

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çok Yüksek HbA1c Değerlerinin Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Zuhat Urakçı

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Alparslan Tuzcu

DİYARBAKIR
2009

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisas Eğitim'im süresince üzerimde büyük emekleri olan,engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, başta İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan ve ihtisasım süresince desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Alparslan Kemal TUZCU'ya çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Daha önce beraber çalıştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarıma çok teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D.,Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. Başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta babam ve anneme, abilerime, ablalarım, kardeşlerime, gösterdiği olgunluk ve sabırdan dolayı çok değerli eşime teşekkürlerimi sunar, kızlarımin gözlerinden öperim.

Dr. Zuhat Urakçı

İÇİNDEKİLER

sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	46
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	55
SONUÇ	60
KAYNAKLAR.....	61

TABLÖLER

sayfa

Tablo 1: 100 gr glukozla gestasyonel diyabet tanısı	7
Tablo 2: ADA tarafından diyabet tanısı için belirlenen kriterler.....	9
Tablo 3: Diyabet Çalışma Komitesi'ne göre diyabet tanı kriterleri.....	10
Tablo 4: HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri.....	13
Tablo 5: Hastaların cinsiyet ve diyabetin tipine göre sınıflandırılması.....	48
Tablo 6: Hastaların demografik bulguları.....	49
Tablo 7: Glisemik takibi gösteren parametreler.....	50
Tablo 8: Hastaların biyokimyasal parametreleri.....	51
Tablo 9: Hormonal değerler.....	52
Tablo 10: Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları.....	53
Tablo 11: Hastaların ejeksiyon fraksiyon değerleri ve ankle-brakiyal indeksleri.....	53
Tablo 12: Hastaların EKO bulguları.....	54

ŞEKİLLER

Şekil 1: Glikozile hemoglobin (HbA1c) oluşumu.....	12
---	----

KISALTMALAR

ABI:	Ankle-brakiyal indeks
ACEİ:	Angiotensin converting ezyme inhibitor
AD:	Anlamlı değil
ADA :	American Diabetes Association
aFGF:	Acidic fibroblast growth factor
AGEs:	Advanced Glycation End Products
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokeri
BMI:	Body Mass İndex
bFGF:	Basic fibroblast growth factor
CRP:	C-reaktif protein
CTA:	Komputurize tomografik anjiyografi
CYP:	Sitokrom P-450
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
DKA:	Diyabetik ketoasidoz
DM :	Diyabetes mellitus
DN:	Diyabetik nefropati
DPP-4:	Dipeptidil peptidaz-4
ECLIA:	Electrochemiluminescence immunoassay
ED:	Eretil disfonksiyon
EDIC:	Epidemiology of Diabetes İntervention and Complications
EDTA:	Etilen diamintetraasetik asit
EKG:	Elektrokardiyografi
eNOS:	İndüklenebilir nitrikoksit sentaz
GDM :	Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GH :	Growth hormon
GİP :	Glucose dependent insulintrophic polypeptide
GLUT:	Glukoz transporter
GLP :	Glucagon like peptide
HbA1c:	Glikozile hemoglobin

HK:	Hiperosmolar koma
ICA:	İslet cell antibody
IGF:	İnsülin like growth factor
İKH :	İskemik kalp hastalığı
KON:	Kardiyak otonom nöropati
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
LADA:	Latent autoimmune diabetes adult
MI:	Miyokard infarktüsü
MIBG:	Metiliyodobenzil guanidin
MRA:	Magnetik rezonans anjiyografi
MODY:	Maturity onset diabetes of the young
NPDR:	Non proliferatif diyabetik retinopati
NPH:	Nötral protamin hagedorn
NYHA :	New York Heart Association
OAD :	Oral antidiyabetik ilaç
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PAH:	Periferik arter hastalığı
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PDR:	Proliferatif diyabetik retinopati
PKC:	Proteinkinaz C
PPAR- γ :	Peroxisome proliferator activated receptor
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
SUR:	Sülfonilüre reseptörü
TNF:	Tömür nekrozis faktör
TPAI :	Doku Plazminojen aktivatör inhibitörü
TURDEP:	Türkiye diyabet epidemiyoloji çalışması
TZD:	Tiazolidinedion
UKPDS:	The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM-1:	Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF:	Vasküler endotelyal growth faktör

ÖZET

Giriş

Diyabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere birçok komplikasyonları bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar kan glukoz düzeyinin yüksekliği ile ilişkilidir. HbA1c değeri ortalama 3 aylık glukoz değerini gösterir ve diyabetin komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu çalışmada çok yüksek HbA1c değerlerinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi incelendi.

Materyal-Metod

Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nde diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, 15-80 yaş arası hastalardan HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) olmak üzere toplam 160 hasta çalışmaya alındı. HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalar ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalar diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD (standart sapma) olarak verildi. Sayısal datalar Student's t testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için, ki-kare testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından % 95 güven aralığında, $p<0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Yapılan değerlendirmede HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalarda retinopati %58,2, duyuşal nöropati % 56,9, motor nöropati % 51,9 ve otonom nöropati % 57,5 oranında saptandı. Bu komplikasyonlar HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$). HbA1c değeri yüksek olan hastalarda makroalbüminüri % 37,6, mikroalbüminüri % 43,1 oranında bulundu. Mikroalbüminüri ve

makroalbüminüri HbA1c değerleri yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ($p<0.01$). Korrekt QT süresinde uzama (>420 ms)  ok yüksek HbA1c değerleri olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.01$).

Sonuçlar

Diyabetin komplikasyonları kan glukoz düzeyi yüksekliği ile ilişkili saptandı. Kesitsel olarak bakılan çok yüksek HbA1c diyabetin komplikasyonları ile ilişkili bulundu. 3 aylık ortalama kan şekerinin takibinde önemli olduğu d ş n len HbA1c'nin diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını izlemi açısından da önemli bir parametre gibi durmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, komplikasyon, HbA1c

ABSTRACT

Introduction

Diabetes mellitus (DM), is a group of metabolic disturbance characterized with hyperglycemia. Diabetes has many complications including microvascular and macrovascular ones. These complications are in relation of the highness of the blood glucose level. HbA1c value shows three-month average glucose level and is in relation of the complications of diabetes. The relationship of very-high HbA1c values has been evaluated with the diabetic complications in this study.

Material-Method

A total of 160 patients which are followed with the diagnosis of diabetes mellitus at Dicle University Faculty of Medicine, Clinic of Endocrinology between January 2008 and June 2009 and of which 80 patients are between 15-80 years old and have %12 or more level of HbA1c (50 of them are type 2 DM and 30 of them are type 1 DM) and 80 patients have %7 or less level of HbA1c (50 of them are type 2 DM and 30 of them are type 1 DM) have been studied. Patients with %12 or more level of HbA1c and those with %7 or less level of HbA1c have been evaluated in terms of the complications of the diabetes.

Statistical Evaluation

The results have been provided as average $\pm$ SD (standard deviation). The quantitative data have been analyzed by means of Student's t test. Chi-square test has been used to match the rates between the groups. The results which have been found between confidence interval of %95 and $p < 0.05$ have been regarded significant in terms of statistical significance.

Findings

Through the evaluation, it has been found in the patients with %12 or more HbA1c level, retinopathy is in the level of %58.2, sensory neuropathy in the level of %56.9, motor neuropathy in the level of %51.9 and autonomic neuropathy in the level of %57.5. These complications have been significantly found higher compared to the patients with %7 or less HbA1c level ($p < 0.01$). It has been found in the patients with high level of HbA1c value that

macroalbuminuria is in the level of %37.6 and microalbuminuria in the level of %43.1. Macroalbuminuria and microalbuminuria have been significantly found higher in the patients with very-high level of HbA1c values ($p<0.01$). The prolongation of the corrected QT interval has been significantly found higher in the patients with very-high level of HbA1c values ($p<0.01$).

Results

It has been found that the complications of the diabetes have a relationship with the highness of blood glucose level. It has also been found that very high HbA1c which have been evaluated as cross-sectional is in relation of the complications of diabetes. HbA1c which has been considered important in the follow-up of three-month average blood sugar seems like a significant parameter from the point of monitoring of the complications of diabetes in long term.

Key words: Diabetes mellitus, complication, HbA1c

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile seyreden, farklı metabolik bozuklukları içeren ve çok sayıda komplikasyonlara yol açan metabolik bir hastalıktır. Başlıca tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana tip diyabet vardır. Tip 1 DM % 5–10 oranında görülürken tip 2 DM % 90-95 oranında görülmektedir. Son birkaç dekatta diyabet tanısı alan hasta sayısında önemli bir artış kaydedilmektedir. Tüm dünyada 2025 yılında diyabet hastalarının 320 milyon dolaylarında olması tahmin edilmektedir. Görülme sıklığındaki artış nedeni ile önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. TURDEP çalışmasında ülkemizde diyabet sıklığı % 7,2 civarında bulunmuştur.

Uzun süre hiperglisemi sonucu diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları oluşmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar olarak retinopati, nöropati ve nefropati görülürken, makrovasküler komplikasyonlar kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığından oluşmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarını önlemenin en önemli yolu diyabetin erken tanı ve tedavisidir. Özellikle tip 2 diyabet yıllarca asemptomatik seyretmektedir. Dolayısıyla tanı konulduğunda diyabetin birçok komplikasyonu gelişmiş bulunmaktadır. Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Tip 1 diyabetli hastalarda nefropati daha sık görülmesine karşın tip 2 diyabet daha sık görüldüğünden son dönem böbrek yetmezliği tanısı alanların çoğunu tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Diyabetik nefropatinin ilk klinik bulgusu proteinüridir. Diyabetik retinopati körlüğün önemli nedenlerinden biridir. Periferik ve otonom nöropatiler diyabetli hastalarda önemli oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabette kardiyovasküler hastalıklar sık görülmekte ve bu hastalarda mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonları yüksek kan glukoz değerleri ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. HbA1c 3 aylık ortalama kan glukoz değerini göstermekte ve hastalarda ortalama kan glukoz takibinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda HbA1c değeri yüksek olan hastalarda diyabetin komplikasyonlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalar ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan 160 diyabetik hastayı diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus (DM) insülin rezistansı, insülin salgısında yetersizlik veya her ikisini içeren metabolik hastalıklar topluluğudur (1). Bununla beraber insülin salgısında yetersizlik ve/veya insülin rezistansı, lipid ve protein metabolizma bozukluğu ile de ilişkilidir. Diyabetin majör klinik manifestasyonu hiperglisemidir. Kronik hiperglisemi çeşitli organlarda özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarda disfonksiyona, hasar ve yetmezliğe yol açar (2).

Diyabetik hastaların çoğu iki kategoriden biri ile sınıflandırılabilir. Mutlak insülin yetersizliği ile seyreden tip 1 DM, insülin yetersizliği ve/veya insülin rezistansı ile seyreden tip 2 DM olarak sınıflandırılabilir. Kadınlarda gebelik sırasında gelişen diyabet gestasyonel diyabet olarak tanımlanmaktadır.

Enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrinopatiler, pankreatik destrüksiyon ve genetik defektler gibi birçok nedenle diyabet oluşabilmektedir.

2.2. Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması

I. Tip 1 DM (beta-hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetersizliği)

İmmün aracılıklı

İdiyopatik

II. Tip 2 DM (insülin yetersizliği ve/veya insülin rezistansı)

III. Gestasyonel DM

IV. Diğer spesifik tip diyabet nedenleri

A) Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler

- 1- Kromozom 20q, HNF-4a (MODY1)
- 2- Kromozom 7p, glukokinaz (MODY2)
- 3- Kromozom 12q, HNF-1a (MODY3)
- 4- Kromozom 13q, insulin promotor faktör (MODY4)
- 5- Kromozom 17q, HNF-1b (MODY5)

6- Kromozom 2q, nörojenik differansasyon 1/b- hücre transaktivatörü (MODY6)

7- Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu

B) İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip 1 insülin rezistansı

2-Leprechaunism

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrofik diyabet

C) Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatit

2-Travma/pankreatektomi

3-Neoplazmlar

4-Kistik fibrozis

5-Hemokromatozis

6-Fibrokalküloz pankreatopati

D) Endokrinopatiler

1-Akromegali

2-Cushing sendromu

3-Glukagonoma

4-Feokromasitoma

5-Hipertiroidizm

6-Somatostatinoma

7-Aldosteronoma

E) İlaç veya kimyasal maddeler

- 1-Vakor
- 2-Pentamidin
- 3-Nikotinik asit
- 4-Glukokortikoidler
- 5-Tiroid hormonları
- 6-Diazoksit
- 7-Beta-adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10- α -interferon

F) Enfeksiyonlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-Sitomegalovirüs

G) Sık olmayan immün aracılıklı diyabet nedenleri

- 1-"Stiff-man" sendromu
- 2-Anti-insülin reseptör antikorları

H) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4 -Wolfram sendromu
- 5-Fredrik ataksisi
- 6-Huntington koresi
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu

8-Miyotonik distrofi

9-Porpifiria

10-Prader-Willi sendromu

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetlilerin sadece %5–10’nunu kapsar. Daha önce insülin bağımlı diyabet, tip 1 diyabet, jüvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Hücresel immün aracılıklı, otoimmün pankreas beta-hücre yıkımı sonucu oluşur. Beta-hücre yıkım markırları ICA (islet cell autoantibodies), anti-insülin antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti GAD65), antitirozin fosfataz antikorları IA-2 ve IA-2β’dir. Hastalık teşhisi sırasında bu antikorlardan bir veya birkaçı % 85–90 oranında tespit edilebilir. Aynı zamanda HLA DQA, DQB , DRB ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HLA-DR/DQ alelleri ise predispoze ya da koruyucudur. Beta-hücre destrüksiyonu oldukça değişkendir. İnfant ve çocuklarda yıkım fazla iken adultlarda daha yavaştır. Bazı hastalarda diyabetin ilk manifestasyonu ketoasidoz şeklinde olabilmektedir. Enfeksiyon ve stres durumlarında şiddetli hiperglisemi atakları ve ketoasidoz görülebilmektedir. Özellikle adultlarda beta-hücre fonksiyonları yıllarca korunduğundan ketoasidoz yıllarca görülmeyebilir ama bu hastalar sonunda insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski artar. Hastalığın son safhalarında insülin sekresyonunun çok az ya da hiç olmadığı zamanlarda plazma c-peptid düzeyleri ölçülemeyebilir. İmmün aracılıklı diyabet çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkmakla beraber herhangi bir yaşta hatta 8. ve 9. dekatlarda ortaya çıkabilir. Beta-hücre yıkımı birçok genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Hastalar nadiren teşhis sırasında obezdirler. Graves hastalığı, haşimoto tiroiditi, addison hastalığı, vitiligo, çöliyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyastania gravis ve pernisiyöz anemi ile birlikteliği sıktır. Bazı tip 1 DM’li hastalarda diyabet etiyolojisi bulunamamaktadır. Bu hastalar kalıcı insülinopeniktir, ketoasidoz eğilimi vardır ve otoimmün antikorlar negatiftir. Bu kategoriye giren çok az hasta vardır ve çoğu Afrika ve Asya kökenlidir. Bu form kalıtımla sıkı ilişkilidir ve beta-hücre antikorları negatif olup HLA ile ilişkisi yoktur. Bunlarda da mutlak insülin replasmanı gereklidir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetlilerin %90–95’ini oluşturur. Daha önce insülin bağımsız diyabet, tip 2 diyabet ve adult başlangıçlı diyabetes mellitus olarak adlandırılmıştır. Hastalarda insülin eksikliği veya insülin direnci mevcuttur. Tedavi için mutlak insülin tedavisi gerekmemektedir. Etiyolojisinde birçok farklı neden rol oynamaktadır. Hastalarda otoimmün beta-hücre hasarı oluşmamaktadır. Stres ve enfeksiyon durumları dışında ketoasidoz nadiren oluşur. Hiperglisemi aşamalı oluşur ve ilk yıllarda semptom oluşturacak düzeyde çok yüksek değildir. Bu nedenle yıllarca teşhis konulmayabilir. Teşhis konulmadan önceki yüksek glukoz düzeyleri makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Glukoz seviyesi yüksek olmasına karşın, insülin seviyesi normal veya yüksek olup beta-hücre fonksiyonları normaldir. Bu diyabet tipinde obezite, yaş ve fiziksel inaktivite diyabet oluşması için risk oluşturmaktadır. Öncesinde gestasyonel diyabet öyküsü olan bayanlarda, dislipidemi ve hipertansif hastalarda daha sık oluşmaktadır. Bazı ırk ve etnik gruplarda daha sık oluşmaktadır. Genetik yatkınlık tip 1’e göre daha sıktır (3). Tip 2 DM insülin direnci ile beraber insülin sekresyon eksikliği mevcuttur. İnsülin düzeyi (açlık ve tokluk) artmasına rağmen insülin direnci nedeni ile normal glukoz homeostazı bozulmuştur (4). Zamanla beta-hücre harabiyeti sonucu insülin eksikliği oluşur. Çoğu tip 2 DM hastası obezdir ve bu da insülin direnci ile alakalıdır. Ayrıca bu hastalar hipertansiyon, dislipidemi ve yüksek PAI-1 düzeyine sahiptirler. Bu özelliklere sahip hastalara insülin rezistans sendrom veya metabolik sendrom denilmektedir (5). Bu anormalliklere sahip tip 2 DM hastaları makrovasküler komplikasyonlar açısından (MI ve strok) artmış risklere sahiptirler. Tip 2 DM genetik yatkınlıkla beraberdir ve bazı etnik gruplarda daha sıktır (Meksika, Latin Amerika, Amerika Kızılderelilerinde). Genetik sebeplerin sıklığı tam olarak tanımlanmamış ve spesifik gen tespit edilememiştir (4).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelik süresinde tespit edilen glukoz tolerans bozukluğu olarak bilinmektedir. Gebelikte insülin sekresyonu ve insülin direnci artmaktadır. GDM hem maternal hem de perinatal mortalite ve morbiditeyi artırır. GDM gebeliğin

sıklıkla üçüncü trimestrinde ortaya çıkar. Gebelikten 6 hafta sonraya kadar devam edebilir. Gebelere oral glukoz testi yapılarak diyabetes mellitus, normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tespit edilmelidir. Gestasyonel diyabet tüm gebelerin yaklaşık % 4'ünü etkiler. Bu oran % 1-14 arasında değişmektedir. Gebelerdeki diyabetin yaklaşık % 90'nını GDM oluşturmaktadır. GDM tespit edilmesi önemlidir, çünkü diyabetin kontrolü ile perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir. Gebe muayenesinde GDM açısından gebeler değerlendirilmelidir. Yüksek riskli hastalar (ailede DM öyküsü, GDM öyküsü olanlar, obez olanlar, yüksek risk taşıyan etnik gruplarda) en kısa zamanda diyabet açısından taranmalıdır. Başlangıç tarama testi negatif ise gebeliğin 24-48. haftalarında test tekrarlanmalıdır. Orta riskli gebeler 24-48. haftalarda diyabet açısından taranmalıdır. Açlık glukozu 126 mg/dl (7.0 mmol/l)'den yüksek ise veya tokluk glukozu 200 mg/dl (11.1 mmol/l)'nin üzerinde ve semptom varsa ise diyabet teşhisi konulur. Diğer durumlarda oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Tarama amaçlı 50 gr glukoz verilir. Birinci saat glukoz 140'tan fazla ise 100 gr glukoz ile glukoz tolerans testi yapılır. Bazal glukoz, 1.saat, 2. saat ve 3.saat glukoz bakılır (Tablo 1). Bu değerlerden en az ikisinin standart değerlerin üzerinde olması gestasyonel DM teşhisi koydurur.

