride ($p=0.017$), and age ($p=0.11$). Homocysteine was significantly higher in men than women ($p=0.036$). A significant correlation was found between HbA1c and retinopathy ($p=0.002$).

In conclusion, we observed that in controlled and uncontrolled patients groups with regard to the newly diagnosed diabetic group, the incidence of complications was higher and the development of retinopathy and neuropathy was higher and earlier than the development of nephropathy. We could not see any significant correlation between these complications and homocysteine.

We concluded that this situation was because the levels of HbA1c were not very high and data about the diabetes durations were insufficient in all of our patients, or because of the risk factors other than homocysteine in complication development.

Key words: Homocysteine, diabetes mellitus.

KAYNAKLAR

1. Biberoglu, İlçin, İç Hastalıkları-Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Sınıflama, 2003, s., 2279,
2. Garber, A.J., Diabetes Mellitus "Internal Medicine", 1994, Editör: Stein J.H. Mosby Year Book, St. Louis Missouri, s., 1391-92.
3. Biberoglu, İlçin, İç Hastalıkları-DM Komplikasyonları, s., 2321.
4. Ueland, P.M.-Refsum, H.-Stabler, S.P.-Malinow, M.R.-Anderson, A.Allen, R.H. Total Homocysteine in Plasma or Serum, Methods and Clinical Application, Clinical Chemistry, 1993, 39: 1764-79.
5. Harker, L.- Ross, A.-Sclichter, R.-Scott, R. S.I., C.R. Homocysteine-Induced Arteriosclerosis: The Role of Endothelial Cell Injury and Platelet Response in Its Genesis, J. Clin Invest 1976, 58: 731-41.
6. McCally, K.S., Homocysteine and Vascular Disease, Nat. Med. 1996, 2: 386-9.
7. Bloom, A.-Ireland, J., Diabet Atlası, 1982.
8. Watkins, P.J.-Drury, P.L.-Howell, S.L., Diabetes and Its Management, 5'th ed., Blackwell Co., p:3, 1996.
9. Tanyeri, F., Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Prevalansı, Aktüel Tıp Dergisi, 1996, 7: 500-503.
10. International Diabetes Federation Triennial Report (1991-1994) and Directory, 1984 IDF, 4D Rue Washington, 1050 Brussels Belgium.
11. Hatemi, H., Diabetes Mellitus'un Tarihiçesi, Aktüel Tıp Dergisi, 1996, 7: 497-499.
12. Yılmaz, M.T., Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi, 1997, 1: 3.
13. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi, 2003, s., 2291-2294.
14. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Sınıflandırma, 2003, s., 2274-2281.
15. Erdoğan, Gürbüz, Koloğlu, Endokrinoloji Temel ve klinik, Diabetes Mellitus'ta Sınıflandırma, 2005, s., 343
16. American Diabetes association. Report of the expert committee on the diagnosis classification of DM, diabetes care 23:(suppl.1),4-9,2000.
17. American Diabetes association. Diagnosis and classification medical Management of DM. D Care 27: (suppl. 1),5-S10,2004.

