

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Uzm. Dr. ENGİN SENNAROĞLU

**DİYABETİK HASTALARDA
DİYABETİK NEFROPATİ, DİYABETİK RETİNOPATİ VE SERUM
MAGNEZYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. TÜLAY EREN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. HASAN TUNCA**

ANKARA

2009

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Uzm. Dr. ENGİN SENNAROĞLU

**DİYABETİK HASTALARDA
DİYABETİK NEFROPATİ, DİYABETİK RETİNOPATİ VE SERUM
MAGNEZYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. TÜLAY EREN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. HASAN TUNCA**

ANKARA

2009

ÖNSÖZ

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen, değerli Hocam 4. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Engin SENNAROĞLU' na, asistanlığım süresince bilgilerini esirgemeyen, değerli Hocam 4. İç Hastalıkları Kliniği Şef Yardımcısı Sayın Uz. Dr. Saadet AKDUR'a sevgi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında emekli olarak aramızdan ayrılan Uzm. Dr. H. Hulki GENÇ'e desteği ve dostluğu için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hasan TUNCA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yakın desteğini hissettiğim, değerli dostum Uzm. Dr. Sevgin BİÇER'E teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım esnasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, asistanlık eğitim sürem içinde birlikte uyum içinde çalıştığım 4. Dahiliye Kliniği hemşire, personel ve sekreterlerine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında kaybettiğim çok sevgili babam Durmuş TAMÖZLÜ'YÜ şükranla anmak isterim.

Her zaman, her konuda yanımda ve yardımcım olan değerli annem Nezahat TAMÖZLÜ'YE emekleri ve sevgisi için, tez çalışmalarım süresinde gösterdiği anlayış ve destek için sevgili eşim Emre EREN'e, çalışmalarım sırasında beni destekleyen, anlayış gösteren tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tülay EREN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.1.1. DİABETES MELLİTUS TARİHİ.....	2
2.1.2. DİABETES MELLİTUSUN TANISI	3
2.1.3. PREDİYABET	5
2.1.4. DİABETES MELLİTUSUN SINIFLAMASI.....	5
2.1.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.1.6. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	8
2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	11
2.1.8. DİĞER SPESİFİK DİYABET TÜRLERİ.....	15
2.1.9. DİABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI.....	16
2.1.10. DİYABETİ ÖNLEME.....	36
2.1.11. DİABETES MELLİTUS TAKİP VE TEDAVİSİ.....	38
3. MATERYAL METOD.....	52
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	69
6. ÖZET.....	76
7. KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKG	: Açlık Kan Glukozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPP	: Diyabet Koruma Programı
DPS	: Diyabet Koruma Çalışması
DPT	: Diyabet Koruma Çalışması
DR	: Diyabetik Retinopati
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GFH	: Glomerül Filtrasyon Hızı
HHH	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IDDM	: İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
KG	: Kan Glukozu
LA	: Laktik Asidoz
LADA	: Erişkinlerin Latent Otoimmün Diyabeti
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIDDM	: İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TOD	: Türk Oftalmoloji Derneği
TÜDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLER

Tablo 2.1.	Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri	4
Tablo 2.2.	Prediyabet Sınıflaması.....	5
Tablo 2.3.	Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2008)	6
Tablo 4.1.	Tüm Olgular İçerisinde Magnezyum Düzeyi ile Demografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	66
Tablo 4.2.	Diabetik Olgular İçerisinde Magnezyum Düzeyi ile Demografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	67
Tablo 4.3.	Diabetik Grup İçerisinde Cinsiyet, Hipertansiyon ve Kullanılan İlaça Göre Magnezyum Düzeyleri	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalık akut ve kronik komplikasyonla seyreder.

Diyabetik nefropati, diyabetin önemli bir kronik komplikasyonudur. Teşhis ve tedavisi, hastalığın son dönem kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmesi bakımından oldukça önemlidir. Kötü glisemik kontrol diyabetik nefropatinin gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu en önemli hedef olmalıdır.

Diyabetin bir diğer kronik komplikasyonu ise diyabetik retinopatidir. Günümüzde diyabetik retinopati en önemli körlük nedenidir. Diyabetik retinopati özel bir mikroanjiopatidir. Retinopatinin gelişiminde birçok faktör etken olabilmesine rağmen, kötü glisemik kontrol en önemli risk faktörüdür.

Magnezyum karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında gerekli olan birçok enzimatik reaksiyonda, iyon olarak görev alır. Birçok enzimi aktive eder ve enerji transferinde depolanmasında, enerjinin kullanılmasında önemli rol oynar.

Diyabetik hastalarda serum magnezyum düzeyinin düşüklüğü birçok çalışmada tespit edilmiş, serum magnezyum düzeyinin diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda magnezyumun diyabetik hasta grubunda önemi vurgulanmış olduğundan çalışmamızda komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hastalarda serum magnezyum düzeylerinin saptanmasını ve karşılaştırılmasını amaçladık.