Tablo 1. 100 gr glukozla gestasyonel diyabet tanısı

100 gr glukozla GDM teşhisi	
zaman	Plazma glukozu
açlık	≥95 mg/dl (5.3 mmol/L)
1.saat	≥180 mg/dl (10.0mmol/L)
2.saat	≥155 mg/dl (8.6 mmol/L)
3.saat	≥140 mg/dl (7.8 mmol/L)

Spesifik Diyabet Tipleri

Genetik defektler

Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabetinde (MODY), bozulmuş insülin sekresyonu ile birlikte minimal insülin direnci veya insülin direncinin olmaması ile karakterizedir (6). Hastalık tipik olarak genç yaşta hafif hiperglisemi ile karakterizedir. Hastalık otozomal dominant geçişlidir ve altı farklı genetik anormallik tanımlanmıştır (7). Genetik olarak

proinsülinin insüline dönüşümünde yetersizlik sonucu hafif hiperglisemi oluşur (8). Benzer şekilde mutant insülin molekülünün üretimi birkaç ailede tanımlanmış olup bu da glukoz intoleransına yol açmaktadır (9). İnsülin reseptörlerinde birkaç adet mutasyon tespit edilmiş olup bu da insülin direnci ile ilişkilidir (10). Tip A insülin direnci; akantozis nigrikans, virilizasyon, polikistik over sendromunda hiperinsülinemi ile karakterizedir (11). Leprechaunism insülin reseptörlerinde defekt sonucu şiddetli insülin direnci ile birlikte fasiyal anomalilerle karakterize bir sendromdur (12). Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptörlerinde mutasyon ve insülin direnci ile karakterizedir.

Lipoatrofik diyabet postreseptör sinyal iletiminde defekt ile ilişkilidir (13). Çeşitli genetik sendromlar artmış diyabet sıklığı ile beraberdir.

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Diyabet oluşması için pankreasta geniş bir hasar oluşması gereklidir. En sık nedenler pankreatitler, travma ve pankreas kanserleridir. Kistik fibrozis ve hemokromatozis de aynı zamanda bozulmuş insülin sekresyonu ile ilişkilidir.

Endokrinopatiler

Growth hormon, kortizol, glukagon ve epinefrin hepatik glukoz üretimini artırır, periferik dokuda insülin direncini artırırlar ve var olan diyabeti alevlendirirler. Bu hormonların arttığı akromegali, cushing sendromu, feokromasitoma ve glukagonomada diyabetes mellitus oluşabilmektedir. Her ne kadar bu hormonlar karaciğer ve kas dokusunda insülin direncini arttırsa da beta-hücre yetmezliği olmayanlarda aşikar DM oluşmaz.

Enfeksiyonlar

Çeşitli enfeksiyonlar diyabet gelişimi ile ilişkilidir. Bunlardan ilişkisi en çok bilinen konjenital rubelladır. Rubella ile enfekte infantların % 20'sinde daha sonraki yaşamlarında otoimmün tip 2 DM gelişir. Bu hastalar ayrıca HLA DR3/DR4 genotipine sahiplerse tip1 diyabet gelişme riski yüksektir. Koksakivirüs B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsü de diyabet oluşturabilmektedir.

İlaçlar

Vakor, pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, α -interferon gibi ilaçlar diyabet oluşturabilmektedir. Birçok ilaç insülin direnci ve/veya bozulmuş beta-hücre fonksiyonuna yol açarak diyabet oluşturur.

2.3.Diyabetes Mellitusun Tanısı

Diyabetin tanısı en az 2 defa ardışık olarak ölçülen venöz plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması ile konulabilir. Günün herhangi bir zamanında random bakılan glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olmasıyla beraber diyabet semptomlarının olması (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı v.s.) ile de diyabet tanısı konulabilir. 75 gr glukoz ile bakılan 2.saat kan glukozu ≥ 200 mg/dl'nin üzerinde ise diyabet tanısı konulabilmektedir. ADA tarafından belirlenen bu kriterler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. ADA tarafından diyabet tanısı için belirlenen kriterler

1. Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomları ile beraber random bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (1.1 mmol/l)'nin üzerinde olması
2. Açlık plazma glukozunun (en az 8 saat) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)'nin üzerinde olması
3. OGTT' de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (1.1 mmol/l)'nin üzerinde olması

Diyabet Çalışma Komitesi açlık kan glukoz düzeyini 100 mg/dl'nin altında normal kabul etmektedir. Açlık glukoz değeri 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, 126 mg/dl ve üzerinde ise diyabet olarak tanımlamıştır. 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat kan glukozu 140 mg/dl'nin altında ise normal, 140 ve 199 mg/dl arasında ise bozulmuş glukoz toleransı, 200 mg/dl ve üzerinde ise diyabet olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Diyabet Çalışma Komitesi'ne göre diyabet tanı kriterleri

	Diyabetes mellitus	Bozulmuş glukoz toleransı	Normal glukoz
Açlık glukozu (mg/dl)	≥ 126	100-125	< 100
OGTT 2.saat glukozu (mg/dl)	≥ 200	≥ 140 ve <200	< 140

Diyabetik Hastalarda Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri

Glikozile Hemoglobin (HbA1c)

Glikoproteinler karbonhidrat moleküllerinin protein moleküllerine enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlarla bağlanması sonucu oluşur (14). Bu bağlanma proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidroksilizin amino asitleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitler arasında gerçekleşir (15). Glukozun proteinlere bağlanması nonenzimatik glikozillenme olarak adlandırılır (14). İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi nonenzimatik glikozilasyona uğrar. HbA (HbAo)'dan nonenzimatik glikozillenme ile HbA1a, HbA1b ve HbA1c oluşur (16). HbA1a, HbA1a1 ve HbA1a2 olmak üzere iki hemoglobin komponenti içerir. HbA1c insan eritrositlerinde en çok bulunan minör Hb'dir ve total Hb'nin %5'ini oluşturur (16).

Normal insan hemoglobini

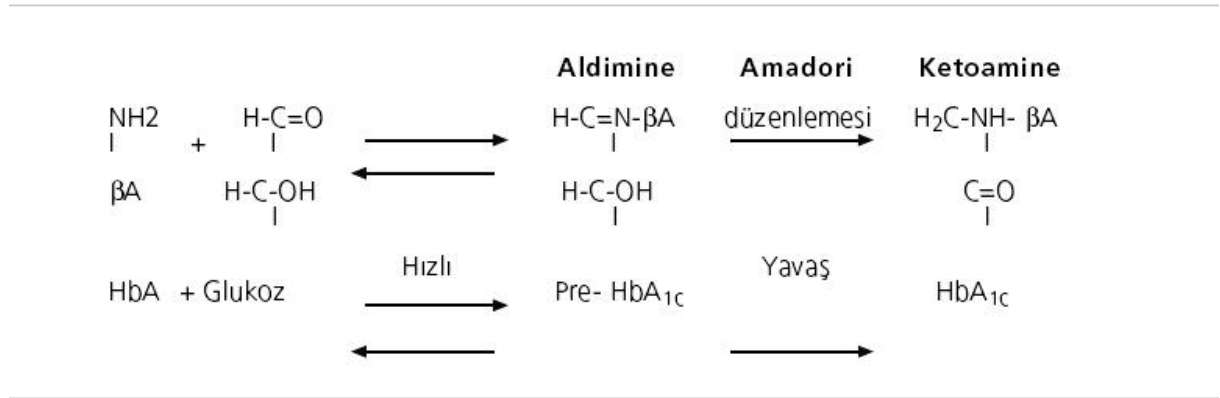
Normal insan hemoglobininin ömrü 120 gündür. $\alpha 2$ - $\beta 2$ subünitelerinden oluşan bir tetramerdir. Her biri oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, % 2.5'i Hb A2 ve % 0.5'i Hb F'tir.

Glikozile hemoglobinin yapısı

1966 yılında HbA1c'nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu, tek farkının β zincirinin N terminaline bağlanmış bir bloke edici grubun olduğu saptanmıştır (17). Yapılan çalışmalar sonucunda bu grubun bir heksoz olduğu ortaya çıkmıştır. Bunn ve arkadaşları (18) HbA1c'yi hidroliz ederek 1/3 oranında glukoz ve mannoz içeren %25 redükte şeker ürünü elde etmişlerdir.

Hemoglobin molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, 4 polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntısının amino grupları ve lizin kalıntısının tüm serbest C – amino gruplarıdır. Glukoz birinci reaksiyonda β zincirinin N terminal amino grubuna bağlanarak aldimin yapılı “schiff bazı” (preA1c) meydana getirir (Şekil 1). Oluşan baz oldukça labildir (19). ikinci reaksiyonla, ketoamin yapılı bir ürüne (amadori ürününe) dönüşür (15). Amadori ürünü ileri glikozillenme ürünlerini oluşturur. İleri glikozillenme ürünleri geri dönüşümlü olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar (20).

Şekil 1. Glikozile hemoglobin (HbA1c) oluşumu



Hb'nin glikozilasyonu yavaş gerçekleşir ve eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam eder (17). Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden düşük bulunabilir (21). Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur (22). Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir.

Kan glukozunun HbA1c ile ilişkisi

HbA1c irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu oluşum nonenzimatik olduğundan glukoz yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir. HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluştururken 60- 120. günler %25'ini, 30-60. günler de diğer %25'ini oluşturur. HbA1c değeri hastaların 2-3 aylık ortalama kan glukozu hakkında bilgi verir. HbA1c değerlerine göre hastaların ortalama glukoz değerleri hesaplanabilir (Tablo 4).

Tablo 4. HbA1c düzeylerine göre ortalama glukoz değerleri

HbA1c (%)	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
4	65	3.5
5	100	5.5
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Ortalama plazma glukoz değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir

- 1.Ortalama Plazma Glukozu(mg/dl) = 35.6x HbA1c(%) -77.3
- 2.Ortalama Plazma Glukozu(mmol/L) = 1.98x HbA1c(%) -4.29
- 3.Ortalama Plazma Glukozu(mmol/L) = 1.73x HbA1c(%) +0.2
- 4.Ortalama Plazma Glukozu(mg/dl) = 31.2x HbA1c(%) +3.51

HbA1c'nin klinik kullanımı ve önemi

HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir. HbA1c diyabet tanısında kullanılmamakta fakat diyabetiklerin metabolik durumu hakkında bilgi verebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, ADA stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2, tedavisi değişen ya da glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. Diyabetik gebelerde ve gestasyonel diyabette 1-2 ayda bir HbA1c ölçümü önerilir. ADA diyabetik hastalardaki tedavi hedefini HbA1c <7 olarak belirlemiştir. Bu hedef sağlandığında diyabetik hastalardaki mikrovasküler komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. HbA1c eritrosit deformabilitesini ve ömrünü azaltır, trombosit agregasyonunu artırır, lökosit adezyonunu azaltır. Kapiller bazal membranlarda kalınlaşmaya yol açar (16). HbA1c diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Fruktozamin

Fruktozamin glikozile albümini gösterir. 2-3 haftalık dönemdeki glisemik kontrolün göstergesidir.

2.4.Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.4.1.Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA diyabetin majör akut komplikasyonudur. Genellikle insülin eksikliği olan durumlarda görülür ve özellikle insülin bağımlı diabetes mellitusta daha sık görülmektedir. Akut stres ve enfeksiyon durumları dışında tip 2 diyabette nadiren görülür. Tip 2 diyabette görüldüğünde akla insülin eksikliği gelmelidir.

Tanım

DKA; hiperglisemi (glukoz>250 mg/dl), asidoz (arteryal pH< 7,35 veya venöz pH<7,3 veya serum HCO₃<15 mEq/l) , ketonüri ve/veya ketonemi ile karakterizedir.

İnsidans

Tüm yaşlar için insidans 1000'de 8 olup 30 yaş altında diyabet tanısı alanlarda 1000'de 13.4 bulunmuştur. Genç hastalarda daha sık olup yıllık 1000'de 4-8 oranında bulunur. DKA % 20 -30 oranında hastalığın başlangıç manifestasyonu olabilmektedir.

Patofizyoloji

DKA temel patofizyoloji insülin yetersizliği ve insülin karşıtı hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) aşırı salınımıdır. İnsülin karşıtı hormonların etkisi ile glukoneojenez, glukojenoliz ve keton cisimleri oluşumu artar, yağ asitleri ve aminoasit salınımı artar (24). Dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları sonucu ketoasidoz oluşur.

Semptomlar

Bulantı, kusma, kilo kaybı, halsizlik, polidipsi, poliüri, abdominal ağrı, mental değişiklikler, solunum sıkıntısı görülebilir.

Bulgular

Taşikardi, müköz membranlarda kuruluk, azalmış cilt turgoru, dehidratasyon, hipotansiyon, takipne, abdominal hassasiyet (pankreatit veya cerrahi batını andırır), ateş, letarji, serebral ödem, koma görülebilir. DKA hastalarının % 80'inde şuur değişiklikleri vardır ve yaklaşık %10 hastada koma gözlenir.

Prespite eden olaylar

En önemli iki prespitan faktör insülin yetmezliği ve infeksiyonlardır (gastroenterit, sepsis, pnömoni). Enfarktlar (serebral, mezenterik, koroner, periferik v.s.), cerrahi girişim, travma, pankreatit, hipertiroidi, ilaçlar (kokain, kortikosteroidler, tiyazidler, fenitoin, antipsikotikler), alkol, diyabet eğitiminin eksikliği, glukoz monitorizasyon eksikliği, psikolojik problemler ketoasidozu prespite edebilir.

Tanı ve laboratuvar bulgular

DKA; serum glukoz >250 mg/dl, serum Ph <7.35 , serum HCO₃ < 18mEq/L, ketonemi ve /veya ketonüri ile karakterizedir.

Tam kan sayımı yapılmalıdır. Katekolaminler, kortizol, proinflamatuvar sitokinlere, strese bağlı lökositoz olmasına rağmen 25000'nin üzerindeki değerlerde infeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır (25). Glukoz, üre, kreatinin, keton ölçümü, elektrolit değerleri, osmolarite, amilaz, lipaz düzeyleri, kan gazı çalışılmalıdır. Keton cisimleri ve idrar yolu enfeksiyonu açısından idrar analizi yapılmalıdır. Kan ve idrar kültürleri alınmalıdır. MI'dan şüpheleniliyorsa kardiyak enzimlere bakılmalıdır. EKG çekilmelidir. Akciğer grafisi istenmelidir. Serum sodyum seviyeleri hiperglisemiye bağlı osmolarite artışı nedeniyle düşük bulunur. Sodyum hesaplanırken düzeltilmiş sodyum kullanılmalıdır. Glukozdaki her 100 mg/dl artış için serum sodyumuna 1.6 mEq/L sodyum eklenmelidir. Total potasyum azalmasına rağmen başlangıçta potasyum normal, düşük veya yüksek bulunabilir. Serum osmolaritesi hafif-orta derecede artmış olabilir. Anyon gap artmıştır.

Hastalığın önlenmesi ve tedavi

Tedavide en önemli kısım intravenöz sıvı ve insülin tedavisidir. Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması çok önemlidir. İnsülin tedavisi başlandıktan sonra DKA'ı prespite eden nedenlere yönelik tedavi verilmelidir.

Sıvı tedavisi

Ortalama 5-6 litre sıvı açığı mevcuttur. İlk bir saat içinde 1 lt % 0,9 NaCl hızlı bir şekilde verilir daha sonra 250-500 ml/st %0,45 NaCl şeklinde devam edilir. Serum glukoz seviyesi 250 mg/dl altına indiğinde %5'lik dextroz eklenmelidir.

İnsülin tedavisi

İlk önce 0.1 U/kg regüler insülin intravenöz bolus verilir daha sonra 0,1 U/kg/st insülin infüzyon dozuna geçilir. Serum glukoz düzeyleri saatte 100 mg/dl'den fazla düşürülmemelidir. Serum glukoz düzeyi 250 mg/dl olduğunda insülin infüzyon dozu %50 azaltılır.

Potasyum tedavisi

Ortalama potasyum açığı 300-500 mEq'dır. Potasyum düzeyi 4-5 mEq/L arasında tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği ve anürisi olan hastalarda potasyum replasmanı çok dikkatli yapılmalıdır.

Bikarbonat tedavisi

Bikarbonat tedavisi sadece hayatı tehdit eden asidoz durumlarında başlanır. HCO₃ tedavisi pH 6.9-7 arasında olduğunda önerilmektedir.

Fosfat tedavisi

Serum fosfat seviyesi 1 mg/dl'den düşükse veya kardiyak disfonksiyon, solunum depresyonu, anemi mevcutsa 20-30 mEq/L potasyum fosfat verilebilir.