18. Warran, J.H.-Rich, S.S.-Krolewski, A.S., Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus in: Diabetes Mellitus, Kahn, C.R.-Weir, G.C., Ed Phyledelphia Lea and Febiger, 1994, s., 201-205.
19. Yılmaz, M.T., Tip 1 Diabetin Otoimmün Patogenez, Aktüel Tıp Dergisi, 1996, 7: 512-516.
20. Isselbacher, D.L.-Braunwald E.-Wilson, J.D.-Martin, J.B., et al: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13'th Edition, Mc Grow-Hill Inc., 1994, Volume 2.
21. Kabalık, T.-Yılmaz, C.-Tüzün, M, Endokronoloji El Kitabı, Ege Üniversitesi, İzmir 1995.
22. Anderson, A.R.-Christiansen, J.S.-Anderson, J.K., et al: Diabetik Nephropathy in Type-1 Diabetes: An Epidemiological Study Diabetologia, 1983, 25: 496-501.
23. Biberöglü, İlçin-Ünal, Süleyman, Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi, 2003, s., 2296-2297.
24. Greene, D.A., Acute and Chronic Complications of Diabetes Mellitus in Older Patients, Am J. Med., 80 (Suppl 5A), 1986, s., 39-52.
25. Gedik O. Diabetes Mellitus un Patogenezi, Selahattin Koloğlu editör. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network. Baskı.. 1996. 395-408
26. Weir GC, Leahly JL. Pathogenesis of tip 2 DM . Joslin's Diabetes Mellitus. C Ronald Kahn, 13.ed. 1994, Lea and Febiger, USA, p:240-264
27. Girard J., Leptin links obesity and insülin resistance ?, diabetes and metabolism 1997;23(supply3):16-24
28. Goldfine D, Maddux BA and at al. 'Mebrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance' Mol cell Biochem 1998;182(1-2):177-184.
29. Uysal KT , Wiesbrock SM and hotamışlıgil GS ., Functional analysis of tumor necrosis factor receptors in TNF mediated inslin resistance in genetic obesity, Endocrinology 1998;139(12):4832-7
30. Biberöglü, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları: Diabetes Mellitus Tanısı, 2003, s., 2286-2288.
31. Erdoğan, Gürbüz, Koloğlu, Endokrinoloji Temel ve klinik, Diabetes Mellitus'ta tanı, 2005, s., 349
32. Erdoğan, Gürbüz, Koloğlu, Endokrinoloji Temel ve klinik, OGTT , 2005, s 354
33. Büyükdevrim, S.-Yılmaz, M.T.-Satman, İ.-Dinçcag, N.-Karşıdağ, K.-Altuntaş, Y., Diabetolojiye Giriş: Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu, 1996

34. Masharani U, Karam JH and German MS Pankreatic hormones and Diabetes Mellitus. In Lange Basic and Clinical Endocrinology eds .FS Greenspan and DG Gardner .7.edition ,inc.658-746,2004
35. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. follow up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes care 26(11);3160-3167,2003.
36. Deckert, T., Kofeod-Enoveddsen, A., Norgarad, K., et al: Microalbuminuria Implication for Micro and Macrovascular Disease, Diabetic Care, 1992, 15:1181-1191.
37. Osterby, R.-Gundersen, H.J.G., Glomerular Size and Structure in Diabetes Mellitus, Early Abnormalities, 1990, Diabetologia 33: 407-10.
38. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitus'ta laboratuvar 2003, s., 2286-2288.
39. Erdoğan, Gürbüz, Koloğlu, Endokrinoloji Temel ve klinik, , Diabetes Mellitus'ta laboratuvar , 2005, s.,351-353.
40. Buse JB, Polonsky S and Buraut CF Type 2 Diabetes Mellitus ch 29 1427-1483. William textbook of endocrinology. 10. Edition Larsen. Kronenberg. 2003.
41. Kennedy, L.-Baynes, J.W., Non-Enzymatic Glycosylation and Chronic Complications of Diabetes: An Overview Diabetologic, 1984, 26: 93.
42. Edelstein, D.-Brownlee, M., Mechanistic Studies of Advanced Glycosylation and Product Inhibition by Aminoguanidine Diabetes, 1992, 41: 29-9.
43. Lentz, S.R.-Sobey, C.G.-Piegor, D.J., et al-Vascular Dysfunction in Monkeys With Diet Induced Hyperhomocysteinemia, J. Clin Invest 1996, 98: 24-9.
44. Tip 2 Diabet İçin Taktikler-Diabet Dergisi 1(2), Hekimler Yayın Birliği, 1999, 43-48.
45. Gupta, S.-Rifici, V.-Crowley, S., et al; Interactions of LDL and Modified LDL With Mesengial Cell and Matrix, Kidney Int 1992, 41: 1161-9.
46. Yenigün, M., Mikro ve Makroanjyopatiler: Kardiyovasküler Diabet Edit., Yenigün M., İ.Ü. Basımevi, 1997, s., 150-222.
47. Yenigün, M., Diabetes Mellitus'un Geç Komplikasyonları: Her Yönüyle Diabetes Mellitus Kitabından, Editör: Yenigün, M., Nobel Tıp Kitabevi 1995, s., 546, 584.
48. The Diabetes and Complication Trial Research Group (1993), The Effect of Intensive Treatment of Diabetes, 2000, s., 954.
49. Erdoğan, G., Diabetes Mellitus'un Tedavisi, 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997.