Bizim çalışmamızda diyabetik hasta grupları komplikasyon durumuna göre 4 alt gruba ayrılmış, bu grupların serum total magnezyum düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun serum total magnezyum düzeyleri ile kıyaslanmıştır. Ek olarak diyabetik alt gruplar serum total magnezyum düzeyleri açısından kendi arasında kıyaslanmış ve elde edilen veriler tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Klinik olarak poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa özel nefropati, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir ve tanınabilir.

Diabetin birçok değişik tipi olup, bu tiplerin oluşmasında genetik, çevresel faktörler ve hayat tarzının rolü vardır. DM etyolojisine bağlı olarak, insülin sekresyonunda azalma, plazma glukoz kullanımında azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur. DM'a eşlik eden metabolik bozukluklar pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere ve buna bağlı olarak, kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik alt ekstremité amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni DM'dur. DM, giderek artan sıklığıyla, dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır.

2.1.1. DİABETES MELLİTUS TARİHİ

Diabetes mellitus hakkındaki ilk bilgilere M.Ö. 1500 yıllarına dayanan mısır papirüslerinde rastlanmaktadır. Bu papirüslerde bol su içme ve aşırı idrar çıkma ile seyreden bir hastalıktan bahsetmektedir. M.Ö. 5. yüzyılda Hint uygarlığında "medhumeh" adı verilen, aşırı susama ve ağız kokusu ile birlikte "ballı idrarla " seyreden bir hastalıktan bahsedilmiştir. Bu hastalığa sahip kişilerin genelde şişman insanlar olduğu, bu hastaların kuruyarak ve ağızları kokarak öldükleri belirtilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim Arataeus vermiştir (1).

Büyük Türk-İslam alimi İbni Sina da şeker hastalığını M.S. 1000 yıllarında bugünkü tanımına yakın şekilde tarif etmiştir (2).

Thomas Willis 1600'lü yıllarda diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiş ve hastalığa Diabetes mellitus adını vermiştir. Bundan yaklaşık 100 yıl sonra İngiliz Methew Dobson idrardaki tatlı tadı, şekerin verdiğini göstermiştir. Aynı dönemde Pool ve arkadaşları kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu saptamışlardır. 1869 yılında Paul Langerhans ilk kez kendi adını taşıyacak olan pankreas

hücrelerinden bahsetmiştir. 1893 yılında Lagueze, langerhans tarafından tariflenen hücrelerin endokrin pankreas dokusu olabileceğini düşünmüş ve bu dokulara langerhans adacıkları ismini vermiştir (3).

1921'de Banting ve arkadaşları pankreas ekstrelerinin diyabetik köpeklerde yüksek glukoz düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir. İnsülinin moleküler yapısı 1955'de Sanger tarafında tarif edilmiş ve bu buluşu ona Nobel ödülünü kazandırmıştır. Collip insülini saflaştıran ilk bilim adamıdır. İlk bulunan ve saflaştırılan insülin kısa etkili insülinidir. Hagedorn, 1936 yılında kristalize insüline protamin ilave ederek, ilk defa uzun etkili insülin buldu. Saf insülinler 1972'de piyasaya çıkarıldı.

1926'da Frank tarafından yapılan ilk çalışmalardan sonra biguanidler konusundaki araştırmalar yoğunlaşmıştır. 1942'de sülfanamidlerin hipoglisemik etkisi bulunduğundan sonra sülfanilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir.

1980'li yıllardan sonra başlayan pankreas adacık transplantasyonu, yapay pankreasın bulunması ve de diyabetin etyopatogenezinde immünitenin bulunması ve immünoşüpresif tedavilerin geliştirilmesi yeni bir çığır açmıştır. Çok kısa etkili ve çok uzun etkili insülinlerin kullanıma girmesinden sonra günümüzde halen çalışmaların ağırlık noktası oral insülin, immünoterapi ve pankreas transplantasyonudur.

2.1.2. DİABETES MELLİTUSUN TANISI

Diabetes mellitus tanısı konusunda sık değişiklikler yapılmıştır. Genellikle diyabet tanısı, kan şekerinin normal, sağlıklı bir toplum için tanımlanmış olan sınırın dışında olması veya klinik ve diyabete bağlı komplikasyonlara yol açan kan glukoz düzeyi ile konurdu. İlk olarak ikinci seçenek tercih edilmiş ve altın standart olarak retinopati kullanılmıştır. Bunun sebebi, diğer komplikasyonlarla kıyaslandığında, retinopati tanısının nispeten daha kolay olması ve diyabete özgü olmasıydı. Yapılan çalışmalarda kan şekeri değerlerine göre retinopati görülme sıklığı belirlenmiştir (4). Bu çalışmalarda; kan glukoz düzeyi 110mg/dl ve 126 mg/dl olan grupta retinopati prevalansının arttığı gözlenmiştir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı kriterleri yayınlamış ve hemen ardından 1999 da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.