Magnezyum tedavisi

DKA'da sıklıkla magnezyum açığı vardır. Hedef magnezyum düzeyi 2 mg/dl'dir.

Monitorizasyon

Glukoz düzeyleri 1-2 saatte bir takip edilmelidir. HCO₃ seviyeleri ve anyon gap takip edilmelidir. İlk 8 saat 2 saatte bir sonrasında 4 saatte bir elektrolit takibi yapılmalıdır.

Komplikasyonlar

Hipokalemi, hipoglisemi, aspirasyon, tromboembolizm, serebral ödem, MI, sıvı yüklenmesi ve hipernatremi sayılabilir.

Mortalite ve morbidite

Morbidite asit-baz ve elektrolit bozukluğunun şiddetine bağlıdır. Bu bozukluklar koma ve ölüme yol açabilir. Tedavi ile ciddi beyin ödemi gelişebilir. Hiperglisemi, asidoz ve elektrolitlerin yavaş düzeltilmesi gereklidir. DKA'da ölüm genellikle altta yatan MI ve sepsis gibi durumlara bağlıdır. DKA'un ilk epizotta mortalitesi %14 civarındadır. Mortalite oranı % 5-45 arasında değişmektedir. Yaşlılarda daha sıktır.

2.4.2.Hiperosmolar Koma (HK)

HK insülin eksikliği ile beraber kan glukoz yüksekliği (genellikle >1000 mg/dl), serum osmolaritesi >310 mosm/kg, asidoz olmaması veya hafif asidoz (ph genelde 7.3'ten büyüktür), serum $\text{HCO}_3^- >15$ mEq/L, normal anyon gap, nadiren plazmada ve idrarda keton cisimciklerinin görülmesi ile karakterizedir. İnsülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı hiperosmolar komanın altında yatan nedenidir.

İnsidans ve presbite eden faktörler

HK nadir görülür ve klinik pratikte tip 2 diyabetle ilişkilidir, rezidüel insülin sekresyonu mevcuttur. Bayanlarda ve 65 yaş üstü kişilerde daha sıktır. Presbite eden faktörler arasında dehidratasyon, enfeksiyonlar, MI, ilaçlar (steroidler, diüretikler), renal yetmezlik, hipertiroidi, serebrovasküler olaylar, ileri yaş ve nadiren yeni teşhis edilen diyabettir.

Klinik semptomlar

Koma yavaş gelişir, günler ve hatta haftalar içinde oluşur. Çoğu hastanın hikayesinde sıvı alımında yetersizlik ve presbite eden bir olay vardır. Güçsüzlük, poliüri, polidipsi görülür. Cilt turgorunun azalması, muköz membran kuruluğu, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi görülebilir. Nörolojik bulgular olarak fokal veya motor ataklar, hemipleji, hemiparezi, hemianopsi görülebilir. Letarji, konfüzyon gelişebilir, konvülsiyon ve derin komaya kadar ilerleyebilir.

Laboratuvar

Serum glukoz >600 mg/dl olmakla birlikte genellikle 1000 mg/dl'nin üzerindedir. Serum osmolaritesi genellikle >360 mOsm/kg 'dır. Arteryal Ph $>7,3$ ve serum $\text{HCO}_3^- >18$ mEq/L olmak üzere genellikle normaldir. Hafif derecede ketonemi veya ketonüri bulunabilir. Serum sodyum normal, düşük veya yüksek olabilir. Potasyum düzeyi azalmıştır.

Tedavi

Tedavide en önemli basamak hidrasyonun sağlanması ve insülin tedavisidir. HK'da ortalama sıvı açığı total vücut suyunun % 20-25'i (ortalama % 12) veya yaklaşık 9 litre

kadardır. Başlangıç sıvısı olarak %0,45'lik NaCl tercih edilmelidir. İlk 8-10 saatte 4-6 litre sıvı verilebilir. Serum glukoza 250 mg/dl olduğunda %5'lik dextroz eklenmelidir.

Önleme ve tedavi

Hastaların eğitimi, glukoz monitorizasyonunun öğretilmesi, dehidratasyondan, steroid ve diüretiklerden kaçınılması önleme açısından önemlidir.

Morbidite ve mortalite

Morbidite koma ve nörolojik fonksiyon kaybına bağlıdır. Glukozun hızlı düşürülmesi beyin ödemeine yol açabilir. Mortalite % 10-50 arasında değişmektedir ve altta yatan nedene bağlıdır.

2.4.3.Laktik Asidoz (LA)

Tanım

Laktik asidoz; laktik asit yüksekliği (laktik asit ≥ 2.0 mmol/L), asidoz (pH ≤ 7.3) olması ve ketoasidozun olmaması ile karakterizedir. Bazen düşük düzeyde keton cisimleri bulunabilir. Yaklaşık olarak diyabetik hastaların yarısında LA oluşmaktaydı. Günümüzde fenformin kullanılmadığından sıklığı belirgin olarak azalmıştır. Sıklıkla laktik asidoz ve ketoasidoz birlikte görülmektedir. Beraber görüldüğü durumlarda LA altta yatan ketoasidozu maskeleymektedir.

İnsidans ve presbite eden faktörler

Sıklığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Sıklıkla 45 yaş üstü ve bayanlarda daha sık görülmektedir. Başlıca presbite eden durumlar hipoksi ve fenformindir.

Önleme ve tedavi

LA önlenmesi güçtür. MI, hipoksi, septik şok durumlarında oluşabilmektedir. DKA ile birlikte ise sıvı tedavisi, elektrolit dengesinin sağlanması, hiperglisemi ve asidozun

düzeltilmesi gereklidir. LA hastaların hospitalizasyonları uzun sürmektedir. Çünkü genellikle altta yatan bir hastalık vardır.

Mortalite ve morbidite

En önemli morbidite nedeni nörolojik bozukluklar ve beyin ödemi gelişimidir. Mortalite oldukça yüksektir. Laktik asit yüksekliği mortalite ile direk ilişkilidir. Diyabetiklerdeki total mortalitenin az bir kısmından sorumludur.

2.4.4.Hipoglisemi

Tanım

Hipoglisemi insülin ile tedavi edilen diyabetiklerde ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetik alanlarda sıklıkla oluşmaktadır. Glukozun 60-70 mg/dl seviyelerde olduğu durumlarda minimal veya hiç semptom oluşmayabilir. Glukozun <40 mg/dl olduğu durumlarda semptomlar şiddetli olur ve nörolojik bozukluklar oluşur. 40-70 mg/dl değerlerindeki hipoglisemi oral karbonhidratlarla tedavi edilebilir ve daha ileri tetkiğe gerek yoktur. Glukoz 40 mg/dl'nin altında ise oral karbonhidratlar semptomları giderebilmekle beraber intravenöz glukoz ve glukagon vermek gerekebilir.

İnsidans ve predispozan faktörler

İnsidans glukoz düzeyine ve semptomatik hipoglisemiye göre değişmektedir. Bu nedenle hipoglisemi sıklığı tam olarak belirlenememektedir. Yoğun bir şekilde tedavi edilen gruplarda hipoglisemik olaylar % 6 oranında oluşmaktadır. Diyabetik popülasyonda sıklığı azdır, yoğun insülin tedavisi alanlarda sıklık daha fazladır. Bayanlarda daha sıktır. 65 yaş üstü kişilerde daha sıktır. Diyabet için hastanede yatan hastalarda % 0.45 ve hastanede yatan diyabeti olmayanlarda % 0.01 oranında hipoglisemik koma oluşmuştur. Çoklu insülin dozu alanlarda, egzersiz, sıkı glisemik kontrol sağlanmaya çalışılanlarda daha sıktır. Kontrregülasyonun bozulması ve otonomik disfonksiyonu olanlarda daha sıktır. Ayrıca renal yetmezlik, adrenal yetmezlik ve hipofizier yetmezliği olanlarda daha sıktır.

Önleme ve tedavi

Glukoz monitorizasyonunun öğretilmesi sıklığı azaltır. İnsülinde sonra yemek yenmesi önemlidir. Egzersiz durumlarında ek gıda alınması ve insülin dozunun ayarlanması gereklidir.

Uygun eğitim, glukoz monitorizasyonunun sağlanması ve presbite eden faktörlerden kaçınılması önemlidir. Tip 2 diyabetik hastalardaki hipoglisemi sülfonilüre alan 65 yaş üstü ve hafif renal yetmezliği olan kişilerde gelişmektedir. Hipoglisemi durumlarında karbonhidrata kolay ulaşılmalı ve glukagon bulundurulmalıdır. İntravenöz glukoz hastane dışında da acil durumlarda verilebilir. Tekrarlayan şiddetli hipoglisemi atakları olanlar hastaneye yatırılmalıdır.

Mortalite ve morbidite

Majör morbidite nörolojik defisit, koma, nöbetler ve santral sinir sistemi bulgularıdır. Çocuklarda sıktır. Hipoglisemi nedeni ile ölüm nadirdir.

2.5. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.5.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

1- Diyabetik Nefropati (DN)

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda böbrekte yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin oluşması ile karakterizedir. Yapısal değişiklik olarak böbrekte hipertrofi, glomerüler bazal membran kalınlaşması, nodüler ve diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve intersitisyel fibrozisi içermektedir (26). Fonksiyonel olarak ilkin glomerüler filtrasyon artar, intraglomerüler hipertansiyon oluşur, proteinüri, sistemik hipertansiyon ve sonuçta fonksiyon kaybı oluşmaktadır (27). Mogensen ve arkadaşları DN'yi 5 evreye ayırmışlardır (28).

1-Erken hipertrofi evresi: Renal plazma akımı ve GFR artar.

2- Sessiz evre: Glomerüler bazal membran kalınlaşması, glomerüler hipertrofi, mezenşiyal ve tübülointersitisyel genişleme

3- Mikroalbuminüri ve hipertansiyon başlangıcı

4- Aşık proteinüri

5- Son dönem böbrek yetmezliği

En erken klinik bulgu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 3-6 ay arayla en az iki kere 24 saatlik idrar albümin atılımının 30-299 mg veya atılımın dakikada 20-200 ug/dk olması ile

tanı konulabilir. Mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'i 10-15 yıl sonucunda aşikar nefropati veya klinik mikroalbüminüriye ilerler (>300 mg/24saat veya >200 ug/dk). Bununla beraber hastalığın geç döneminde (15-29 yıl sonra) mikroalbüminüri tespit edilenlerde bariz nefropati gelişme riski hastaların sadece % 1'inde görülmektedir (29). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavisiz tip 1 DM'lilerin % 50'sinde 10 yıl içinde, % 75' inde 20 yıl içinde oluşmaktadır. Tip 1 DM'ye göre tip 2 DM'lilerde tanıdan kısa süre sonra mikroalbüminüri ve bariz nefropati gelişir. Çünkü teşhisten yıllar önce bu hastalarda diyabet olmasına rağmen tanı konulamamaktadır. İlaveten tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon olması mikroalbüminüri riskini arttırmaktadır. Mikroalbüminürinin bariz nefropatiye ilerlemesi %20-40 hastada 10 yıl içerisinde olmaktadır. Yaklaşık % 20 oranında bariz nefropati 20 yılda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (29).

Özellikle diyabet sıklığının artması, diyabetli hastaların uzun süre yaşaması ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde gelişmiş ülkelerde diyabete bağlı kronik böbrek yetmezliği oranı artmaktadır.

Diyabetik nefropati risk faktörleri

İrk: Siyah Meksika Amerikalılarında, Pima Kızılderelilerinde ve İspanyollarda Kafkas ırkına göre daha sık rastlanmaktadır.

Genetik predispozisyon: Diyabeti olan kardeşlerde diyabetik nefropati gelişimi 3 kat daha sık bulunmuştur. Anjiyotensin konverting enzim için homozigot genotipi olanlar DN, şiddetli proteinüri, ilerleyici böbrek yetmezliği ve diyaliz tedavisinde artmış mortalite ile alakalıdır. Aldosteron redüktaz Z-2 allel için homozigot olanlar artmış riskle ilişkilidir (30).

Hipertansiyon: Tip 2 diyabetiklerde hipertansiyon albüminüri, renal ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir.

Hiperglisemi: Diyabetik nefropati yüksek kan glukozu olanlarda daha sık görülmektedir. Glisemik kontrol sağlandığında albüminüri azalmıştır (31).

Sigara: Sigara diyabetiklerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Sigara DN için bağımsız risk faktörüdür. Böbrek fonksiyon kaybını hızlandırır, SDBY riskini arttırır, diyaliz hastaların süreyini azaltır (32).

Erkek cinsiyet: Çoğu çalışmada erkek cinsiyet diyabetik nefropati ile ilişkili bulunmuştur

Dislipidemi: Hiperlipidemi glomerüler hasara yol açar

Yaş: Gall ve arkadaşları yaş ile albümin atılımını önemli oranda ilişkili bulmuşlar (33). Bununla birlikte Klein ve arkadaşları tip 1 DM'li hastalarda kreatinin klirensindeki düşüşü genç yaşta daha yüksek bulmuşlardır (34).

Tedavi

Glisemik kontrol: Sıkı glisemik kontrol mikroalbuminüri ve bariz proteinürisi olanlarda protein atılımını azaltır, böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatır.

Kan basıncı kontrolü: Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı diyabetik nefropatiyi hızlandırır ve kan basıncı kontrolü ile GFR düşüşü engellenir, ortalama yaşam artar, diyaliz ve transplantasyon oranı azalır. Kan basıncı proteinüri <1 g/gün ise 130/80 mmHg'nin altına düşürülmesi, >1 g/gün ise <125/75 mmHg altına indirilmesi gereklidir. ACEi tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde birinci tercihtir. Her ikisi de nefropati progresyonunu yavaşlatır.

Sigaranın bırakılması: Sigarayı bırakanlarda renal fonksiyon kaybı yavaşlar. Tip 2 diyabetiklerde progresyonu % 30 oranında azaltır (35).

Protein kısıtlanması: Protein kısıtlanması (0.6 g/gün) tip1 DM ve bariz nefropatisi olan hastalarda GFR düşüşünü engeller, kan basıncını azaltır böbrek fonksiyonlarını stabilize eder (36).

Hiperlipidemi: Çalışmalar lipid düşürücü tedavinin renal fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir.

Multifaktöriyel yaklaşım: Deneysel çalışmalar optimal tedavinin hiperglisemi, hipertansiyon, mikroalbuminüri ve dislipideminin kombine tedavi edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Potansiyel terapötik yaklaşım: Glikozaminglikan kullanımının albuminüri, bazal membran kalınlaşmasını, anyonik stresi ve glomerüler sklerozisi azalttığı gösterilmiştir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'de etkili bulunmuştur.

Renal replasman tedavisi: Peritoneal diyaliz, hemodiyaliz ve renal transplantasyondur.

DN önlenmesi: Birinci önlem diyabetin önlenmesidir. İkinci önlem ise diyabetin regülasyonudur. Üçüncüsü ise proteinüri açısından hastanın taranması ve takip edilmesidir.

2- Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati sinir sisteminin herhangi bir bölümünü tutabilir. Bu nöropati tip 2 diyabetik hastalar ve 5 yıldan fazladır tip1 diyabeti olan tüm hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalarda diyabetik nöropatiye bağlı az komplikasyon olmasına karşın fizik muayenelerinde hafiften orta şiddete doğru duyusal kayıp görülebilmektedir.

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Diyabetik nöropati başlıca sensorimotor ve otonom nöropati olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hastalarda bir çeşit nöropati görülebileceği gibi farklı nöropatiler de bir arada olabilir. Hastalardan dikkatli bir anemnez alınıp ve fizik muayene yapılarak diyabetik nöropati açısından değerlendirilmelidir.

Diyabetik nöropati aşağıda görüldüğü şekilde sınıflandırılabilir.

Sensorimotor nöropati

Distal simetrik polinöropati

Fokal nöropati

Diyabetik mononöropati (kraniyal, trunkal, periferik sinirler)

Mononöropati multipleks

Diyabetik amiyotrofi

Otonomik nöropati

Hipoglisemi semptomlarının algılanmasının azalması

Anormal pupiller fonksiyon

Kardiyovasküler otonomik nöropati

Vazomotor nöropati

Sudomotor nöropati (ter bezleri)

Gastrointestinal otonomik nöropati

Gastrik atoni

Diyabetik diyare veya konstipasyon

Fekal inkontinans

Genitoüriner otonomik nöropati

Mesane disfonksiyonu

Seksüel disfonksiyon

Sensorimotor nöropati

Duyusal sinir hasarı ilk başta genellikle en uzun aksonları tutar daha sonra eldiven-çorap tarzı dağılım gösterir. Küçük lif hasarı ısı, dokunma, iğnelenme ve ağrı duyusunu etkiler. Büyük lif hasarı vibrasyon, pozisyon, kas gücü, keskin-künt ayırımı ve iki nokta ayırımını etkiler. Poliradikülopati ve bant tipi abdominal ağrı olabilir. Poliradikülopati EMG ve duyu muayenesi ile sinir gövdelerinin yönünde değişmiş duyu gösterilebilir. Bilateral uyluk ağrısı ve halsizlikle beraber iliopsoas, kuadriseps ve adduktor kaslarında atrofi görülebilir.

Fizik muayenede L2, L3 ve L4 köklerinin tutulumuna ilişkin bulgular ve EMG’de bir anormallik olması durumunda poliradikülopati açısından dikkatli olunmalıdır. Sensorimotor nöropati açısından hasta değerlendirilirken aşıl ve patella refleksinde kayıp olup olmadığı, yürüme ataksisi ve denge problemi sorgulanmalıdır.

Distal simetrik polinöropati

Distal simetrik polinöropati diyabetik nöropatinin en sık görülen formu olup 25 yıl ve daha fazla diyabeti olan kişilerin % 40’ını etkiler. Sıklıkla ayaklarda gelişir. Nöropati seyri kronik ve progresiftir ama nadir vakalarda 6-12 ay sonra kendiliğinden düzelmeler olabilmektedir. Distal simetrik polinöropatili hastalarda ağrı, motor disfonksiyon, sinir paralizileri, ülserler, yanma, enfeksiyonlar, gangren ve Charcot hastalığına yol açabilir. Aynı zamanda anoreksi, kilo kaybı ve depresyona yol açan nöropatik kaşeksi gelişebilmektedir.