50. Yenigün, M., Kardiyovasküler Diabet, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1997, s. 126-128, 144-148.
51. Hatemi, H., Diabet Komplikasyonları ve Risk Faktörleri Diabetes Mellitus (ed. H. Hatemi), Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1988, s., 313-343.
52. American Diabetes Association: Role of Cardiovascular Risk Factor in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes Care, 1983, 12: 573-579.
53. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitus'ta makrovasküler komplikasyonlar 2003, s., 2330-2331.
54. Kanhn CR, weir GC. Patogenesis of diabetic microvasküler complications. Joslin's Diabetes Mellitus thirteenth edition.1994.
55. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları, Diabetin Makrovasküler Komplikasyonları, 2003, s., 2330-2331.
56. Bağrıaçık, N., Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım, Tedavi Konsensus El Kitabı, Novo Nordisk Diabet Servisi Yayınları, İstanbul 1997.
57. Tüzün, M., Diabetik Ayak ve Tedavisi, Asya Tıp Yayınevi, İzmir 1998, s., 2-6, 12-24.
58. Barnett, A., Prevention and Treatment of Diabetic Footulce B.J. Nurse, 1992, 2(1), s., 7-10.
59. Levin, M.E., Foot Lesion in Patient With Diabetes Mellitus, Endocrinal Metab. Cli., North America 1996, 25(2): 447-462.
60. Levin, M.E., The Diabetic Foot Pathophysiology Evaluation and Treatment in the Diabetic Foot, Martin, E., Levin and Lawrence W. O'Neal (eds), 4'th edt., Mosby Com. 1998, 58.
61. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları: Diabetin Komplikasyonları 2003, s., 2321-2323.
62. Brownlee M. Glycation products and pathogenesis of Diabetic complications. Diabetes care.1992;25:1835-43.
63. Deckert, T., Kofeod-Enoveddsen, A., Norgarad, K., et al: Microalbuminuria Implication for Micro and Macrovascular Disease, Diabetic Care, 1992, 15:1181-1191.
64. Benbow SJ. Painfull diabetic neuropathy. Baillielers Clin. Endoc. metab.1999;13:295-308
65. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G et al. prospective study of microalbuminuria as product of mortality in NIDDM. Diabetes 1992;41:736-41.
66. Osterby, R.-Gundersen, H.J.G., Glomeruller Size and Structure in Diabetes Mellitus, Early Abnormalities, 1990, Diabetologia 33: 407-10.