Daha sonra bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslar Arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık,

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (5).

ADA 2008 klavuzuna göre Diabetes mellitusun en basit tanısı açlık glisemisinin venöz kanda plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg /dl'nin üstünde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı koyulabilir (6) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri

-
1. Açlık plama glükoz düzeyi 126mg/dl ve üstü olması; en az 8 saatlik açlık sonrası.
 2. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değerinin 200 mg/ dl ve üstünde olması.
 3. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üstünde olması.
-

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık kan glukoz (AKG) düzeyine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, AKG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımı artırmaktadır. OGTT ile diyabet tanısı aldığı halde, AKG ile diyabet saptanmayan kişilerde glikozillenmiş hemoglobin A1C (HBA1C) yüksek değildir. Hastalığın aşık klinik başlangıcı nedeniyle Tip1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (5).

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan glukoz (KG), kapiller KG ve serum glukoz düzeyleri biraz daha düşüktür (5). WHO'ya göre açlık kapiller tam KG düzeyi venöz plazmadakine eşittir, ancak toklukta kapiller KG düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %10 daha düşük kabul edilmektedir (5).

Tanı kriterleri içerisinde yer almayan glikolize hemoglobin (HBA1C), diyabet tanısında kan şekerine karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Hem açlık hem de tokluk glukozunu yansıttığı için her ikisine karşı avantajlı olabilir. Buna rağmen uygulamadaki standardizasyon ve mali problemler nedeni ile tanısal değerler üretmek henüz mümkün olmamıştır (7).

2.1.3. PREDİYABET

Daha önce “sınırdaki diyabet” ya da “latent diyabet” diye anılan bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG), artık “prediyabet” olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir (6).

İzole IFG için AKG 100-125 mg/dl ve 2. saat KG <140 mg/dl, buna karşılık izole IGT için 2. saat KG 140-199 mg/dl ve AKG<100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre “kombine IFG+IGT” olarak bilinen durumda hem AKG 100-125 mg/dl hem de 2. saat KG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının ileri derecede bozukluğunu ifade eder (6) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Prediyabet Sınıflaması

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	OGTT de 2. saat KG 140-199 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	AKG (en az 8 saatlik açlığı takiben): 100-125 mg/dl

Bu bilgiler ışığında AKG normal değeri <100 mg/dl olmalı ve AKG 100-125 mg/dl olması durumunda IFG kabul edilmelidir (6).

2.1.4. DİABETES MELLİTUSUN SINIFLAMASI

1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırması yapılmıştır (8, 9). WHO’nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır. Her iki grup diyabet heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Örneğin, özellikle yetişkinlerde etyolojik, fenotipik ve klinik kriterlerin karışımına dayanarak IDDM ve NIDDM arasında açık ve tam anlamıyla birbirinden bağımsız olduklarını gösteren bir farklılık gözlenememiştir. Buna karşı her iki sınıflama, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayırımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. ADA tarafından 2008 yılında önerilen en son sınıflama etyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip1 ve Tip 2 diyabet terminolojisi önerilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması (ADA 2008)

I- Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)

A) İmmün aracılıklı tip

B) İdyopatik tip

II- Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

III-Diğer spesifik tipler

A) Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

1. Kromozom 12, HNF-1 Alfa (MODY 3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
3. Kromozom 20, HNF-4 Alfa (MODY 1)
4. Kromozom 13,İnsülin promoter faktör-1 (IPF-1;MODY 4)
5. Kromozom 17, HNF-1 beta (MODY 5)
6. Kromozom 2, Neuro D1 (MODY 6)
7. Mitokondrial DNA
8. Diğerleri

B) İnsülin etkisindeki genetik defektler

1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunism
3. Rapson-Mendenhall syd.
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/pankreatomi
3. Neoplazm
4. Kistik fibrozis
5. Hemakromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğer

D) Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukogonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldesteronoma
8. Diğerleri

E) İlaç ya da kimyasal ajanlara bağlı gelişen diyabet

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonları
6. Diazoksit
7. Beta adernerjik agonistler
8. Tiazid diüretikler
9. Alfa interferon
10. Dilantin, Atipik antipsikotikler, Anti-viral ajanlar...

F) Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
3. Diğerleri

- G) İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
1. Stiff-man sendromu
 2. Anti insülin reseptör antikorları
 3. Diğerleri
- H) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
1. Down sendromu
 2. Klinifelter sendromu
 3. Turner sendromu
 4. Wolfram sendromu
 5. Friedreich ataksisi
 6. Huntington koresi
 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
 8. Miyotonil distrofi
 9. Porfiria
 10. Preder-Willi sendromu
 11. Diğerleri
- G) Gestasyonel Diabetes Mellitus
-

2.1.5. EPİDEMİYOLOJİ

Son 20 yılda tüm dünyada diyabet prevalansı dramatik olarak artmıştır. Diyabetteki bu artışın yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Örneğin 1976-1994 yılları arasında ABD’de erişkinlerde DM prevalansı %8,9’dan, %12,3’e çıkmıştır. Bu rakamlar içinde tanısı konmuş ve henüz tanı almamış DM olguları vardır. Benzer şekilde, glukoz tolerans bozukluğu (IGT) aynı zaman diliminde %6,5’den %9,7’ye yükselmiştir. Dünyada her iki diyabet tipide artış göstermekle birlikte, Tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Bu durum inaktivite ve obezite artışına bağlıdır (10).