Fokal nöropati

Diyabetik mononöropati sıklıkla akut başlangıçlı ve asimetriktir. Kraniyal, trunkal ve periferik sinirler tutulur. Genel olarak 3-12 ay içinde kendiliğinden iyileşir nadir vakalarda yıllarca sürebilir. 3., 4. ve 6. sinir tutulumuna ilave olarak bell paralizisi görülebilir ve görme bozukluğu ve kas güçsüzlüğü olabilir. 3. kraniyal sinir tutulumuna bağlı oftalmopleji, pitozis, diplopi ve pupiller disfonksiyon oluşabilir. Median, radial ve lateral popliteal sinirler en sık tutulan periferik sinirlerdir. Sinir felçleri sıklıkla tek taraflı birkaç siniri tutar. Çok sayıda sinir tutulduğu zaman buna mononöritis multipleks denmektedir.

Diyabetik amiotrofi

Aynı zamanda femoral nöropati veya proksimal motor nöropati olarak da bilinmektedir. Sıklıkla bilateral olup kilo kaybı ile birlikte. Uyluk kaslarında zayıflama, ağrı ve patellar

refleks kaybı ile beraberdir. Diyabetik amiotrofi sıklıkla tip 2 diyabetik yaşı erkekleri etkilemektedir. Öncelikle uyluk kas atrofisi oluşur, kuadriseps, iliopsoas ve adduktor kaslarla sınırlı kalmaktadır. Daha az sıklıkla anterolateral baldır kaslarını etkiler. Sıklıkla 6-12 ay sonra kendiliğinden iyileşir ama amiotrofi gelişebilir.

Diyabetik otonomik nöropati

Diyabetik otonom nöropati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastaları etkiler. Hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkmakla birlikte 20 yıl veya daha uzun hastalığı olanlarda ve kötü glisemik kontrolü olanlarda daha sık görülmektedir (37). Sempatik, parasempatik ve enterik sinirleri etkilemektedir. Hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir lifleri tutulur. Diyabetik otonom nöropatili hastalar hipogliseminin farkında olmayabilir ve pupil fonksiyonları azalmıştır.

Kardiyovasküler otonomik nöropati

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylar 2-4 kat daha fazladır (38). Kardiyovasküler nöropati hem sempatik hem de parasempatik sinir liflerinin hasarı sonucu oluşur. Egzersiz intoleransı, istirahat taşikardisi, aktivite ile kalp hızında değişiklik olmaması ve bradikardi görülebilmektedir. Baroreseptör hasarı sonucu supin hipertansiyon oluşabilir. Tip 1 diyabetik hastalarda uzamış QT intervali olabilir bu da kardiyak aritmi ve ani ölüme yol açabilir (39). Diyabetik nöropati iskemik ağrıyı algılamayı bozar gecikmiş tedaviye ve ölüme yol açar (74). Ortostatik kan basıncı ölçümü kardiyovasküler otonomik disfonksiyonu değerlendirmede kullanılabilir (40). Diyabetik hastalar egzersiz programına alınmadan önce stres testinin yapılması gereklidir.

Vazomotor nöropati

Periferik ve splanknik vasküler yatağın tutulumuna bağlı sıklıkla ortostatik hipotansiyon gelişir. Splanknik kan dolaşımındaki değişime (şant oluşumu) bağlı olarak senkop ve baş dönmesi oluşur. İnsülin tedavisi ve postprandiyal durum bunu daha da kötüleştirebilir. Vital bulguların değerlendirilmesi, EKG ve ortostatik kan basıncı ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Diyabetik nöropatide damarlarda sinyal iletimi azalmış veya kaybolmuştur. Vazomotor instabilite sonucu periferik sirkülasyon artışına bağlı hipertermi ve ödem oluşur. Kemiklerde ve yumuşak dokuda sempatik tonus kaybı sonucu oluşan maksimum vazodilatasyon sonucu

arteriyovenöz fistüller oluşmaktadır. Kemiklerdeki kan akımı kalsiyumun kortikal depolardan salınmasına neden olur. Bu da kemik homeostazını bozar ve demineralizasyona yol açar (41). Periferik vazomotor instabilite ve periferik sudomotor nöropati beraber otosempatektomi diye adlandırılmaktadır. Diyabetik otosempatektomili hastalardaki vazomotor refleksler diyabetik olmayan ve sempatektomi yapılan hastalardaki duruma benzerdir. Duyu kaybı periferik damarlar refleks vazodilatasyon ve kontraksiyon kabiliyetlerini kaybetmişlerdir.

Sudomotor nöropati

Sudomotor nöropati gövdenin üst kısmında hiperhidroz ve sıcaklık intoleransına alt ekstremitelerde terleme azlığına yol açar. Ateş yüksekliği nadirdir ama bazen oluşabilir. Ekstremitelerde cilt ince, kıl kaybı, kuruluk, pullanma, çatlama, kallus ve tırnak distrofileri oluşabilir. Bu değişimler ülser oluşumu için risktir.

Gastrointestinal otonomik nöropati

Gastrointestinal otonomik nöropati GİS'in herhangi bir bölgesinde oluşabilir. Küçük miyelinli ve miyelinsiz splanknik sinirleri tutar. Özefagusta kasılma azalmasına bağlı disfaji gelişir. Sintigrafik çalışmalar bulantı, kusma, erken doyma ve gecikmiş gastrik boşalmayı gösterebilir. Diyabetik diyare artmış ve koordineli olmayan incebarsak hareketlerine, bakteriyel aşırı çoğalmaya ve artmış sekresyona bağlıdır. Gaita kültürü ve sigmoidoskopi diğer nedenleri ekarte etmek için kullanılabilir. Kolonun azalmış transit zamanına bağlı olarak konstipasyon ve sert dışkılamaya yol açabilir. Nöropatik fekal inkontinans oluşabilir. Anal sfinkter basıncının azalmasına bağlı rektum duyu eşiği azalmıştır.

Genitoüriner otonomik nöropati

Mesane disfonksiyonu

Diyabetik hastalarda mesane dolgunluğunun algılanmasının azalması, detrusor hipoaktivitesi idrar retansiyonuna ve idrarın tam boşaltılamamasına neden olur. Bu durum taşma inkontinansına ve idrar yolu enfeksiyonuna yol açar. Hiperglisemi tek başına idrar artışına ve inkontinansa yol açabilmektedir. Tedavide kalsiyum kanal blokerleri, antikolinergikler, beta ve alfa adrenerjik agonistler, narkotikler, antidepresanlar, antipsikotikler kullanılabilir. Daha ileri incelemeler için voiding, postvoiding rezidü ve idrar analizi yapılmalıdır. Sitometrik ve ürodinamik testler yapılmalıdır.

Eretil disfonksiyon (ED)

Diyabetik hastalarda erken yaşlarda da oluşabilmektedir. 25-59 yaşlar arasındaki diyabetik erkeklerde % 35 oranında görülürken, 65 yaş ve üstü kişilerde % 65 oranında oluşmaktadır (42). Primer sebep pelvik pleksus tutulumu ve nitrikoksit düzeyinin azalmasıdır. Diğer otonomik bozukluklardan önce ED oluşabildiğinden hastalar bu açıdan rutin olarak taranmalıdır. ED açısından değerlendirilirken seksüel  y k , genital muayene, testosteron düzeyi, prolaktin ve tiroid hormon düzeylerine bakılmalıdır.

Diyabetik kadınlarda seksüel disfonksiyon

Diyabetik nöropatiye bağlı vajinal kuruluk, perineal duyu azalması, disparoni, azalmış libido orgazm yetersizliğine yol açar. Bu hastalar rutin seksüel fonksiyonlar açısından rutin taranmalıdır çünkü diğer otonomik bozukluklardan önce seksüel disfonksiyon oluşabilmektedir.

Diyabetik nöropatinin  nlenmesi: Diyabetin erken teşhisi, diyabetin kontrolü ve risk faktörlerinin (sigara, alkol, hipertansiyon)  nlenmesi diyabetik nöropatiyi önleyebilir, geciktirebilir ve progresyonu azaltabilir.

Glisemik kontrol: Diyabet Komplikasyon Kontrol Grubu sıkı glisemik kontrol ile % 60 oranında diyabetik nöropatinin gelişiminin engellenebileceği gösterilmiştir (43).

Ayak bakımı: Diyabetik nöropatiye bağlı komplikasyonları azaltmak için günlük ayak bakımı yapılmalıdır. Ayakta kuruma, çatlama, kallus oluşumu ve tırnak enfeksiyonu gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayağa uygun ayakkabı giyilmelidir. Ayak travmadan, sıcağtan korunmalı tırnaklar düzgün kesilmelidir.

Semptomatik Tedavi: Karbamezepin, fenitoin, klonazepam, trisiklik antidepresanlar, pregabalin, kodein ve paraasetamol kombinasyonu tedavide kullanılabilir.

3- Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati diyabetik hastalarda tipik mikrovasküler lezyonlarla karakterizedir. Mikroanevrizma, hemoraji, sert eksuda, yumuşak eksuda, intraretinal mikrovasküler anormallikler, venöz genişleme, yeni damar oluşumu ve fibröz doku oluşumu diyabetik retinopatinin klinik özelliklerini oluşturmaktadır. Bununla beraber bunlardan hiçbiri diyabete özgü değildir. Hipertansiyon, hiperviskozite, inflamasyon ve radyasyon durumlarında da bu lezyonlar oluşabilmektedir. Diyabetik retinopatinin oftalmoskopik ilk bulgusu non-proliferatif (background) retinopatidir. Bu da mikroanevrizma, hemoraji, sert ve yumuşak eksuda, intraretinal mikrovasküler anormallikler ve vasküler genişlemeyi kapsar. Diyabetik proliferatif retinopati (PDR) yeni damar oluşumu ve fibröz doku gelişimi ile retinal iskemi, preretinal ve vitreöz hemorajileri gelişir. Maküler ve perimaküler kapiller sızma sonucu retinal kalınlaşma ve maküler ödem gelişir. Santral makülada veya yakınında oluştuğunda maküler ödem olarak adlandırılır.

Patogenez

Birçok çalışma grupları diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinin kan glukoz regülasyonuna bağlı olduğunu ortaya koymuştur (44). Diyabetik retinopati için günümüzde kabul edilen yol kronik hiperglisemidir (45). Retinopati ile ilişkili görünen yollar sorbitol ya da aldoz redüktaz yolu, non-enzimatik ya da proteinlerin glikozilasyonu, retinada büyüme faktörlerinin üretimi, retinal kapillerlerinde kan akımı değişikliği ve artmış kapiller permeabilitedir (46).

Aldoz redüktaz yolu (sorbitol yolu)

Bu yol hiperglisemi süresince aktiftir ve sorbitol birikimine yol açar. Retinanın vasküler dokusu için kritiktir. Çünkü retinal perisit hasarı yapar ve retinal bazal membran kalınlaşır ve sonuçta retinal kapillerleri tıkanır (47). Diyabetik retinopati erken evresinde bu bulguların tespit edilmesi önemlidir. Aldoz redüktaz inhibitörleri sorbinil ve ponalrestat sorbitol oluşumunu azaltırlar ve diyabetik retinopatide kullanılmaktadırlar (48).

Non-enzimatik glikozilasyon yolu

Non-enzimatik glikozilasyona çok sayıda protein katılmakta ve retinopati gelişiminde önemli rol oynamaktadır (49). Yüksek glukoz düzeyleri uzun ömürlü ileri glikozilasyon

ürünleri olarak bilinen makromoleküllerin oluşumuna yol açar. Bu ürünler ekstraselüler matriks komponentlerinde hücrelerin adezyon ve diğer fonksiyonlarını bozarak diyabetik retinopatiye yol açarlar. Aminoguanidin insanlarda AGEs üretimini azaltarak endotel hücre proliferasyonunu azaltır ve perisit kaybını önler (50).

Aktive proteinkinaz C artışı ile birlikte vazodilatatör prostoglandinlerin üretimi

Hiperglisemi pentoz fosfat yolunda proteinkinaz c artışına ve vazodilatatör prostoglandinlerin artışına yol açar. Bu mekanizma retinal kan artışına ve permeabilite artışına bağlı olabilir. Bu da aldoz redüktaz yolu ile ilişkilidir (51).

Retinada büyüme faktörlerinin üretimi

Yapılan çalışmalarda çeşitli growth faktörlerin retinal kan damarlarının artışına veya azalmasına yol açabildiği gösterilmiştir (52). Bunlar asidik ve bazik büyüme faktörleri (aFGF ve bFGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dür. İskemiye yanıt olarak salınan bu faktörler diyabetik retinopati patogenezinde öne sürülen hipotezdir (53). FGF ve IGF-1 yeni damar oluşumuna yol açarak proliferatif retinopati oluştururlar. VEGF potent bir permeabilite faktörü olup kan-retina bariyerinde değişiklik oluşturmaktadır. Diyabetik proliferatif retinopatide vitreusta konsantrasyonu artmış olarak bulunmaktadır. PDGF proliferatif retinopatide örneğin proliferatif vitreoretinopatiye yol açar.

Retinal kan akımında değişiklik

Yapılan doppler çalışmalarında diyabetik olmayan veya diyabetik ama retinopatisi olmayanlara göre diyabetik retinopatili hastalarda retinal kan akımının arttığı gösterilmiştir (54). Bununla beraber bazı kapiller damarlar perfüze olmamakta ve kan akım hızları da düşmüştür. Retinal arteriyolar dilatasyon küçük damarlarda rezistans artışına karşı koymakta ve bu da vasküler sızıntıya yol açar (55). Hiperglisemi retinal perisitlerin kontraksiyonunu engellemektedir. Hipertansiyon ve hipergliseminin düzeltilmesi retinopatiyi azaltmaktadır (54). Biyokimyasal, hemodinamik ve hormonal mekanizmaların etkileşimi sonucunda vasküler oklüzyon, mikroanevrizma, hemoraji, sert eksuda ve yeni damarlar oluşmaktadır.

Kan-retina bariyerinin değişmesi

Vitreöz florofotometri ile diyabetik retinopatide retinal permeabilite artışı gösterilmiştir (156).

Prevalans ve insidans

Diyabetik retinopati diyabetin süresine ve kan şeker regölasyonuna bağlıdır. Yıllık % 6–14 oranında değişmektedir. Tip 1 diyabetiklerde 30 yaşından önce yaklaşık % 10, tip 2 diyabetiklerde 30 yaşından sonra yaklaşık % 90 oranında oluşmaktadır.

Risk faktörleri

Diyabetik retinopati gelişiminde en başta gelen etken diyabetin süresidir (57). Kötü glisemik kontrol retinopati gelişmesinde ve ilerlemesinde en kritik risk faktörüdür (58). Diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrol hem tip1 hem de tip 2 DM’de retinopati gelişimi ve progresyonunda benzer etkiye sahiptir. Yüksek kolesterol düzeyleri retinal sert eksuda ve görme kaybı için bağımsız risk faktörüdür (59). Erken nöropati ve mikroalbuminüri proliferatif diyabetik retinopati için bir gösterge olabilir (60).

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Background retinopati

Diyabette background retinopati lezyonları ortaya çıkabilir ve bu lezyonlar gerileyebilir. Bunların yoğunluğu diyabetin süresine bağlıdır. Makölopati eşlik etmezse görme işlevi hasar görmez, % 50 oranında bu evre progresyon göstermez diğer evrelere gidiş olmaz. Retinopatinin ilk klinik bulgusu mikroanevrizma oluşumudur (61). Anevrizma kapiller duvardaki zayıflığa ve iskemik retinada endotelial revaskülarizasyon sonucu oluşur. Sıklıkla temporal makülada ince kırmızı noktalar şeklinde görölürler. Mikroanevrizmalar sabit özellikte değildir, hatta kaybolabilirler. Ani olarak kaybolmaları ciddi retinal iskemi bulgusu olabilir. Sert eksudalar lipoprotein ve dolaşan proteinlerin retinal damarlardan sızması sonucu oluşmaktadır. Kapiller damarların etrafında fokal yuvarlak sarı lipid depozitleri, mum gibi parlak görölürler. Makülada görölürlerse görme etkilenebilir (61). Hemoraji kapiller damarların duvarlarının incilmesi sonucu oluşur.

Makölopati

Makölünün hastalığı olup diyabetik background retinopatinin herhangi bir evresi ile birlikte olabilir. Makölünün etkilenmesi ciddi bir durumdur ve santral görmeyi etkileyebilir

(62). Maküler ödem ve iskemik makülopatiyi içerir. Retinal bariyerin hasarı sonucu plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu sonucu oluşur. Maküler ödemin oranı ciddi görme kaybı ile orantılıdır. Bu durum tedavi için çok önemli bir durumu arz etmektedir (61). İskemik makülopati geniş mikrovasküler tıkanmaya bağlıdır ve şiddetli santral görme kaybına yol açabilmektedir (62).

Preproliferatif retinopati

Bu evre retinal iskeminin kötüleşmesi ile karakterizedir ki bu yeni damar oluşumuna yol açmaktadır. Bu evre geniş koyu hemorajik lekelerin görülmesi, beşten fazla yumuşak eksuda görüldüğünde, sinir lif tabakasında mikroinfarktüs oluştuğunda, sınırları düzensiz beyaz lekelenmeler görüldüğünde, venöz genişleme, kıvrılma, duplikasyonlar olduğunda ve intraretinal mikrovasküler anormallikler görüldüğünde düşünülmelidir.

Proliferatif retinopati

Bu evre tipik olarak optik disk ve retinada yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Fibröz doku ve hemoraji eşlik edebilir. Anormal yapıdaki damarlar retinal ayrılma, hemoraji ve glokoma neden olabilir. Optik diskteki damar oluşumu diğer bölgelerdeki damarlardan daha önemlidir, tedavi edilmediğinde vitreus hemorajisine ve körlüğe yol açabilir (61).