67. Norgoard, K.-Feldt, B.-Barch, K., et al: Prevalance of Hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus, 1990, Diabetologia 33: 407-10.
68. Nauer, S.M.-Steffes, M.W.-Ellis, E.N., et al: Structural-Functional Relationship in Diabetic Nefropaty.
69. Büyükdevrim, S.-Yılmaz, M.T.-Satman, İ.-Dinçcag, N.-Karşıdağ, K.-Altuntaş, Y., Diabetolojiye Giriş: Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu, 1996
70. Mogensen, C.E., Renal Changes and Nephropathy in Diabetes Hoeshst Marian Roussel, Bridgewater, N.J. 1996, s., 3-12.
71. Deckert, T., Norgorad, K., et al: Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovasculer Diseases, Diabetes Care, 1992, s., 1181-1191.
72. Biberoglu, İlçin-Ünal, Süleyman, İç Hastalıkları: Diyabetik Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavisi, 2003, cilt 2, s., 2325-2326.
73. Davis MD. Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 1992 15:1844-74
74. Atello, L.M.-Cavalterano, J.D., Ocular Complications of Diabetes Mellitus in: Joslin's Diabetes Mellitus, Ed: C.R. Kahn, G.C. Weir, Lea and Febigen, 13'th ed., Philedelphia,Badlimore 1994, s., 771-773.
75. Sodemon, W.A., Sodemon's Pathologic Physiology Mechanism of Disease, Çevirenler: V. Cesur, N. Kemal, 1. baskı, 1992, c. 2.
76. Kochner, Em., Diabetic Retinopathy, B.M.J., 1993, 307: 1195-9.
77. Frak, N.F. On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy, Ophthalmology 1991, 98: 586-93.
78. Pickup, J.C.-Williams, G., Chronic Complication of Diabetes, Backwell Scientific Publication, 1994, p., 45-98.
79. Yenigün, M., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul 2001.
80. Kanhn CR, Weir GC. Mechanism of diabetic microvasculer complications. Joslin's Diabetes Mellitus thirteenth edition. Leaand Febiger Company,1994.
81. Kang, S.S.-Zhou, J.-Wong, P.W.K.-Kowalisyn, J.-Strokosch, G., Intermediate Homocysteinomi a Termdabile Variant of Metihylenetetra Hydrofolate Reductase, Am J. Hum Genet 1988, 43: 414-421.
82. Berwanger, C.L.-Jeremy, J.Y.-Stausby, G.D., Homocysteine and Vascular Diseases, Br J. Surg 1995, 82: 726-731.
83. Ueland, P.M.-Refsum, H.-Stabler, S.P.-Malinow, M.R.-Anderson, A.-Allen, R.H., Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Application, Clin. Chem 1993, 39: 1764-79.

84. Finkelstein, J.D.-Martin, J.J.-Harris, B.J., Methionine Metabolism in Mammals: The Methionine-Spring Effect of Cystine, *J. Biol. Chem.* 1998, 263: 11750-4.
85. Bolander Gouaille, C., Determination of Homocysteine Why, When and How, 1999, s., 11-54.
86. Chiang, P.K.-Gordon, R.K.-Tal, J.-Zeng, G.C., et al: S-Adenosylmethionine and Methylation, *FASEB J.* 1996, 10: 471-80.
87. Stipanuk Mlt. Metabolism of Sulfur Containing Amino Acids, *Ann Rev Nutr* 1986, 6: 179-209.
88. Finkelstein, J.D., Methionine Metabolism in Mammals, *J. Nutr. Biochem.* 1990, 1: 228-37.
89. Stanger, O.-Hermann, W.-Pietrzak, K., Consensus Paper of the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases, May 2003, D.A.C.H. Hga Homocysteine.
90. Jacobsen, D.W.-Gatautis, V.J.-Grec, R., et al: Rapid HPLC Determination of Total Homocysteine and Other Thiols in Serum and Plasma: Sex Differences and Correlation With Cobalamin and Folate Concentrations in Healthy Subjects, *Clin. Chem.* 1994, 40: 873-81.
91. Swislocki, A.L.M.-Hoffman, B.B., Reaven, G.M., Insulin Resistance Glucose Intolerance and Hypertension, *Am. J. Hypertens.* 1989, 2: 419-23.
92. Gallagher, P.M.-Meleady, R.-Schiels, D.C., et al: Homocysteine and Risk of Premature Coronary Diseases: Evidence for a Common Gene Mutation, *Circulation* 1996, 94: 2154
93. Mudd, S.H.-Levy, H.L.-Skovby, F., Disorders of Transsulfuration In: Edt: Scriver, C.R.-Beaudet, A.L., Sly, W.S.-Vale, D., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7th ed. Vol. 1, New York: Mc Graw-Hill 1995, s., 1279-1327.
94. Mudd, S.H.-Uhlendorf, B.W.-Freeman, J.M.-Finkelstein, J.D.-Shih, V.E., Homocystinuria Associated With Decreased Methylene tetrahydrofolate Reductase Activity, *Biochem Biophys Res Commun* 1972, 46: 905-12.
95. Ueland, P.M.-Refsum, H., Plasma Homocysteine, a Risk for Vascular Diseases: Plasma Levels in Health, Diseases and Drug Therapy, *J. Lab. Clin. Med.* 1989, 114: 473, 501.
96. Refsum, H.-Wessenberg, F.-Ueland, P.M., Plasma Homocysteine in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Changes During a Chemotherapeutic Regimen Including Methotrexate, *Cancer Res.* 1991, 51: 828-35.
97. Yenigün, M., Her Yöntüyle Diabetes Mellitus, İstanbul 2001.