Hem Tip 1 hem de Tip 2 Diabetes Mellitusun görülme sıklığı yaşanan bölgelere göre önemli değişiklikler göstermektedir. Örneğin, Tip 1 DM en fazla İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Farklı coğrafyalarda tip 1 DM sıklığının farklı olmasında etnik HLA değişikliklerinin rolü vardır. Tip 2 DM ve buna potansiyel taşıyan IGT sıklığı bazı Pasifik adalarında en yüksek düzeylere çıkmaktadır. Hindistan ve ABD’de orta düzeyde yükseklik vardır. Rusya ve Çin de nispeten az görülmektedir. Bu değişkenlik hem genetik hemde çevresel etkenlere bağlıdır. Aynı coğrafyada yaşayan farklı etnik kökenlilerde DM sıklığı da farklılık göstermektedir (10).

1998’de ABD’de DM tanı kriterlerine uyan kişi sayısı yaklaşık 16 milyondur ve bu rakam ülke nüfusunun %6’sını oluşturmaktadır. ABD’de her yıl yaklaşık 800.000 kişide DM ortaya çıkmaktadır. Bunların büyük çoğunluğu (>%90) Tip 2 DM’dir. DM sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 20-39 yaş grubunda %1,5 olan sıklık, 75 yaşından sonra %20’leri bulmaktadır. DM sıklığı her iki cinsten eşit orandadır ancak 60 yaşından sonra erkeklerde biraz daha fazladır (10).

Ülkemizde ise 1997-98 yıllarında yapılan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışması (TÜDEP)” e göre 20-80 yaş grubu diyabet sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 bulunmuştur (12,13).

2.1.6. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet genetik zeminde progresif beta hücre yıkımı sonucu insülin yetersizliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Pankreas beta hücrelerinin selüler aracılı otoimmün destrüksiyonu vardır. Bu destrüksiyonun belirteçleri olarak serumda otoantikörler tespit edilir. Bu otoantikörlerin bir ya da daha fazlası, başlangıçta hiperglisemi tespit edildiğinde hastaların %85-90’ında pozitif tespit edilir (6).

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1 diyabette HLA ilişkisi kuvvetlidir, HLA DR/DQ allellerinin hastalığa predispozan olduğu bilinmektedir (6). Hastaların %90’ında otoimmün (Tip1A), %10 kadarında non otoimmün (Tip1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (5).

Tip 1A Diabetes Mellitus

Tip 1A diyabette genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emostonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık antikörleri, glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikörler, insülin otoantikörleri, tirozin fosfataz otoantikörleri pozitif bulunur (5). Tip 1A diyabette, beta hücrelerinin destrüksiyon hızı oldukça değişkendir. Temel olarak infant ve çocuklarda hızlı iken, yetişkinlerde yavaştır. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda hastalık diyabetik ketoasidoz ile presente olabilir (6). İmmün aracılı Tip 1 diyabette hastalar, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çöliak sprue, otoimmün hepatit, myastenia graves, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara daha eğilimlidir (6).

Tip 1B Diabetes Mellitus (İdyopatik Tip 1 Diyabet)

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı olarak mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık antikörleri gibi otoantikörler bulunmaz (6). Tip1 B diyabette hastalar ketoasidoz episodlarından müzdariptirler. Bu tip diyabet kuvvetli olarak kalıtsaldır. HLA ilişkisi veya otoimmün olduğuna dair kanıt yoktur (6).

Tip 1 diyabet yaşamın her döneminde görülebilir, ama ağırlıklı olarak 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür (5). Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen “latent

otoimmün diyabet” (LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult) formunun, çocukluk çağı(<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (5).

Tip 1 diyabet, tüm diyabetlerin yaklaşık %7-10 oranı kadar bölümünü kapsar (10). Tip 1 diyabette hiperglisemiye ait (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, kilo kaybı, vb.) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar (5). Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve “duble diyabet”, “dual diyabet” veya “tip 3 diyabet” olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (5).