İlerlemiş göz hastalığı

Önlem alınmadığında körlükle sonuçlanan göz hastalığıdır. Bu evre vitreus hemorajisi, ilerleyici fibrovasküler proliferasyon, retinal ayrılma, rubeozis iridis ve neovasküler glokoma içerir (61).

Diyabetik retinopatide tanı yöntemleri

- Yarık lamba biyomikroskopi
- Direk ve indirek oftalmoskopi
- Fundus flurosein anjiyografi
- Optik koherens tomografi
- Non-midriatik fundus fotoğrafı

Tedavi

Kan şeker regülasyonu: Medikal tedavide ilk basamak kan glukoz regülasyonunun sağlanmasıdır (63). Özellikle proliferatif retinopatide lazer tedavisi ile birlikte kan şeker regülasyonu çok önemlidir. Diyabet kontrol ve komplikasyon grubu sıkı kan glukoz kontrolünün yapıldığı grup ile standart regülasyon sağlanan hasta grubu karşılaştırmış. Sıkı kan glukoz regülasyonu yapılan hastalarda retinopati sıklığı, progresyonu belirgin olarak azalmış ve bu hastalar lazer tedavisine daha iyi yanıt vermişlerdir. Aynı zamanda bunlarda nöropati ve nefropati daha az görülmüştür (64).

Antiplatelet tedavi: Aspirin kullanımı hafif ve şiddetli NPDR veya erken PDR’de kullanımı önemli bir klinik fayda sağlamamıştır. Ayrıca vitreöz ve preretinal hemorajiyi arttırmamıştır.

Lipid düşürücü tedavi : Lipid düşürücü tedavi sert eksuda oluşumunu ve dolayısıyla görme kaybını engellemektedir. Retinopati progresyonunu da engellemektedir (65).

Cerrahi tedavi

Lazer fotokoagülasyonu

Vitreo-retinal cerrahi

2.5.2.Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

1- Diyabetik kalp hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) diyabetik hastalarda hem erkek hem de kadınlarda bağımsız risk faktörüdür (66). Diyabetik hastalarda ölümlerin % 65 ‘inden sorumludur (67). Diyabette KVH diyabetli olmayan kişilere göre erken yaşta başlar ve hızla ilerleyen koroner ateroskleroza bağlıdır. Diyabette KVH’ın miyokard üzerine olan etkileri sonucu diyabetik kardiyomiyopati oluşmakta ve kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır. Hem tip1 hem de tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni KVH’dır.

Diyabetik kardiyovasküler hastalıklar

Aterosklerotik kalp hastalığı

Hem tip1 hem de tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (66). Aterosklerotik lezyonlar neointimal kalınlaşma ve yağlı çizgilenmelerden kaynaklanır. Diyabette aterosklerotik lezyonlar hiperglisemi, dislipidemi, insülin etkisinde bozulma veya insülin eksikliği, hipertansiyon ve obezite gibi nedenlerden ortaya çıkabilir. Bunlara ilave olarak vazoaktif hormonlar, sitokinler, anjiyotensin 2, TNF-alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörü de bu sürece katkıda bulunur. Tüm bu metabolik ve hormonal bozukluklar sonucunda ateroskleroz ve tromboza yol açan endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, düz kas hücrelerinde büyüme, intimada lipid depolanması ve hiperkoagülabilitateye yol açar. Koroner ateroskleroza bağlı miyokard iskemisi sıklıkla asemptomatiktir (68).

Diyabetik kardiyomiyopati:

Diyabetes mellitus ve iskemik kalp hastalığı, miyokard disfonksiyonuna ve kalp yetmezliğine yol açarlar (diyabetik kardiyomiyopati) (69). Koroner aterosklerozis, hipertansiyon, kronik hiperglisemi, mikrovasküler hastalıklar, miyokard proteinlerinin glikozilasyonu ve otonom nöropatinin etkisi ile kardiyomiyopati oluşur. Sıkı glisemik kontrol, tansiyonun kontrol edilmesi, kolesterol düşürücü tedavi ile bu önlenir. Bazı sülfonilüreler kardiyotoksik etkileri nedeni ile kardiyomiyopatiyi arttırabilirler.

Diyabette KVVH için risk faktörleri

İnsülin rezistansı/metabolik sendrom, sigara içimi, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon, santral obezite, lipid/lipoprotein anormallikleri, PAI-1, CRP, fibrinojen artması KVVH için risk oluşturmaktadır.

Hiperglisemi

Yüksek glukoz düzeylerinde monosit bağlanması (70), endotelial üretiminin, hücreler arası geçirgenliğin arttığı (71) ve eNOS ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (72). Glukoz metabolizması sonucu oluşan serin/treoninkinazlar hücrede büyüme, migrasyon, kontraksiyon, gen ekspresyonu ve metabolizmayı düzenleyen hücresel hedeflerin

fosforilasyonunu yaparak hücre fizyolojisini değiştirir. Oksijen radikallerinin artışına yol açarak nitrikoksit düzeyini azaltır. PKC-beta-2 artışı kardiyak fibrozise ve kontraksiyon anormalliklerinin olduğu diyabetik kardiyomiyopatiye yol açar (73). Ayrıca amin ve glikanlar arasında schiff bazı oluşumu, amadori ve AGE'ler vasküler hücreler ve monositlerde PAİ-1 ekspresyonunu artırır. LDL glikozillenmesi lipoprotein lipaz aracılığıyla makrofaj tarafından uptake'ni artırır. Reaktif glikozilasyon ekstraselüler matriks proteinlerinin elastikiyetinin azalmasına neden olur ve proteinler arasındaki çapraz bağları etkiler. Damar sertliğine neden olan bu çapraz bağlardaki artış diyabetlilerde damar elastikiyetinin ve kompliyansının azalmasına yol açar. AGE'lerin doku faktörü ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırdıkları gösterilmiştir.

İnsülinin damar üzerindeki etkileri

IGF-1 ve insülin reseptör aktivasyonu vasküler hücre büyümesi, migrasyonu, hormonlar, trombojenik ve vazoaaktif maddelerin artışına yol açar. İnsülin vasküler düz kaslarda IGF-1 'i uyararak vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu artırır. İnsülin endotel hücrelerinde antiapoptotik etki gösterir. Normal konsantrasyonlardaki insülin eNOS düzeyini artırarak aterogenez süpresyonu ve vazorelaksasyon sağlar (74). İnsülin yetersizliği veya rezistans durumlarında NO üzerinden yaptıkları monosit adezyonunun engellenmesi, trombosit agregasyonunun önlenmesi azalmaktadır.

Diyabette endotel disfonksiyonu

Diyabet arteriyel subendotelyal alanda monosit infiltrasyonunu artırır. Diyabet vasküler düz kas fizyolojisi, koagülasyon, hemodinami vasküler tonusu etkileyen faktörlerin ve vazoaaktif hormonların endotel hücrelerinde sentezini değiştirir. Vasküler intersitisyumda molekül geçişini ve transendotelyal permeabiliteyi artırarak endotelin bariyer fonksiyonlarını bozar.

Diyabetin koagülasyon ve tromboz üzerine etkileri

Trombaksen A2 düzeyini, trombin oluşumunu, trombosit agregasyonunu artırır. PAI-1, doku plazminojen aktivatör, faktör 7, VCAM-1, E-selektin ve von Willebrand faktör düzeylerini arttırmıştır.

Kardiyovasküler Otonom Nöropati (KON)

Hem tip1 hem de tip2 diyabette görülür. KON'da ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi ve ağrısız miyokard iskemisi görülür. İstirhat taşikardisine ve egzersizle beklenen kan basıncı ve kalp hızındaki artışta zayıflamaya yol açan parasempatik lifler ilk önce etkilenir (75). Parasempatik tonustaki azalma koroner vazokonstriksiyonu arttırır (76). Sempatik disfonksiyonun önde gelen belirtisi postüral hipotansiyondur. Sempatik bozukluğu tespit etmek için 24 saatten fazla kalp hızı değişkenliği ölçümü ve MIBG ile azalmış radyonüklid ile tespit edilebilir. KON nefropati ve nöropatisi olan hastalarda daha sıktır ve kan glukoz regülasyonu bozuk hastalarda daha sık görülür. Otonom aktivitedeki düzensizlik kardiyak aritmiyi arttırır. Özellikle MI sonrası ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kardiyak aritmi ve ani ölüm riski artmıştır. Mortalite ve morbiditeyi arttıran mekanizmalar arasında ventriküler aritmi, sessiz miyokard iskemisi, bozulmuş koroner regülasyon ve artmış istirahat kalp hızıdır. Ani kardiyak ölüm diyabetik hastalarda sık rastlanmaktadır (77). Diyabetik hastalarda QT mesafesi uzaması otonom nöropati ile koreledir ve ani kardiyak ölüm açısından bir tarama testi olarak kullanılabilir (78). En uzun QT mesafesinden en kısa QT mesafesinin çıkarılması ile elde edilen QT dispersiyonu diyabetik hastalarda ventriküler aritmi ile ilişkili bulunmuştur (78).

2- Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Epidemiyolojik çalışmalar diyabetin periferik arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Periferik arter hastalığı (PAH) alt ekstremitelerde arterlerin tıkanmasıyla karakterizedir. Çoğu hasta asemptomatik olsa da bazı hastalar atipik egzersiz semptomları, intermittan kladikasyon, ağrı, kramp ve uyuşukluk tarifleyebilir. PAH ciddi iskemi sonucu iskemik ülserasyonlar ve ekstremiteler kaybına yol açabilir. PAH olan diyabetiklerde amputasyon riski diyabeti olmayanlara göre daha fazladır. Diyabetli hastaların % 20-30'unu etkiler. Hastaların çoğunun asemptomatik oluşu, nöropatinin ağrı ve algılamayı değiştirmesi, periferik nabız yokluğu ve kladikasyon varlığı tanı açısından yetersiz kalmaktadır (79). HbA1c'deki % 1'lik artış periferik arter hastalığında % 28 oranında artışa yol açar. PAH tanısında invaziv olmayan ve doğru bilgi veren ABI (ankle-brakiyal indeks) kullanılabilir. ABI periferik arter hastalığı olanlarda son derece kullanışlıdır

3- Serebrovasküler Hastalık

Diyabetik olmayanlara göre strok açısından 3 kat artmış risk mevcuttur (80). En sık serebrovasküler olaylar küçük paramedial arterlerde görülür. Aynı zamanda şiddetli karotis aterosklerozuna yol açar. Karotid emboliye bağlı irreversibl beyin hasarı ve transient iskemik ataklar görülebilir. 65 yaş üstü diyabetik hastalarda yaklaşık % 13 oranında strok görülmektedir. (81).

2.6.Diyabet Tedavisi

1-Hasta eğitimi ve yaşam tarzı değişikliği

Hasta eğitimi diyabet tedavisinde en önemli basamağı oluşturur. Diyabet konusunda, diyet, egzersiz, ilaçlar, şeker ölçümü, akut komplikasyonlar, kronik komplikasyonlar, ayak bakımı, sigara, alkol, gebelik, psikososyal konularda gerektiğinde nerede ve ne zaman yardım alabileceği öğretilmelidir. BMI (vücut kitle indeksi) 25'in üstünde olan tüm diyabetiklere kilo verilmesi önerilmelidir. Haftada 3-5 gün 30-45 dk hafif veya orta düzeyde egzersiz önerilmelidir. Düzenli egzersiz ve aerobik insülin duyarlılığını artırır, lipid profilini düzeltir, glisemik ve kan basıncı kontrolünü sağlar.

2- Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi yaşam stili değişikliklerinden sonra verilmelidir. Tedaviye düşük dozla başlanıp tedricen doz arttırılır. HbA1c < % 7'nin altında tutulmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda sadece insülin kullanılırken tip 2 diyabet tedavisinde inkretinler, oral antidiyabetikler ve/veya insülin kullanılır. Tedavi her hastaya göre düzenlenmelidir. Hedeflenen kan glukoz düzeyine ulaşılsayı için gerekirse kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.

a) İnsülin tedavisi

1-Hızlı etkili insülinler

İnsülin Lispro (Lys B28, Pro B29): 1996 yılında geliştirilmiştir. B28 (prolin), B29 (lizin) aminoasit sırası lizin-prolin tersine dönmüş olup 15 dk gibi kısa etkili insülin oluşmuştur. Regüler insüline göre çok daha hızlı absorbe olup pik yapar ve daha kısa yarı

ömrü vardır. Lispro yemek öncesi veya yemekten hemen sonra yapılabilir. Böylece hastalar yemek zamanlarını ayarlayabilir. Regüler insüline göre postprandiyal hiperglisemiye daha çok düşürür ve hipoglisemi etkileri daha azdır (82). 2004 yılında pompa çalışmaları yapılmıştır. Çok nadir vakalarda insülinlere allerji olsa da lispro insülin daha az immünojendir (83).

İnsülin Aspart: 2000 yılında geliştirilmiştir. B28 aminoasidi aspartik asitle yer değiştirmiştir. Yemekten 5-10 dk önce verilmelidir. İnsülin pompası şeklinde de verilebilir.

İnsülin Glülisin: B3 aminoasitindeki asparagin lizin ile ve B29' daki a.a lizin glutamik asitle yer değiştirmiştir. Kimyasal olarak 3B-lizin-29B-glutamik asit şeklinde formülize edilebilir. Yemekten 15 dk önce veya yemeğe başladıktan 20 dk içinde yapılması gerekir. İnsülin pompası şeklinde de verilebilir (84).

2- Kısa etkili insülinler: Etkileri 30-60 dk içinde başlar. Yemekten 30 dk önce verilmesi gerekir.

3-Orta etkili insülinler : NPH orta etkili bir insülin olup etkisi iki saat içinde başlar, 6-14 saat içinde pik yapar ve etkisi 24 saat sürer.

4-Uzun etkili insülinler

Glarjin insülin : Glarjin insülin (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin) nisan 2000 yılında geliştirildi. İki değişik modifikasyonu vardır. Birincisi beta zincirinde iki arjinin bağlanmış c-terminali ph 5.4 veya 6.7'de izoelektrik noktadan kayar (85). Bu değişikliklerle glarjin insülin asidik ph'ta çözünebilir bir hal alır ve ph 4'te oluşur (88). İkinci modifikasyon A21 pozisyonunda asparajin glisinle yer değiştirir. Bu değişiklik deamidasyon ve dimerizasyonu önler ve asit sensitif asparajin oluşur. Subkütan dokuya enjekte edildiğinde fizyolojik ph'ta asidik solüsyon nötralize olur. Mikroprespitasyon glarjin formu 24 saat boyunca düşük miktarda insülin salınımı sağlar (86). Diğer insülinlerle aynı enjektörde verilmez çünkü ph'ı değiştirerek absorpsiyonu değiştirir. Günün herhangi bir saatinde verilebilir. Yatma zamanında kullanıldığında NPH'a göre daha az gece hipoglisemisine yol açar.

İnsülin Detemir: Uzun etkili insan insülin analogu olup bazal insülin düzeyi sağlar. B30'daki a.a. çıkarılıp, B29 lizin a.a'ne C14 yağ asiti (myristik asit) bağlanmıştır. İnsülin detemir subkütan dokudaki albümin ile ilişkili olarak yavaş bir şekilde emilir.

b) Oral antidiyabetikler

1-Biguanidler

Metformin 1950 yılından bu yana bilinmektedir. Etkileri arasında kilo kaybı, lipid üzerine, vasküler yapı üzerine olumlu etkileri mevcuttur (87). Post reseptör insülin sinyalizasyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırır (88). Hepatik insülin duyarlılığını arttırarak, glukoneogenesis ve glukojenolizi azaltır. İskelet kasında ve adipoz dokuda insülin sensitif GLUT-4 ve GLUT-1 upregülasyonunu sağlayarak glukoz alımını arttırır (89). Splanik alandaki glukoz metabolizmasını arttırır. Serbest yağ asit oksidasyonunu ve trigliseritleri azaltır (89). Metformin hızlı absorbe olur ve tıma yakını emilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve diğır ilaçlarla etkileşmez. Renal fonksiyonları normal olanlarda pik plazma düzeyine 2-5 saatte ulaşır ve 12 saatte % 90 emilir. İnsülin ve diğır oral antidiyabetiklerle beraber kullanılabilir. Son yapılan yayınlarda gestasyonel diyabette kullanılabileceğini göstermiştir. Renal fonksiyon bozukluğu, hipoksi veya perfüzyon bozukluğu varsa, kardiyovasküler hastalık, aşırı alkol alanlarda kontrendikedir. Kan glukoz düzeyini 2 - 4 mmol/l, HbA1c düzeyini % 1-2 oranında azaltır. Kilolu hastalarda MI riskini azaltmıştır ama mekanizması açık değildir. Metformin splanik ve portal alanda laktat üretimini arttırır, pirüvat dehidrojenaz enzim aktivitesini azaltır dolayısıyla anaerobik glikolizisi arttırır. Bununla beraber laktik asidoz insidansı düşüktür. 1000 hastanın % 0.03'ünde görülür. En sık yan etkiler abdominal rahatsızlık ve diyaredir. Spesifik bir kontrendikasyon olmadıkça normal kilolu veya obezlerde ilk tercih olmalıdır. Daha sonra diğır oral antidiyabetikler ve insülin tedaviye eklenebilir. Kalp yetmezliği, KOAH, periferik vasküler hastalık ve kreatinin 1.3'ün üzerinde olanlarda kullanılmamalıdır. Günlük doz 1500-2550 mg arasında değişmektedir. Gis yan etkilerini azaltmak için 1-2 ay içinde toz aşamalı olarak arttırılmalıdır. Monoterapide hipoglisemi yapmaz.