98. Ubink, J.B.-Vander Mer We, A.-Vermeak, W.J.H.-Delpport, R., Homocysteinemia and response to Vitamin Supplements, Clin. Investing, 1993, 71: 993, 998.
99. Hoogeveen EK ,Kostense PJ ,Jacops C, Bouter LM. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non insulin dependent diabetes mellitus? J intern med 1997 ;242:389-384
100. Drzwoski j, Czuprynniak L, Chvatko G, Bald E. Total plasma homocysteine and insulin levels in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents. diabetes care 1999;22:2097-2099.
101. [De Luis DA](#), [Fernandez N](#), [Arranz ML](#), [Aller R](#), [Izaola O](#), [Romero E](#). Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with Diabetes Mellitus type 2. [J Diabetes Complications](#). 2005 Jan-Feb;19(1):42-6.
102. Derosa G. Mugellini A. Ciccarelli L. Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients type 2 diabetes mellitus; A one year , randomized, double blind assesment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. Clin Ther, 2003;25:472-484
103. [El-Hazmi MA](#), [Al-Swailem AR](#), [Warsy AS](#), [Al-Meshari AA](#), [Sulaimani R](#), [Al-Swailem AM](#), [Magbool GM](#). Lipids and related parameters in Saudi type II Diabetes Mellitus patients. Ann Saudi Med. 1999 Jul-Aug;19(4):304-7.
104. Nygard, O.-Valist, S.E.-Refsum, H.-Stensvold, I-Tverdal, A.-Nordrehaug, J.E., et al., Total Plasma Homocysteine and Cardiovascular Risk Profile: The Hordaland Homocysteine Study JAMA, 1995, 274: 1526-33.
105. Abdella, N.A., Associations of Plasma Homocysteine Concentration in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, Acta Diabetol, 2002, 39: 183-190.
106. Norlund, L.-Grubb, A.-Fex, G., et al., Clin. Chem. Lab. Med., 1998, 36(3): 175-8.
107. [Kalantar-Zadeh K](#), [Block G](#), [Humphreys MH](#), [McAllister CJ](#), [Kopple JD](#). A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb;15(2):442-53.
108. Smulders, Yuo M.-Rakic, M., Fasting and Postmethionine Homocysteine, Diabetes Care, 1998, 22: 125-132. 109. Sally R. Raymond E: Total homocysteinemia. metabolism 48:1049-1101(1999).
109. Sally R. Raymond E: Total homocysteinemia. metabolism 48:1049-1101(1999).

110.Kozek E, [Gorska A](#), [Fross K](#), [Marcinowska A](#), [Citkowska A](#), [Sieradzki J](#). Chronic complications and risk factors in patients with type 1 Diabetes Mellitus--retrospective analysis.Przegl Lek. 2003;60(12):773-7.