Tip1 diyabetin ailesel yatkınlığı kanıtlanmasına karşın spesifik bir genetik geçiş şekli tespit edilememiştir. Diyebehtlilerin kardeşlerinde tip1 diyabet genel popölasyona göre 15 kat daha sık görölür. Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında diyabet oranı yaklaşık %3-6 daha yüksektir. Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabet olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu ailesel geçiş oranının yüksekliğı nedeni ile Tip 1 diyabette özellikle yüksek risk taşıyan akrabalarda preklinik dönemdeki bireylerin taranması ile ilgili düşünceler vardır (10). Tip 1 diyabette rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (Tip1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır (5).

Tip 1 diyabet riskini artıran 20 den fazla gen tespit edilmiştir. Tip 1 diyabette otoimmün patogeneizde çevresel faktörlerin rolünü araştırmak üzere monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar, bir kardeşinde Tip 1 diyabet olan çocuğun aynı genetik yapıya sahip diğör kardeşinde diyebet görölme oranının %30-50 olduğunu göstermiştir. Bu oran sadece genetik zeminin yeterli olmadığı, otoimmün aktivasyonu tetikleyecek çevresel faktörlerin varlığında çok önemli olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabette beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmünitenin aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir. Virüsler beta hücrelerini infekte ederek ya da infekte etmeden destrüksiyona uğratabilirler. Beta hücrelerini infekte eden virüsler ya direkt lizis yaparak ya da spesifik/nonspesifik otoimmünite yoluyla etkili olurlar. Beta hücre lizisi yapan virüsler içinde en önemlisi ensefalomyokardit virüsüdür. Rubella, Retrovirüs, Reovirüs tipl 1 ve 3, Sitomegalovirüs, kabakulak virüsü otoimmünüteyi tetikleyici rolü oynarlar. Cocksackie B virüsü ise beta hücrelerini infekte etmeden, beta hücre yüzeyinde bulunan glutamik asit dekarboksilaz molekülüne benzerliğı ile otoimmüniteyi başlatabilir. Vacor, aloksan, streptozosin gibi bazı toksinler süperantijen olarak görev yaparak T hücrelerini uyarıp otoimmüniteyi başlatabilir. Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle (IFN-alfa, vb.) ya da antijenik peptitlerle immün sistem elemanlarını

uyarır ve destrukatif insülitis başlar. Destrüksiyon, hastalığın başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder infeksiyonlarda ya da kız çocuklarında daha hızlıdır. Destrüksiyon hızı hastalık ne kadar ileri yaşta ortaya çıkarsa o ölçüde yavaşlar (10).

Sağlam beta hücre oranının %20 civarına inmesi ve mutlak insülin yetersizliğinin gelişmesi klinik dönem Tip1 diyabetin başlamasına neden olur. Bu dönemde halen az da olsa C-peptid mevcuttur. 1. yıldan itibaren C-peptid düzeyleri sıfıra yakın bir noktaya gerileyebilir. C-peptidin ileri derecelerde düşüklüğü ortaya çıkınca mutlak insülin gereksinimi nedeniyle eksojen insüline ihtiyaç duyulur (10).

Tip 1 diyabette genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün aktivasyonun tetiklenmesinden semptomların ortaya çıktığı döneme kadar geçen döneme preklinik dönem denir. Bu dönem asemptomatiktir.

Preklinik dönemde tanı kriteri için en önemli triad genetik risk, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken faz insülin salgı bozukluğudur. Humoral immün belirteçlerden en önemlisi, beta hücresindeki otoimmün aktivasyon göstergesi olarsak kabul edilen sensitivite ve spesifitesi en yüksek testlerden birisi adacık hücre antikoru (ICA) dur. Otoantikorlar preklinik evrede saptanabilirler. Preklinik dönemde antikor pozitifliği (özellikle ICA, GAD65) kişinin ciddi olarak Tip1 diyabet adayı olduğunu gösterir (10).

Tip 1 diyabette erken klinik dönem hiperglisemi ve klinik semptomların başladığı, ama henüz beta hücre rezervinin olduğu dönemdir. En sık görülen majör semptomlar noktüri, susama, poliüri, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve polifajidir. Kramplar, görme azalması, huzursuzluk, sinirlilik, infeksiyon eğilimi, kandidiasis erken klinik dönemin minör semptomlarını oluşturur. Tanı ve tedavisi geçikmiş hastalarda bulantı, kusma, aseton kokusu, şuur bulanıklığı, abdominal ağrı gibi ketoz ya da ketoasidoz göstergesi semptomlar ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabette klinik başlangıç kronolojik yaşla doğrudan ilişkilidir. Tip 1 diyabet gürültülü bir klinik tablo ile başlarken daha ileri yaşlarda, çok daha yavaş hatta Tip 2 diyabet gibi ortaya çıkabilir. Genellikle 25-30 yaşın üstünde başlayan bu dönem yavaş seyirli (slowly progressive) Tip 1 diyabet ya da LADA (Latent Autoimmüne Diabetes of Adult) olarakta isimlendirilir. Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri, hiperglisemi ve glukozürinin varlığıdır. Bu dönemde beta hücre rezervi azalmıştır, fakat tam anlamıyla tükenmemiştir. Açlık C-peptid değeri 0,5 ng/ml'nin üzerindedir (10).