2) İnsülin sekretegogları

Sülfonilüreler

1920'den bu yana diyabet tedavisinde vazgeçilmez ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. İkinci jenerasyon (glibürid, glipizid ve glimeprid) birinci jenerasyondan (klorpropamid, tolbutamid, asetohexamid ve tolazamid) hem daha güvenli hem de daha etkilidir. Pankreas beta-hücreleri üzerindeki SUR-1 reseptörlere bağlanırlar. Voltaj bağımlı potasyum adenosintrifosfat (K-ATP) kanallarını kapatır, kalsiyumun hücre içine girişini kolaylaştırırlar ve hücre depolarizasyonuna yol açarak insülin sekresyonunu arttırırlar (90). Hem erken faz hem de geç faz insülin salgısını arttırırlar. Oral alındıktan sonra pik plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşırlar (91). Yemekten 15-20 dakika önce alınması önerilir. Glibenklamid orta etkili (12-24) olup % 50'si karaciğer tarafından elimine edilmektedir (92). Gliklazid yarı ömrü 12-24 saat olup %65 oranında böbrekten elimine edilmektedir (93). Glimeprid y.ö 24 saat olup karaciğerden atılır (94). Sülfonilüreler yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve diğer proteinlere bağlanan ilaçlarla etkileşirler. Bu etkileşim nedeni ile ciddi hipoglisemiler olabilir. Farmakolojik tedavi olarak ve obez olmayanlarda birinci tercihtir (95). İnsülin sekretegogları olan glinidler dışındaki oral antidiyabetiklerle kombine edilebilir. Aynı zamanda insülin tedavisi ile birlikte kullanılırlar. Düşük dozla başlanıp 2-4 haftada doz tedrici olarak arttırılır. Tip1 diyabet, gebelik, renal ve karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. GFR 40 ml/dk altında ise kullanılmazlar (96). Koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye arttırabilirler (97). SUR-2A ve B aynı zamanda kalp kasında bulunur ve kardiyak kontraktiletiyi arttırır. Sülfonilüreler aynı zamanda bu reseptöre de bağlanırlar. Kalbi iskemiye karşı koruyan potasyum kanallarını bloke ettiğinden MI riskini arttırırlar (98). Plazma glukozunu 2- 4 mmol/l ve HbA1c düzeyini % 1-2 azaltırlar (99). Yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, cilt reaksiyonları, akut porfiriya, nadiren hiponatremi, renal ve hepatik bozukluklara yol açarlar (100). Glimepride bağlı akut kolestatik hepatit bildirilmiştir (101).

Glinidler

Erken faz insülin salınımı sağlanması ve yemek sonrası hepatik glukoneogenezi baskılamak için gereklidir. Glinidler erken faz insülin salgısını arttırırlar. Yarı ömürleri kısa olduğundan ikinci faz insülin salınımına etkileri yoktur (102). Yemekten kısa bir süre önce alındıklarında kısa süreli insülin salınımı sağlarlar. Sülfonilüreler gibi SUR-1 reseptörlerine bağlanırlar. Repaglinid oral alındıktan sonra hızlı absorbe olur ve pik plazma düzeyine 1 saatte ulaşır. Plazmada 4-5 saat kalır, karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri gaita ve

idrarla atılır (103). Nateglinid pik plama düzeyine 1.5 saatte ulaşır ve plazmada 5-6 saat kadar kalır. Repaglinidin tersine metaboliti aktiftir, safra ve idrarla atılır (104). Sülfonilürele göre hipoglisemi riski düşüktür ve yaşlılarda daha sıktır. Çok az bir kilo artışına yol açabilirler. Monoterapi olarak HbA1C düzeyini % 1- 2 oranında azaltırlar. Sülfonilüreler hariç diğer oral antidiyabetiklerle kombine edilebilirler.

3) Tiazolidinedionlar (TZD)

1997 yılında PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor) agonistleri diyabette kullanılabileceği ön görülmüştür. Bu ilaçlar nükleer PPAR- γ stimüle ederek gen transkripsiyonunu artırır ve insülin duyarlılığını artırır. Troglitazone 2000 yılında hepatotoksik etkisi ortaya çıkmış ve piyasadan çekilmiştir. Günümüzde MI ve kardiyovasküler olayları arttırdığı ortaya çıkmıştır (105). PPAR- γ üzerindeki etkilerini yağ dokusunda gösterirler. Daha az oranda kas dokusu ve karaciğer dokusunda etkilerini gösterirler. Etkileri için insüline ihtiyaç vardır. Aynı zamanda yağ dokusundan TNF- α salınımını azaltırlar. Rosiglitazon ve pioglitazon oral alındıktan sonra hızlı absorbe olurlar ve pik plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşır. Her ikisi de başlıca karaciğerde metabolize olur. Rosiglitazon idrarla, pioglitazon safra ile atılır. Her iki ilaç sırasıyla CYP 2C8 ve CYP 3A4 tarafından metabolize edilir, majör ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Hem obez hem de obez olmayanlarda diğer ilaçlarla yeterince metabolik kontrol sağlanamadığı durumlarda kullanılabilir. Metformin ve sülfonilüreler ile birlikte kullanılabilir. İnsülin ile birlikte kullanıldıklarında adipogenezis ve sıvı retansiyonu artar. Karaciğer hastalıklarında kullanılmazlar, hepatotoksiteyi artırır. Hepatik glukoz çıkışını azaltarak hipoglisemiyi ağırlaştırabilirler. Pioglitazon major kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu etkileri glukoz regülasyonunun ötesinde pleotropik etkisine bağlanmaktadır. Artmış koroner rezerv, azalmış intima media kalınlığı ve endotel fonksiyonlarını düzeltmiştir (106). Amerika Kalp Cemiyeti (NYHA) klass III ve IV'te kilo artışı ve sıvı retansiyonu nedeni ile önermemektedir. Sıvı retansiyonu vasküler permeabilite artışı, azalmış üriner Na ekskresyonu, sempatik tonus artışı ve intersitisyel transportu değiştirmesine bağlıdır. Kardiyak risk faktörleri varsa düşük dozla başlanmalıdır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Düşük formasyonlu osteoporoza yol açabilirler. 2006 yılında üst ve alt ekstremitelerin distal kısımlarında bu riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir (107). Osteoblastlarda farklılaşmayı bozduğu, kortikal kemik üzerinde rezorbsiyona yol açmadan negatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Rosiglitazon kemik iliğinde artmış yağlanma ve kemik

kaybına yol açar. PPAR- γ stem cell hücrelerin osteoblastlardan ziyade yağ hücrelerine dönüşümüne yol açar (108). TZD'ların neden olduğu kemik kaybının tedavisi ile ilgili bir çalışma yoktur. Kemik formasyon yetenekleri kısıtlı olan PTH stronsiyum ralenat kullanılmaktadır. HbA1c'yi % 0.5-1.5 oranında azaltırlar. Yan etkileri kilo artışı (6-12 ayda 1- 4 kilo), ödem, kalp yetmezliği, kc toksisitesi ve anemidir (hemodilüsyon). Hipoglisemi yapmazlar.

4) Alfa- glikozidaz inhibitörleri

Akarboz ilk tanımlanan glikozidaz inhibitörü olup 1990 yılından beri diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Kilo kaybı ile ilişkisiz postprandiyal hiperglisemiye azaltırlar. Gis yan etkileri dışında güvenilir ilaçlardır. İntestinal villüslarda enterositlerin fırçamsı kenarında glikozidaz enzimini inhibe ederler. Disakkarit ve oligosakkaritlerin parçalanmasını engelleyerek intestinal karbonhidrat absorpsiyonunu engeller. Postprandiyal glukozu azaltır, aynı zamanda insülini de azaltır. % 2'den daha az oranda absorbe olur. İntestinal amilazlar ve bakteriler tarafından parçalanır. Yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması gerekir. Diyabetin oluşmasını ve bozulmuş açlık glukozun progresyonunu engeller (109). Oral antidiyabetik ajanlarla kombine edilebilir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmazlar. Postprandiyal glukozu 1 - 4 mmol/l ve HbA1c'yi % 0.5-1.0 azaltır. Yan etkileri flatulans, abdominal rahatsızlık ve diyaredir. Hipoglisemi sadece sülfonilüre veya insülin ile beraber kullanıldığında oluşabilir.

c) İnkretinler

1- Dipeptidil peptidaz IV inhibitörleri

İnkretin etki oral verilen glukozu karşı intravenöz glukozu insülin yanıtı olarak tanımlanır.

Etki Mekanizması : GLP-1 dışardan verildiğinde DPP-4 proteaz nedeni ile yarı ömrü 2 dk'dan kısadır. (110). DPP-4 inhibitörleri inkretin hormonların hızla azalmasını engelleyerek glisemik kontrolü sağlar. Böylece postprandiyal intakt GLP-1'i artırır, karaciğerden glukoz üretimini azaltır, glukagon salınımını azaltır, insülin üretimini artırır.

Farmakokinetik profil: DPP-4 inhibisyonu yaşla, cinsiyetle ve BMI ile değişmez (111). Doz arttıkça DPP-4 % 90'dan fazla inhibe edilir. GLP-1'nin inaktive edilmesinde önemlidir. Çalışmalar vildagliptin ve sitagliptinin bazal ve yemek sonrası GLP-1'yi

arttırdıkları gösterilmiştir (112). DPP-4 inhibisyonu tip 2 DM hastalarında glukagon seviyesini azaltmıştır (112). Hem insülin sekresyonunu ve hem de duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. İnsülin salgılama özellikleri beta hücre fonksiyonlarını geliştirdiklerini göstermiştir.

Güvenirlilik: Monoterapi çalışmalarında vildagliptin ve sitagliptin hipoglisemi açısından plasebo ile aynı bulunmuştur. DPP-4 kilo üzerinde genelde nötral etkilidir (113).

Yan Etkileri: GLP-1 ile ilişkili olarak gastrik boşalmada gecikme, bulantı ve kusma yaparlar. Vildagliptin soğuk algınlığı benzeri semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi yapar. Sitagliptin grip benzeri semptomlar, boğaz ağrısı, diyare, üst solunum yolu enfeksiyonu, eklem ağrısı, idrar yolu enfeksiyonuna yol açar. DPP-4 inhibitörleri growth hormon-releasing hormon, nöropeptid Y, substans P, çok sayıda kemokinlerin etkilerini arttırırlar. Bu nedenle nörojenik inflamasyon (substance P, nöropeptid Y), kan basıncı artışı (nöropeptid Y), jeneralize inflamasyon ve allerjik reaksiyonlar (kemokinler)'a yol açtıkları söylenmektedir. Ama yapılan prelinik hayvan ve insan deneylerinde bu etki daha gösterilememiştir.

Vildagliptin: Hidroliz ile metabolize edilir, cinsiyet veya vücut kitle indeksi vildagliptin farmakokinetiğini veya DPP-4 inhibisyonunu etkilememiştir. Yaşlı hastalarda her hangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (114). Vildagliptin ve sitagliptin hızla absorbe olurlar ve yaklaşık olarak %80-85'lik biyoyararlanımları vardır, günde bir kez kullanılırlar. Vildagliptin beta-hücre duyarlılığını arttırarak açlık ve postprandiyal glukozu düşürür (115). Vildagliptin glukagon salınımını azaltır (116). Vildagliptin ile postprandiyal trigliseridten zengin lipoproteinlerde anlamlı bir azalma olmuş, HbA1c'de aynı şekilde azalma gösterilmiştir

Sitagliptin: Yaş, cinsiyet veya obezite için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Bununla birlikte sitagliptin esas olarak böbrek tarafından elimine edilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir .

Saxagliptin: Saxagliptin 10 mg dozla günde tek doz kullanıldığında HbA1c'de anlamlı düşme sağlamıştır. Saxagliptin ile kombine tedavisi kousunda yeterince çalışma bulunmamaktadır.

2-GLP-1 analogları

GLP-1 (glucagon-like peptide 1) önemli bir inkretin olup 1985 yılında izole edilmiştir. Inkretin terimi ilk kez 1932 yılında La Barre tarafından besin alımı ile barsaktan salınıp insülin sekresyonuna yol açan hormonlar olarak tanımlanmış (117). Diğer bir inkretin ise GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)'tir (118). Her iki inkretin de glukoz bağımlı insülin salınımını artırır, hücre proliferasyonu, neogenesis ve apoptozis ile hücre kitlesini artırır. Ayrıca GLP-1 gastrik boşalımı geciktirir, glukagon sekresyonunu ve iştahı azaltır. Tip 2 DM hastalarda nispeten GIP direnci varken GLP-1R (glucagon-like peptide 1 receptor agonist)'e karşı direnç yoktur (119).

GLP-1 sistemik glukoz homeostazında önemli rol oynayan insülin sekresyonunu artırır (120). Aynı zamanda insülin gen ekspresyonunu indükleyerek insülin sentezini artırır (121). GLP-1R pankreas alfa, beta ve delta hücrelerinden salınır (119). Glukagonun GLP-1 tarafından inhibe edilmesi direk ve indirek olarak somatostatin salınımına bağlıdır (124). Yapılan glukoz bağımlı inhibisyon fonksiyon çalışmalarında, GLP-1 hipoglisemi ile indüklenen glukagon sekresyonunu inhibe etmez (122). Ayrıca GLP-1 hepatik glukoz alımı, üretimi, glukojen sentezi, glukoz oksidasyonu ve utilizasyonu üzerinde pozitif etkilidir (123). GLP-1 pankreas beta hücre proliferasyonunu, neogenezisini artırarak ve apoptozis inhibisyonu ile beta hücre kitlesini artırır bunu da caspase-3 down-regülasyonu, Bcl-2 (anti-apoptotic protein) up-regülasyonu ile yapar (119). Aynı zamanda iştahı azaltır ve gastrik boşalmayı geciktirir. Bu fonksiyonları vagal sinir sistemi ile ilişkili olabilir. Tüm bu etkileri nedeni ile diyabet tedavisinde kullanılmaktadır.

İnsanlarda 1992 yılında diyabetli hastalarda intravenöz verildikten sonra postprandiyal glukozu azaltmış ve insülin ihtiyacını azaltmıştır (123). Daha sonraki dönemlerde diyabetik hastalarda intravenöz veya subkütan verilerek kan glukozu düşürülmeye çalışılmıştır. 6 haftalık bir süre subkütan pompa ile devamlı infüzyon şeklinde verilmiş. Açlık plazma glukozunu 4.3 mmol/L düzeyine düşürmüş, hemoglobin A1c'yi % 1.3 azaltmış, insülin salgılama kapasitesini belirgin oranda arttırmıştır (124). GLP-1 kısa yarı ömrü ve renal klirensinin hızlı olması nedeni ile tedavide kullanılmak üzere uzun etkili analogları geliştirilmiştir

Liraglutid: Yarı ömrü 11-15 saattir ve günde tek doz kullanılır. Beta-hücrelerinin hiperglisemiye yanıtını artırır, insülin sekresyonunu artırır ve glukagon salınımını azaltır. Aynı zamanda açlık ve tokluk glukozunu ve HbA1c'yi azaltır (123). En sık yan etkisi bulantı,

kusma ve baş ağrısıdır. Beta-hücre apoptozisini engeller dolayısıyla hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde beta-hücre rezervini korur.

Exendin-4 (Ex-4): Yarı ömrü 2-4 saattir. Günde iki ya da üç kez kullanılabilir. Beta-hücre kitlesini korur. Sülfonilüre ve/veya metformin ile birlikte ve aynı zamanda monoterapide HbA1c'yi azaltmıştır. Prediyabetik dönemde diyabetin oluşmasını engellemek amacıyla da kullanılabilir. Hayvan deneylerinde diyabet oluşumunu geciktirmiştir (123).

Exenatide (AC2993): Tip 2 diyabetiklerde açlık ve tokluk glukozunu azaltmıştır. Günde iki kez subkütan olarak kullanılır. Metformin, sülfonilüre ile kombine edilebilir. HbA1c ve açlık glukozunu belirgin oranda düşürür. Hastalarda önemli oranda kilo kaybına yol açar (125). Yan etkileri arasında en sık bulantı gibi gis yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler hastaların % 3'ünde gelişir. Özellikle tedavinin ilk haftasında görülür ve daha sonraki dönemde azalır. Kardiyovasküler, renal, hepatik ve şiddetli hipoglisemi yan etkisi yoktur. Hastaların % 19-22'sinde ilaca karşı antikor gelişir ama glisemik kontrolü ekilemez (123). Uzun salınımlı ve haftada bir kez yapılan formu açlık glukozunu ve HbA1c'yi günde iki doza göre daha iyi düşürmüştür. Geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

CJC1131: Yarı ömrü 10-15 gündür. İnsülin sekresyonunu ve sentezini artırır, gıda alımını azaltır, adacık hücre neogenezisini artırır. Açlık ve tokluk glukozunu ve kilo alımını azaltmıştır. Haftada bir kez uygulanır.

d)Amilin analogları

İnsan amilini 37 amino asit glukoregülatör peptitten oluşmuş olup pankreatik beta-hücrelerinden insülinle birlikte salınır. Pramlintid sentetik bir analog olup gastrik boşalmayı geciktirir ve iştahı azaltır. Postprandiyal glukoz düzeyini azaltır. Yemekten çok kısa bir süre önce subkütan yapılır. Ortalama yarı ömrü 50 dakikadır. Renal yolla metabolize edilir. Hipoglisemi yapmaz (126).

3- Hipertansiyon tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde ACEi ve ARB'ler ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır.

İstenilen hedef kan basıncı değerleri sağlanamazsa tiazid veya furosemid eklenebilir. Tüm hastalar potasyum ve kreatinin açısından takibe alınmalıdır. Anjina, MI veya refrakter hipertansiyon durumunda beta-bloker eklenebilir.

4-Dislipidemi tedavisi

Tedavide LDL'nin istenilen seviyeye getirilmesi birinci hedeftir. Statinler LDL'yi düşürmede primer ilaçlardır.