Tip1 diyabette klinik dönem semptomların tam olarak yerleştiği beta hücre rezervinin çok düşük olduğu dönemdir. Bu dönemde antikor titreleri azalmıştır. Hastalar mutlak eksojen insülin gereksinimi gösterirler ve glisemi ayarı güçtür. Bu dönemde ketoasidoz, hipoglisemi

gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır. Öte yandan kronik komplikasyonların başladığı ama henüz asemptomatik olduğu süreçtir (10).

Tip 1 diyabette ileri klinik komplikasyonlu dönem; endojen C-peptit düzeyinin çok azaldığı ve kronik mikroangiopati ve makroangiopati komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu süreçte glisemi regülasyonu güçtür. Glisemi regülasyonu için intensif insülin tedavisi koşuldur. Bu dönemde mikroangiopati komplikasyonları çok yüksektir. Ölümünün %50'si diyabetik nefropati nedeniyle oluşur (10).

2.1.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet tüm diyabetlerin yaklaşık %90'ından sorumludur. Tip2 diyabet çoğunlukla belirtisiz ve bulgusuz uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli süreç içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokuları yıpratmaktadır (10). Dünya Sağlık Örgütü ve epidemiyoloji otoritelerinin 1993 ve 1995 yıllarında yapmış olduğu tahminlere dayanarak gelişmekte olan toplumlar başta olmak üzere dünyanın hemen her yerinde tip 2 diyabet epidemisinin bahsedilmektedir. Tahminlere göre 100 milyon civarındaki diyabet hasta sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde ise 300 milyona ulaşması beklenmektedir (11). ABD de yapılan çalışmalarda 20 ile 74 yaş grubu toplulukta diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının %50 civarında olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde ise 1997-98 yıllarında yapılan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışması (TÜDEP)" e göre 20 ile 80 yaş grubu diyabet sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 bulunmuştur (12,13). Tip 2 diyabet çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezitenin artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (5). Adolesan ve genç erişkinlerde ortaya çıkan tip 2 diyabet vakalarının, erişkin yaşlarda görülen yavaş seyirli Tip 1 diyabet olgularından ayırımının iyi yapılması gerekir (13,14,15). Tip2 diyabette güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez ya da kiloludur (beden kütle indeksi $>25 \text{ kg/m}^2$) (5). Hastalar başlangıçta diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkın değildirler. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyrinde veya beta hücre rezervinin azaldığı ileri dönmlerde DKA görülebilir (5).

Tip 2 diyabette, Tip1 diyabette olduğu gibi spesifik otoimmün destruksiyon oluşmaz (6). Tip 2 diyabette belirli risk faktörleri mevcuttur. İlk olarak Tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir. Diyabet yaşlanma ilişkisi toplumdaki kümülatif insidense ve mortalite oranına bağlıdır. İkinci olarak monozigot ikizlerde Tip 2

diyabetin %90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir. Amerikada Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bir ailede birinci derece akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2 ile 6 misli artırır. Ailedeki diyabetli birey sayısı arttıkça diyabet riski yükselir. Çeşitli etnik gruplarda tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca Tablo 3 dende görüleceği üzere, bazı ailevi özel diyabet formlarında spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir. Obezite, Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar diyabet gelişme riskinin BKİ'den başka vücut yağ kitlesi ile de paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir. Obezitenin yanı sıra sedanter yaşam biçiminin de tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. ABD ve Çinde yapılan çalışmalarda, düzenli egzersiz yapan kişilerde diyabet görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (13,16,17).

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diyabetin patogenezinde, beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretim artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretim artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bilgiler azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan (18) veya insülin direncinden (19,20) hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (21). Tip 2 diyabetteki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasına karşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (22).

Yukarıda belirtilen tartışmalara ek olarak son yıllarda tip 2 diyabet oluşumunda dördüncü bir görüşte, primer bozukluğun hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olduğu görüşüdür. Bu görüşe göre merkezi sinir sisteminde ventromedial hipotalamus, median eminans ve henüz tanımlanmayan bazı alanlardaki değişiklikler gıda alımını, termogenezi ve sempatik sinir sistem aktivitesinin düzenlenmesinde rol alan nöropeptid Y ve/veya diğer nöroregülatuar peptidlerin üretimini artırarak vagus sinirini uyarmakta ve bu da insülin salgısını uyarmaktadır. Ayrıca sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin insülin direncine neden olduğu

gösterilmiştir. Hiperinsülineminin hasta nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tıpkı tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir. Fakat tüm bunlara karşın tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki patogenetik faktör insülin eksikliği ve insülin direncidir (23,24).