5-Antiplatelet tedavi

75–162 mg/gün aspirin diyabetik kardiyovasküler hastalığı olanlarda sekonder olayları önlemek için verilmelidir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde 40 yaş üstü, ailede KVKH haslık öyküsü varsa, hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi veya albüminürisi varsa primer koruma amacıyla verilmelidir. 30 yaş altındaki hastalarda rutin önerilmiyor. Aspirin alerjisi varsa, koroner sendromlarda klopidoğrel verilmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nde diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen, 15-80 yaş arası hastalardan HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip 1 DM) ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) olmak üzere toplam 160 hasta çalışmaya alındı. HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalar ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalar diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1.Başka nedenlere bağlı nefropati, nöropati, retinopati, kalp hastalığı olanlar
- 2.Çalışmanın sonucunu etkileyebilecek önemli hastalığı olanlar (malignite, psikiyatrik bozukluklar, immünolojik hastalığı olanlar v.s.)
- 3.Gestasyonel ve pregestasyonel diyabeti olanlar
- 4.15 yaşından küçük veya 80 yaşından büyük olan hastalar

Hastaların anemnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, aile anamnezi, kronik bir hastalık olup olmadığı kaydedildi. Fizik muayenede tansiyon, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi kaydedildi. Hastaların en az 8 saat sonraki açlık ve 2. saat tokluk glukoz değerlerine bakıldı. Albümin, total protein, Na, K, Ca, lipid değerleri, CRP, sedim düzeyleri çalışıldı. Açlık insülin ve c-peptid ölçümleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. HbA1c EDTA'lı venöz kanda HPLC yöntemi ile ölçüldü. Nefropati açısından 24 saatlik idrarda protein/kreatinin ve idrarda mikroalbüminüri bakıldı. İdrarda protein değerine turbidimetrik yöntemi ile bakıldı. Bu yöntemde benzethonium klorid ile proteinler denatüre edilerek ince bir süspansiyon elde edildi. Turbidimetrik olarak 404 nm'de proteinler kantitatif olarak ölçüldü. Mikroalbüminüri dipstick ile bakıldı. Retinopati açısından göz konsültasyonu istenerek fundoskopik yöntemle göz dibi muayeneleri yapıldı. Nöropati açısından detaylı bir anamnez alınarak nöropatiye yol açabilecek nedenler dışlandıktan sonra hastaların motor, duyuşal, refleks ve otonom sinir sistemi muayenesi yapıldı. Motor muayene yapılarak kas gücü değerlendirildi. Refleks muayeneleri yapıldı. Reflekslerin azalıp azalmadığına bakıldı. Duyuşal kayıp için 120-200 Hz diyapazon ile vibrasyon bakıldı. Sıcaklık, soğukluk testi, dokunma testi ve ağrı eşiğı bakıldı. Kardiyak parasempatik hasarı değerlendirmek için valsalva manevrasına karşı kalp atışı cevabı, derin nefes esnasındaki kalp atım hızı değışkenliğı ölçüldü. Kardiyak sempatik hasarı belirlemek için ayağı kalkma esnasında ani kalp hızı cevabı, ayağı kalkma esnasında kan basıncı cevabına bakıldı. Hastalarda istirahat taşikardisine de bakılarak bu 5 testen ikisi pozitif olan hastalar nöropati açısından anlamlı kabul edildi.

Kardiyak açıdan fizik muayeneye ek olarak EKG, ekokardiyografileri ve tele grafilerine bakıldı. Periferik arter hastalığı için nabız muayenesi yapıldı ve ABI (Ankle-Brakiyal İndeks) bakıldı. HbA1c değeri % 12 ve daha yüksek olan hastalar ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalar diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD (standart sapma) olarak verildi. Sayısal datalar Student's t testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için, ki-kare testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ocak 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip 1 DM) ile HbA1c değeri % 7 ve altında olan 80 hasta (50 tip 2 DM ve 30 tip1 DM) olmak üzere toplam 160 hasta çalışmaya alındı. Yaş aralığı 15-80 olan hastaların 82'si bayan ve 78'i erkek hastadan oluşmaktaydı. HbA1c değerlerine göre iki grup oluşturuldu. HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalar grup 1, HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalar ise grup 2 olarak adlandırıldı. Cinsiyet ve diyabetin tipine göre hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve diyabetin tipine göre sınıflandırılması

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Cinsiyet (K/E)	41/39	41/39	AD
Diyabetin tipi (tip1/tip2)	30/50	30/50	AD

AD: Anlamlı değil

Yaş, hastalık süresi, boy, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup1'de vücut ağırlığı $65,16\pm17,55$, BMI $24,11\pm6,41$ ve nabız $80,93\pm6,76$ iken grup 2'de bu değerler sırası ile $76,70\pm16,98$, $28,92\pm6,96$, $76,75\pm5,29$ bulundu. Vücut ağırlığı, BMI ve nabız değerleri açısından anlamlı fark bulundu ($P<0,01$). Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik bulguları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş (yıl)	43,39±20,23	45,40±18,39	AD
Süre (yıl)	6,96±5,70	6,28±6,76	AD
Boy (cm)	162,96±10,59	162,47±9,50	AD
Vücut ağırlığı (kg)	65,16±17,55	76,70±16,98	P<0,01
BMI (kg/m ²)	24,11±6,41	28,92±6,96	P<0,01
Bel çevresi (cm)	92,72±18,47	101,44±18,60	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,14±20,53	130,06±20,78	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78,22±11,06	79,81±13,03	AD
Nabız (atım/dk)	80,93±6,76	76,75±5,29	P<0,01

Grup 1’de HbA1c 13,93±1,41, ortalama kan şekeri 372,99±45,71, açlık kan şekeri 286,11±56,41, tokluk kan şekeri 473,26±94,88, HOMA-IR 6,03±7,66 iken grup 2’de sırası ile bu değerler 6,151±0,77, 112,69±27,89, 92,68±11,64, 159,91±113,84 ve 2,76±3,36 bulundu. HbA1c, ortalama kan şekeri, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HOMA-IR açısından anlamlı fark bulundu (P<0,01). Hastaların bakılan insülin ve c-peptid açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Glisemik takibi gösteren parametreler

	Grup 1	Grup 2	P değeri
HbA1c (%)	13,93±1,41	6,151±0,77	P<0,01
İnsülin (uU/ml)	8,38±10,36	9,79±10,50	AD
c-peptid (ng/mL)	1,946±1,95	3,31±5,88	AD
Ortalama kan şekeri (mg/dL)	372,99±45,71	112,69±27,89	P<0,01
Açlık kan şekeri (mg/dL)	286,11±56,41	92,68±11,64	P<0,01
Tokluk kan şekeri (mg/dL)	473,26±94,88	159,91±113,84	P<0,01
HOMA-IR	6,03±7,66	2,76±3,36	P<0,01

Hastaların bakılan biyokimyasal parametrelerinden sodyum, total protein, total kolesterol, LDL açısından fark bulunurken (P<0,01), diğer parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Biyokimyasal parametreler tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8.Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Üre (mg/dL)	47,40±26,32	46,33±42,85	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,18±1,21	1,25±1,71	AD
Sodyum (mmol/L)	134,18±4,90	138,16±3,24	P<0,01
Potasyum (mmol/L)	4,22±0,52	4,17±0,56	AD
Kalsiyum (mg/dL)	9,25±0,79	9,25±0,90	AD
Total protein (g/dL)	6,87±0,79	7,19±0,62	P<0,01
Albümin (g/dL)	3,41±0,64	3,60±0,72	AD
Total kolesterol(mg/dL)	184,46±52,49	167,95±43,02	P<0,05
Trigliserit (mg/dL)	182,92±111,38	139,22±103,44	AD
LDL (mg/dL)	106,17±39,15	95,47±27,07	P<0,05
HDL (mg/dL)	42,44±14,75	40,53±16,15	AD
VLDL (mg/dL)	36,74±22,19	30,94±28,23	AD
Sedimantasyon (mm/saat)	33,88±29,90	30,95±32,61	AD
CRP(mg/l)	32,27±69,51	26,49±46,99	AD
Hs-CRP (mg/dl)	0,891±1,12	1,151±1,14	AD

Hastaların bakılan hormonal değerlerinden tiroid hormonları ve ACTH açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kortizol değerleri 1. grupta $22,27\pm10,14$ bulundu ve 2. gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0,05$). Hormonal değerler tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hormonal değerler

	Grup 1	Grup 2	P değeri
TSH (mIU/ml)	1,52±1,43	3,29±6,12	AD
FT4 (ng/dLl)	1,37±0,28	1,79±2,03	AD
FT3 (ng/dLl)	0,30±0,05	0,33±0,16	AD
ACTH (pg/mL)	19,22±13,35	23,29±13,94	AD
Kortizol (ug/dL)	22,27±10,14	14,60±5,80	P<0,05

Hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakılan mikroalbüminüri grup 1’de %43,1, grup 2’de %25 bulundu. Mikroalbüminüri açısından hastalar arasında anlamlı fark bulundu (P<0,01). Makroalbüminüri grup 1’de %37,6, grup 2’de %18,7 idi ve anlamlı fark mevcuttur (P<0,01). Retinopati grup 1’de % 58,2 , grup 2’de %27,5 bulundu. HbA1c değeri yüksek grup 1’deki hastalarda retinopati anlamlı olarak daha fazla bulundu (P<0,01). Birinci grupta duyuşsal nöropati %56,9, motor nöropati %51,9 ve otonom nöropati %57,5 bulundu ve 2.gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu (P<0,01). Birinci grup hastaların GFR değerleri 80,82±29,08, ikinci grup hastaların GFR değerleri 107,79±44,00 bulundu ve GFR’de azalma açısından anlamlı fark bulundu (P<0,01). Mikrovasküler komplikasyonlar tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10 .Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
GFR (ml/dk)	80,82±29,08	107,79±44,00	P<0,01
Mikroalbüminüri (var/yok)	19/25 (%43,1)	11/33 (%25)	P<0,01
Makroalbüminüri (≥300mg/gün)	26/43 (%37,6)	6/26 (%18,7)	P<0,01
Retinopati (var/yok)	46/33 (%58,2)	22/58 (%27,5)	P<0,01
Duyusal nöropati (var/yok)	45/34 (%56,9)	24/56 (%30)	P<0,01
Motor nöropati (var/yok)	40/37 (%51,9)	17/63 (%21,2)	P<0,01
Otonom nöropati (var/yok)	42/31 (%57,5)	14/66 (%17,5)	P<0,01

Hastaların bakılan ejeksiyon fraksiyon ve ankle-brakiyal indeksleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ejeksiyon fraksiyon değerleri ve ankle-brakiyal indeksleri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	0,53±0,72	0,48±1,02	AD
Ankle/Brakiyal indeks	1,16±0,24	1,09±0,17	AD

Hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, segmenter duvar hareket bozukluğu açısından anlamlı bir fark bulunmadı. İstirhat taşikardisi birinci grupta % 11,2, ikinci grupta %1,6 bulundu. İstirhat taşikardisi açısından anlamlı fark vardı (P<0,02). Korrekt QT süresinde uzama birinci grupta % 54,2, ikinci grupta %29,2 bulundu. Birinci grupta QT ‘de uzama anlamlı olarak yüksek değerlerde bulundu (P<0,01). Grup 1’de 4 hastada MI öyküsü varken grup2’de MI öyküsü yoktu. MI öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların EKO bulguları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Sol ventrikül hipertrofisi (var/yok)	20/46 (% 30,3)	16/49 (% 24,6)	AD
Sistolik disfonksiyon (var /yok)	3/63(% 0,45)	5/60 (% 0,80)	AD
Diastolik disfonksiyon (var /yok)	28/37 (% 43,0)	22/43 (% 33,8)	AD
Segmenter duvar hareket bozukluğu (var /yok)	10/50 (% 16,6)	5/57 (% 8,0)	AD
İstirhat taşikardisi (var/yok)	7/55 (% 11,2)	1/60 (% 1,6)	P<0,02
Korrekt QT 'de uzama (var/yok)	32/27 (% 54,2)	19/46 (% 29,2)	P<0,01
MI öyküsü	4/76 (% 5,2)	0/79 (% 0)	P=0,12

5.TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (127). Tüm diyabetiklerin yaklaşık %90-95'i tip 2 diyabetes mellitustur. Sık görülmesi nedeni ile tip 2 DM, diyabete bağlı mortalite ve morbiditelerin çoğundan sorumludur. Diyabetes mellitus uzun süren metabolik bozukluklar sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır. Retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar ile seyreder.

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır. HbA1c non-enzimatik olarak hemoglobinin glikozillenmesi sonucu oluşur. HbA1c ortalama 3 aylık kan glukozu hakkında bilgi verir. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir (129). HbA1c gibi glikozillenen proteinler HbA1c daha sonra normal seviyeye gelse bile bu ürünler vücutta kalmaya devam etmekte ve vücut fonksiyonlarını bozarak uzun dönem komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle HbA1c'nin bir değerinin bile çok yüksek bulunması komplikasyonların gelişmesi açısından uyarıcı olabilir.

Diyabetik nefropati (DN) diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en sık nedendir. DN hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gelişebilmektedir. Tip 1 DM'nin %40'ı, tip 2 DM'nin ise %5-10'unda DM nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Nefropati gelişimi diyabetin süresi ile orantılıdır. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 hastalarda %30-40, 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DN gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir. Tip 1 diyabetik hastalarda nefropati gelişimi daha sık gözlenirken, görülme sıklığının fazla olması nedeni ile renal replasman tedavisi alanların büyük çoğunluğunu tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır. Gerek DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında, gerekse UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında kan şekerinin düzenlenmesi ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (130). Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, HbA1c'de ortalama

%1.4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin %34 oranında azaldığı gösterilmiştir (130). Mikroalbuminüri riski, HbA1c % 10.1 üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır (131). DCCT çalışmasında HbA1c % 8.8 üzerine çıkınca, mikroalbuminüri gelişme riskinin arttığı, HbA1c % 7'den küçük olursa mikroalbuminürinin geri dönebildiği gösterilmiştir (130). DCCT tip 1 diyabetik hastalarda intensif tedavi ile 9 yıllık takip sonunda HbA1c'si % 7 olanlarda HbA1c'si % 9 olan hastalara göre mikroalbuminüri % 35-45 oranında azalmıştır (131). Benzer şekilde UKPDS'nin tip 2 diyabetiklerde yaptığı 9 yıllık bir çalışmada HbA1c'si % 7 olanlarda HbA1c'si % 7,9 olan hastalara göre mikroalbuminüri gelişimi % 25-30 daha az olmuştur (132). Hem tip 1 diyabette hem de tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (130).

Bizim çalışmamızda HbA1c değeri % 12 ve üzerinde olan hastalarda mikroalbuminüri % 43,1, makroalbuminüri % 37,6 bulunurken, HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalarda bu oran sırası ile % 25 ve % 18,7 bulundu. Mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hasta oranı HbA1c değeri % 12'den yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P<0,01$). Bu da kan glukoz regülasyonu bozuk olan hastalarda nefropatinin daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Diyabet tüm dünyada 20-74 yaşları arasında başlıca amaro nedenidir. Retinopati sıklığı diyabetin süresi ve glukoz regülasyonundaki bozukluğa bağlı olarak artar. Tip1 diyabetiklerde retinopati teşhisten en erken 5 yıl sonra oluşur ve 20 yıldan sonra tüm hastalarda değişik derecelerde retinopati görülebilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde retinopati tanı anında da bulunabildiği gibi süre ile bu oran artmakta ve 20 yıldan sonra tip 2 diyabetiklerin % 60'ında retinopati saptanabilmektedir. Diyabetik retinopati tip 1 diabetes mellituslu hastaların %50'sini tip 2 diabetes mellituslu hastaların % 20'sini etkilemektedir. DCCT 1441 tip1 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada sıkı glukoz kontrolü sağlanan hastalarda retinopati başlamasını % 76, progresyonu % 63 oranında, maküler ödem oluşumunu %23 oranında azaltmış ve buna bağlı lazer tedavi ihtiyacını % 56 oranında azaltmıştır (133).

UKPDS çalışmasında kan glukozunun sıkı regülasyonu ile retinopati ilerlemesi % 17 oranında, vitreus hemorajilerini % 23, lazer tedavisi ihtiyacını % 29 ve körlük gelişimini %16 oranında azaltmıştır (132). HbA1c'deki % 1'lik bir düşüş mikrovasküler komplikasyonları %35 oranında azaltmıştır. Ferrer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her iki cinsten, 40-65 yaşları arasındaki toplam 140 hastayı (% 44 tip1 DM ve % 56 tip2 DM) 5 yıl mikrovasküler komplikasyonlar açısından incelemişler. Hastaları HbA1c değerlerini

%8'den aşağı ve yukarı olmak üzere iki gruba ayırmışlar. Tip 2 diyabetiklerde HbA1c değeri % 8'den yüksek olanlarda retinopati anlamlı olarak fazla bulunmuştur (134).

İki yıl boyunca 1362 hastanın (389 tip 1 DM ve 973 tip 2 DM) izlendiği bir çalışmada retinopatisi olan hastaların HbA1c değeri % 8,6 iken retinopatisi olmayanların HbA1c değeri % 8,1 bulunmuştur (135). Segato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1321 tip 2 diyabetli hasta incelenmiş. Genel olarak diyabetik retinopati %26,2 olarak bulunmuştur. 5yıldan az hasta olanlarda retinopati % 17,3 iken 20 yıldan fazla hasta olanlarda % 60,8 bulunmuştur(136).

Bizim çalışmamızda HbA1c'si % 12 ve üzerinde olan hastalarda retinopati sıklığı % 58,2 iken HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalarda bu oran % 27,5 idi. HbA1c değeri yüksek hastalarda retinopatinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık ($P<0,01$). Bu da diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Diyabetik nöropati diyabetik hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi hastalığın süresi ve kan glukoz değeri nöropati gelişiminde çok önemlidir (137). Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi kan glukoz düzeyi yüksekliği ile nöropati gelişimi orantılı bulunmuştur (138). Tip1 diyabetiklerde kötü glisemik kontrol durumunda birkaç ay içerisinde şiddetli diyabetik polinöropati gelişebilmektedir (139). Kan glukoz değeri HbA1c'den bağımsız olarak nöropati gelişmesinde ve kötüleşmesinde önemli oranda katkıda bulunur. DCCT sıkı glisemik kontrol ile klinik nöropati riskinin % 60 oranında azaldığını göstermiştir (140). UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrol sağlanması ile periferik nöropatiyi % 40 oranında azaltmıştır (132). UKPDS çalışmasında 10 yıldan fazla süren bir takipte HbA1c değeri % 7 olan hastalarda % 7,9 olan hastalara göre mikrovasküler komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır (132).