Tip 2 diyabetin patogeneğine bakıldığında ilk bozukluk beta hücre fonksiyon bozukluğudur. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın, eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa Tip 2 diyabet kaçınılmazdır. İnsülin salgılanmasındaki bozuklukların, insüline direnç olmadanda Tip 2 diyabete yol açacağı, tek gen değişikliği sonucu gelişen diyabet çeşiti olan MODY göstermektedir (10).

Tip 2 diyabetin patogeneğinden birinci derecede sorumlu olan bozukluk insülin direncidir. İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen hiperinsülinemiye bağılı olabilir. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda olan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenbilmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerindedede normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısıda giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya Tip 2 diyabetin geliştiğini göstermektedir. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan hastalarında %25'inde insülin direnci saptanmıştır (25,26).

Tip 2 diyabette insülin direncinin gelişimi 4 dönemde incelenebilir. İlk dönem preklinik diyabet dönemidir (normoglisemik hiperinsülinemik dönem). Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya

çalışılır. Ve bu şekilde açlık ve tokluk şekeri normal sınırlar içinde tutulur. Açlık ve tokluk insülin düzeyleri ise yüksek olarak bulunur. Bu döneme prediyabetik dönem denir.

İkinci dönem glukoz intoleransı olarak adlandırılır (postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem). Diyabet açısından genetik yüklülük ve de şişmanlık gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücrelerinde insülin salgısında azalmaya neden olunca glukoz intoleransı başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Bu dönemde genellikle hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır. Bu dönemde tokluk insülin düzeyleri sağlıklı bireylere göre hala yüksek olsa bile birinci döneme göre bir hayli azalmıştır.

Daha sonraki dönem erken klinik diyabet dönemidir (hiperglisemik hiperinsülinemik dönem). Normal glukoz toleransı saptanan prelinik birinci dönem ve postprandiyal glukoz intoleransı saptanan ikinci dönemde açlık hiperglisemisi gelişmediğinden bu iki dönemi kompanse periferik insülin direnci dönemi olarak adlandırmak mümkündür. İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. Postprandiyal hiperglisemi yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

Son dönem ise klinik diyabet dönemidir (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem). Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçince insülin salgısı azalmaya başlar. Fakat yine de insülin direnci devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan hiperglisemi insülin salgısı artışı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksisitesi nedeni ile beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. Bu dönemdeki insülin direncinin ağırlaşmasında serbest yağ asitleri artışının da yani lipotoksitenin de rolü vardır (27).

Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların çoğunda hem insülin eksikliği hemde insülin direnci bulunmaktadır. Bununla birlikte bu bozukluklardan hangisinin hastalığın primer nedeni olduğu tartışmalıdır. Bu karışıklığa yol açan en büyük nedenler obezitenin varlığı ve Tip 2 diyabetin heterojenitesidir. Gerçektende obezitenin kendisi, oluşturduğu insülin direnci ve hiperinsülinemi ile beta hücre fonksiyonlarının olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Yine insülin eksikliği veya insülin direncinin ön planda olduğu birtakım alt tiplerin tanımlanmasından dolayı diyabetin heterojen bir hastalık olduğunun gösterilmesi de bu karışıklığı artırmaktadır. Bu nedenle Tip 2 diyabetin oluşmasında insülin direnci ve genetik olarak programlanmış beta hücresi disfonksiyonunun birlikte rol aldığı ve böylelikle aralarındaki karşılıklı etkileşimin daha önemli olduğu birçok araştırmacı tarafından

araştırılmıştır. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anomaliler, insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirebilmektedir. İnsülin direncide insülin eksikliğine yol açabilmektedir. Uzun süreli belirgin hiperglisemi sonrası oluşan glukoz toksisitesinin beta hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi sonucu insülin salgısı azalmaktadır. Plazma glukoz düzeyindeki ilerleyici artışın, hiperglisemi sırasında kolayca gösterilen beta hücre fonksiyonundaki ilerleyici bozulmanın sonucu olduğu düşünülmektedir. Yoğun insülin tedavisi ile invivo olarak insülin duyarlılığının belirgin şekilde düzeltilmesi bunu kanıtlamaktadır (21,28).

Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glikoz üretimidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Artmış hepatik glukoz üretimi açlık glikoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber insülin eksikliği, hepatik insülin direnci, hiperglukagonemi, laktat, amin, gliserol gibi glukoneogenetik prekürsörlerin artışı glukoneogenezi artırır.

Glukoneogenetik enzimleri kodlayan genlerin diyabet patogenezindeki rollerini araştırmak için yeni olarak birçok çalışma başlatılmıştır. Hepatik glukoz üretiminde glukoz-6-fosfataz da önemli rol oynar Glukoz-6-fosfataz'ın aktivitesi çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir. İnsülin glukoz-6-fosfataz'ın katalitik subünitesinin mRNA miktarını azaltarak aktivitesini baskılar. Yapılan genetik çalışmalarda glukoz-6-fosfataz geninde herhangi bir mutasyona/polimorfizme rastlanılmamıştır. Glukagon ve kortikosteroidler bu enzimin aktivitesini artırır. Hepatik glukoneogenez artışının diyabetiklerde primer bozukluk olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (29,30).