Biz çalışmamızda HbA1c'si % 12 ve üzerinde olan hastalarda duysal nöropatiyi % 56,9, motor nöropatiyi % 51,9 ve otonom nöropatiyi % 57,5 bulurken, HbA1c değeri % 7 ve altında olan hastalarda bu oranları sırası ile % 30, %21,2, %17,5 bulduk. Yüksek HbA1c değerinin olduğu hasta grubunda nöropatinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($P<0,01$). Diyabetik hastalarda HbA1c değerinin hem duysal hem motor hem de otonom nöropati ile ilişkili olduğu saptandı.

Diyabet sadece metabolik bir hastalık değil aynı zamanda vasküler bir hastalıktır. Diyabetes mellitus kardiyovasküler hastalığa ait iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür (141). Diyabetli olmayanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 2 kat daha yüksektir (142). Diyabetik hastalardaki ölümlerin % 75'inden sorumludur (142). Diyabet tanısı alan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansı %55 iken, diyabet tanısı olmayanlarda %4 civarındadır (143).

Diyabetik hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran mekanizmalar arasında ventriküler aritmi, sessiz miyokard iskemisi, bozulmuş koroner regülasyon ve artmış istirahat kalp hızıdır. Ani kardiyak ölüm diyabetik hastalarda sık rastlanmaktadır (77). Diyabetik hastalarda QT mesafesi uzaması sık görülür ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir (78). Framingham Kalp Çalışması DM'ta periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya koymuştur (144).

Selvin ve arkadaşlarının 2004'te diyabetes mellituslu hastalarda yürütülmüş HbA1c ve kardiyovasküler hastalığa ait 13 prospektif çalışmada HbA1c'deki % 1'lik artış kardiyovasküler hastalık riskini %18 arttırmıştır. Risk tip1 ve tip2 diyabetiklerde aynı oranda bulunmuştur (145). HbA1c'nin düşürülmesi ve sıkı glisemik kontrol sağlanması mikrovasküler komplikasyonları belirgin oranda azaltmasına rağmen UKPDS çalışması makrovasküler komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (132). UKPDS'nin yaptığı başka bir çalışmada kardiyovasküler olayların orta derece azaldığı bulunmuştur (146). Başka bir UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrolün sağlanması ile MI ve ani ölümler % 16 oranında azalmıştır. DCCT tip1 diyabetlilerde makrovasküler komplikasyonları glisemik kontrol ile orantılı bulmuştur (147). DCCT/EDIC kohort çalışmasında tip 1 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol ile intima-media kalınlığı azalmıştır ve kardiyovasküler mortalite azaltılmıştır (147) .

Bizim çalışmamızda hastalarda ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve segmenter duvar hareket bozukluğu açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). Korrekt QT süresinde uzama (> 420 ms) HbA1c değerleri yüksek olan grupta % 54,2 iken kontrol grubundaki hastalarda bu oran % 29,2 bulundu. Korrekt QT süresinde uzama HbA1c yüksekliği ile ilişkili bulundu ($P<0,01$). İstirhat taşikardisi, yüksek HbA1c değerleri olan grupta % 11,2 bulunurken kontrol grubunda %1,6 bulundu. Yüksek HbA1c değeri olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0,02$). Bizim çalışmamızda çok yüksek HbA1c değerlerinin QT süresinde uzama ve istirahat taşikardisi ile ilişkili bulunması diyabetik hastalarda yüksek HbA1c değerinin mortalite ile ilişkisini ortaya koyması açısından önemli olabilir. MI öyküsü HbA1c değeri yüksek olan grupta 76 hastanın 4'ünde varken kontrol grubunda MI öyküsü olan hasta yoktu. İstatistiksel olarak MI öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Periferik arter hastalığı (PAH) alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkalıcı hastalığı ile karakterizedir. Diyabetik hastalarda alt ekstremitte amputasyonları için majör risk faktörü olup semptomatik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkla ilişkilidir. Framingham kalp

çalışmasında diyabetiklerin % 20'sinde semptomatik PAH bulunmuştur. Hastaların çoğu asemptomatik olduğundan bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Tanıda ankle-brakiyal indeks noninvaziv test olarak kullanışlıdır. Damarlarda kalsifikasyon olduğunda, damarda kompresyon yetersiz olduğundan yanlışlıkla yüksek ABI(ankle-brakiyal) değerlerine yol açabilmektedir. Bizim çalışmamızda bakılan ankle-brakiyal indekslerin HbA1c değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Diyabetes mellitus lipid bozuklukları ile ilişkilidir. Lipid bozuklukları artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Diyabette artmış trigliserit, VLDL, artmış veya normal LDL ve azalmış HDL ile karakterizedir. Diyabetiklerde LDL küçük çaplıdır ve sıklıkla okside olur. Glikozilasyon sonucu LDL daha aterojenik hal alır. Bizim çalışmamızda yüksek HbA1c değeri olanlarda LDL ve total kolesterol açısından fark bulunurken ($P<0,05$), HDL, VLDL ve trigliserit açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). Yüksek HbA1c değeri olan hastalarda aterosklerotik kalp hastalığında önemli bir rolü olan LDL'nin yüksek bulunması, glukoz regülasyon bozukluğunun LDL kolesterol düzeyleri üzerine de olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir. Hastalarımızın yaş, cinsiyet, diyabetin tipi, boy, bel çevresi, kan basıncı açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). HbA1c değeri yüksek olanlarda vücut ağırlığı ve BMI anlamlı olarak düşük bulundu. Bu düşüklük insülin etkisinde azalma sonucu vücudun enerji için glukozu yeterince kullanamaması, glukozun idrarla kaybı, lipoliz artması ve protein yıkımının artmasına bağlanabilir.

Bakılan biyokimyasal parametrelerden HbA1c değeri yüksek hastalarda sodyum ve total protein anlamlı olarak daha düşük bulundu ($P<0,01$). Serum sodyum seviyeleri hiperglisemiye bağlı osmolarite artışı nedeniyle düşük bulunur. Glukoz değerindeki her 100 mg/dl'lık artış sodyum değerini 1,6 mEq/L daha düşük göstermektedir. Total protein azalması, diyabetik nefropati nedeni ile proteinlerin renal kaybına bağlanabilir.

Hastalarımızda bakılan hormonal değerlerden ACTH ve tiroid hormonları açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), kortizol açısından anlamlı fark bulundu ($P<0,01$). HbA1c değeri yüksek hastalarda komplikasyonların sık görülmesi ve buna bağlı olarak artan stres nedeni ile kortizol değerleri yükselmiş olabilir. Artmış kortizol değerleri diyabet regülasyonunu bozarak bu hastalardaki komplikasyonların daha da artmasından sorumlu olabilir.

Sonuç olarak:

- HbA1c değerinin çok yüksek düzeyde olması diyabetik komplikasyonlarla ilişkili bulundu.
- Çok yüksek HbA1c değerlerine sahip hastalarda mikrovasküler komplikasyon (nöropati, nefropati ve retinopati) riski artmaktadır.
- Çok yüksek HbA1c değerine sahip diyabetik hastalarda, aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olan QT süresinde uzama diyabetik hastalardaki artmış mortalitenin bir nedeni olabilir.
- Hastalarda herhangi bir zamanda çok yüksek HbA1c değeri ile karşılaşıldığında diyabetik hastalarda komplikasyonların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastalarda HbA1c'den daha uzun dönemi gösterecek şekilde glikozilasyon ürünlerinin tespit edilip ölçülmesini sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının tanısının konulmasına ve izlenmesine daha iyi imkan sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23 (Suppl 1):S5-S20, 2002.
2. Hilton DJ, O'Rourke PK, Welborn TA and Reid CM. Diabetes detection in Australian general practice: a comparison of diagnostic criteria. *Med J Aust* 2002; 176: 104-107.
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (Diabetes Care 20:1183–1197, 1997, and Diabetes Care 26:3160–3167, 2003).
4. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 5:178-269, 1997.
5. Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:595-607, 1988.
6. Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, Smith MJ, Sturis J, Bell GI, Polonsky KS, Halter JB: Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 43:40-46, 1994.
7. McCarthy MI, Froguel P. Genetic approaches to the molecular understanding of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E217-E225, 2002.
8. Robbins DC, Shoelson SE, Rubenstein AH, Tager HS: Familial hyperproinsulinemia: two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J Clin Invest* 73:714-719, 1984.
9. Given BD, Mako ME, Tager HS, Baldwin D, Markese J, Rubenstein AH, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R: Diabetes due to secretion of an abnormal insulin. *N Engl J Med* 302:129-135, 1980.
10. Taylor S, Arioglu E. Genetically defined forms of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4390-4396, 1999.
11. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 294:739-745, 1976.
12. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Human Mol Gen* 11:1465-1475, 2002.
13. Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipodystrophy revisited. *Trends in Endocrinol Metab* 11:410-416, 2000.

14. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relevance to diabetes. *Am J Med* 70: 325-30, 1981.
15. Sacks DB. Carbohydrates. In; Burtis CA, Edward RA editors. *Tietz Test Book of Clinical Chemistry*, Second Ed. USA: WB Saunders Company 980-981, 1994.
16. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 50:385-432, 1981.
17. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 30: 6137, 1981.
18. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. *Clinical Chemistry A Fundamental Text book*. Philadelphia: WB Saunders, 271-2, 1992.
19. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am J Clin Nutr* 29: 859, 1976.
20. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 70: 331-8, 1981.
21. Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. *Ugeskr – Laeger* 152(7): 477-9, 1990.
22. Jiao Y, Okumura T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. *Diabetes Care* 21(10):1732-5, 1998.
23. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated Hb. *Am J Med* 70:331-8, 1981.
24. Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:415-32.
25. Nematollahi LR, Kitabchi AE, Larijani B, Taheri E, et al. Catecholamine induced leukocytosis in acute stress of hypoglycemia (abstract No.95). *J of Investigative Med*, 2007;55:S262.
26. Alebiosu CO, Kadiri S, Akang EEU. Clinicopathological study of Diabetic Nephropathy based on Renal Biopsy. *Diabetes International*. 2002;12:66-69.
27. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int*. 1981;19:410-415.
28. Mongeszen CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes*. 1976;15 (Suppl 2):872-879.
29. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl 1):S85-S89.

30. Shah VO, Scavini M, Nikolic J, et al. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2886.
31. Mulec H, Blohme G, Grandi B, et al. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:651-655.
32. Stegmayr BG. A study of patients with diabetes mellitus (type-1) and end-stage renal failure: tobacco use may increase risk of nephropathy and death. *J Intern Med.* 1990;228:121-124.
33. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin- dependent diabetes mellitus: prospective observational study. *BMJ.* 1997;314:783-788.
34. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type-I diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:743-751.
35. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2000;26(Suppl 4):54-63.
36. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324:78-84.
37. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-53.
38. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
39. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
40. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 2000;14:7-12.
41. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg* 2000;39(5 suppl):S1-60.
42. Minhas S, Eardley I. Diabetes mellitus and impotence. In: Carson CC 3d, Kirby RS, Goldstein I, eds. *Textbook of erectile dysfunction.* Oxford, England: Isis Medical Media, 1999:541-50.

43. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.
44. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102(4):647–61
45. Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91(6):626-34.
46. Nathan DM The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 2):86–9
47. Klein R. Recent developments in the understanding and management of diabetic retinopathy. *Med Clin North Am* 1988;72(6):1415-37.
48. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108(9):1234–44.
49. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15(12):1835–43.
50. Hammes HP, Brownlee M, Edelstein D, Saleck M, Martin S, Federlin K. Aminoguanidine inhibits the development of accelerated diabetic retinopathy in the spontaneous hypertensive rat. *Diabetologia* 1994;37(1):32–5.
51. Larkins RG, Dunlop ME, Johnson EIM. The pathogenesis of diabetic retinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996;24(2):97-104
52. Sebag J, McMeel JW. Diabetic retinopathy. Pathogenesis and the role of retina-derived growth factor in angiogenesis. *Surv Ophthalmol* 1986;30(6):377–84.
53. Jacobson DM. Systemic cholesterol microembolization syndrome masquerading as giant cell arteritis. *Surv Ophthalmol* 1991;36(1):23–7
54. Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* 1992;305(6855):678-83.
55. Wolbarsht ML, Landers MB, 3d, Stefansson E. Vasodilation and the etiology of diabetic retinopathy: a new model. *Ophthalmic Surg* 1981;12(2):104–7.
56. Chahal P, Fallon TJ, Jennings SJ, Chowienczyk PJ, Kohner EM. Vitreous fluorophotometry in patients with no or minimal diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1986;9(2):134–9.
57. Mitchell P. The prevalence of diabetic retinopathy: a study of 1300 diabetics from Newcastle and the Hunter Valley. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:241–6.

58. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications* 1995;9(3):140–8.
59. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-82
60. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A 10-year prospective study. *Diabetes Med* 1995;12:482-7.
61. Watkins PJ. ABC of diabetes –Retinopathy .*BMJ* 2003;326:924-6.
62. Hudson C. A Clinical perspective of diabetic retinopathy. *Geriatr Aging* 2008;333-41.
63. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-71.
64. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
65. Davis MD, Fuller MR, Gangnon RE, Barton F, Aeillo LM, Chew EY, Ferris FL 3rd et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Inrest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233-52.
66. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–1847.
67. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ, National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:233–257.
68. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM: a population-based study. *Diabetes Care*. 1993;16:1022–1025.
69. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595– 602.
70. Nadler JL, Winer L. Free radicals, nitric oxide, and diabetic complications. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1996:840–847.

71. ADA Consensus Panel. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes: American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1989;12:573–579.
72. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318:1315–1321.
73. Bogardus C, Lillioja S, Mott D, Reaven GR, Kashiwagi A, Foley JE. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest*. 1984;73:800–805.
74. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA*. 1995;273:1855–1861.
75. Kahn JK, Zola B, Juni JE, et al. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986;9:389-394
76. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997;336:1208-1215.
77. Sampson MJ, Chambers JB, Spriggins DC, et al. Abdominal diastolic function in patient with type 1 diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 1990;64:266-227
78. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:751-754.
79. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433–7.
80. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care*. 1993;16:434–444.
81. Kuller LH, National Diabetes Data Group. Stroke and diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:449–456.
82. Pampanelli S, Torlone E, Ialli C, et al. 1995 Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 18:1452-9
83. Kumar D 1997 Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 20:1357-9
84. February 2009 sanofi-aventis U.S. LCC. Apidra Package Insert.

85. Bolli GB, Owens DR 2000 Insulin glargine. *Lancet* 356:443-5
86. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T 2000 Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of *Diabetes Care* 23:644-9
87. Krentz A, Bailey C. Oral antidiabetic drugs – current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 385-411.
88. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310(5754): 1642-1646.
89. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of Metformin. *Diabetes Care* 1990;13(6): 696-704.
90. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning the β cell high-affinity sulphonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423-426.
91. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in noninsulin dependant diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 836-848.
92. Jönsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53(6): 429-435.
93. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994; 11(10): 974-980.
94. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 55(4): 563-584.
95. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51(1): 8-11.
96. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157: 1681-1686.
97. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174(2): 169-174.
98. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006; 174(2): 185-186.
99. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.

100. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2000; 133(1): 73-74.
101. Chounta A, Zouridakis S, Ellinas C, et al. Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. *J Hepatol* 2005; 42(6): 944-946.
102. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47(3):345-351.
103. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61(11): 1625-1660.
104. Dunn C, Faulds D. Nateglinide. *Drugs* 2000; 60: 607-615.
105. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 578-581.
106. Stafylas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN. The controversial effects of thiazolidinediones on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol* 2008; 4 Aug. (Epub ahead of print).
107. Takeda Pharmaceutical Co. Observation of an increased incidence of fractures in female patients who receive long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCL) tablets for type 2 diabetes mellitus (Letter to Health Care Providers). <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf>. (accessed 19 March 2007).
108. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR-gamma agonist BRL40653 (rosiglitazone). *Calcified Tissue International* 2004; 75(4): 329-337.
109. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(18): 3147-3158.
110. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–31.
111. He YL, Balch A, Campestrini J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the DPP-4 inhibitor, LAF237, in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Therapeut* 2005; 56: abstract PII-19.
112. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–84.

113. deJager S, Lebeaut A, Couturier A, Schweizer A. Sustained reduction in HbA1c during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006;55 (Suppl. 1): abstract 120-OR.
114. He YL, Sabo R, Wang Y. Influence of age, gender and BMI on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin [abstract PIII-19]. *J Clin Pharmacol* 2006;79:63.
115. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-2057.
116. Mari A, Sallas M, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed b-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4888-4894.
117. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005;128:87-91.
118. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005;128:117-124.
119. Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005;128:125-134.
120. Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005;48:1700-1713.
121. Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:357-365.
122. Gromada J, Brock B, Schmitz O, Rorsman P. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:252-262.
123. Leon DD, Crutchlow MF, Ham JY, Stoffers DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:845-859.
124. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-830.
125. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
126. Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 63(13): 1419-1432.
127. American Diabetes Association: Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S21-S24.

128. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986,1993.
129. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26: (Suppl 1) S106-S108, 2003.
130. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S101-3.
131. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-5.
132. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
133. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, *et al* . Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
134. Ferrer EJ, Licea Puig M, Diaz Diaz O. Glycosylated hemoglobin as a prognostic index of appearance of vascular complications in diabetic patients. *Rev Clin Esp* 1990;187(3):121-4.
135. Agardh E, Agardh CD, Koul S, Torffvit O. A four-year follow-up study on the incidence of diabetic retinopathy in older onset diabetes mellitus [published erratum appears in *Diabet Med* 1994 Jul;11(6):524]. *Diabet Med*;11(3):273-8
136. Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of North east Italy. Veneto Group for Diabetic Retinopathy. *Diabet Med* 1991;8 Spec No:S11-6
137. Pirart J (1978) Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 253-263
138. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni AJ, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle prospective diabetic foot study. *Diabetes Care* 1997;20:1162-7.
139. Said G *et al*. (1998) Uncommon early onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 245: 61-68
140. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86

141. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
142. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
143. Fein F, Scheuer J. Heart Disease in diabetes mellitus: theory and practice. 4th ed. New York, NY: Elsevier Science Inc;1990:812-823
144. Grundy SM et al: Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for health care professionals from American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134
145. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431.
146. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321: 405-12. [PMID: 10938048]
147. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653