2.1.8. DİĞER SPESİFİK DİYABET TÜRLERİ

Beta hücresinin monogenetik defekti aracılığıyla oluşan diyabetin birçok formu vardır. Bu formdaki diyabetler sıklıkla hipergliseminin erken yaşta (genellikle 25 yaştan önce) başlamasıyla karakterizedir. Bu grup diyabet MODY (maturity onset diabetes of the young) olarak adlandırılır ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. İnsülinin etkisinde bozukluk yoktur ya da bozukluk çok minimaldir. Bu grup diyabet otozomal dominant olarak geçer. Günümüze kadar çeşitli kromozomlarda 6 genetik bozukluk tespit edilmiştir. En yaygın formu 12. kromozom üzerindeki Hepatosit Nükleer Faktör (HNF) 1 alfa genindeki

değişiklikler (MODY 3). İkinci yaygın formu ise 7. kromozomda glukokinaz geninde olan bozukluktur (MODY 2) (6).

Mitokondrial DNA da olan nokta mutasyonlar sonucunda da Diabetes mellitus oluşabilir.

Genetik anomaliler sonucu, proinsülinin insüline çevrilmesinde olan bozukluklar bazı ailelerde tespit edilmiştir. Otozomal dominant olarak geçiş yaparlar (6).

Mutant insülin üretimi ve buna bağlı olarak bozulmuş insülin reseptör ilişkisi birkaç ailede tespit edilmiştir (6).

Diyabetin diğer nadir nedenleri arasında insülin reseptörünün genetik mutasyonu sonucu oluşan insülin etkisindeki bozukluktur. Bu formda hastalar hiperglisemiden ciddi diyabete kadar herhangi bir aralıktta olabilirler. Bu mutasyona sahip bazı bireylerde akontozis nigrikans olabilir (6).

2.1.9. DİABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, hipoglisemi ve laktik asidoz olarak sıralanabilir. Kronik süreçte diyabetin birçok organ ve dokuyu etkileyerek oluşturduğu kronik komplikasyonlar ise, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati olarak tanımlanırken, hızlanmış ateroskleroza bağlı görülen kardiovasküler hastalıklar makrovasküler komplikasyonlardır.

Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetin akut komplikasyonları mortaliteye neden olabilmektedirler. Diyabetin akut komplikasyonları 4 başlık altında incelenebilir.

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
3. Laktik Asidoz (LA)
4. Hipoglisemi

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzer, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA da ön planda olan sorun insülin eksikliği iken HHD de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen

hemen aynıdır. DKA da mutlak insülin eksikliği nedeni ile lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir. Keton cisimleri oluşumu gerçekleşmez. Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla midahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (5).

1. Diyabetik Ketoasidoz

DKA, hiperglisemi, ketonemi ve asidoz ile giden klinik bir tablodur. Sıklıkla Tip 1 diyabetiklerde ortaya çıkmakla birlikte, uzun süreli Tip 2 diyabeti olan bozuk glisemik kontrollü hastalarda da görülebilir.

DKA, geçmiş yıllarda Tip 1 diyabetin klasik başlangıcı olarak kabul edilirdi. Gerek tedavide gerekse tanıdaki gelişmeler sonucu Tip1 diyabet başlangıcındaki ketoasidoz sıklığı azalmıştır. DKA yıllık insidansı değişik serilerde farklılık göstermekle beraber 100 Tip 1 diyabetli hastada yıllık 1-5 atak şeklindedir (83, 84, 85, 86, 87, 88, 89).

DKA oluşumundaki mekanizma insülin yetersizliği ve/veya etkisinde azalma, karşıt düzenleyici hormonlar dediğimiz glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormon seviyelerinde yükselmedir. Karşıt düzenleyici hormon seviyelerinin artması kötü kontrollü bir hastada kolaylaştırıcı faktörlerin yarattığı fiziksel veya emosyonel stres sonucu olur. Artan hormonlar ve insülin eksikliği sonucu hepatik ve renal glukoz yapımı artar, periferel dokularda glukoz tutulumu bozulur. Glukoz yapımının ve kullanımının azalması sonucu hiperglisemi belirginleşir, buna paralel olarak hücre dışı sıvı osmolaritesinde değişiklikler ortaya çıkar. Ozmotik basınç artar, hücre içinden dışına doğru bir sıvı geçişi olur. Buda glomerüler filtrasyonun artması ve osmotik diürezle sonuçlanır. Osmotik diürez sonucu glukozüri ve bununla birlikte su ve elektrolit kaybı olur. İnsülin yetersizliği/etkisizliği ve karşıt düzenleyici hormon seviyelerinin yükselmesi adipoz dokuda lipolizi uyarır ve dolaşıma çıkan serbest yağ asitlerinin miktarı artar. Buda yağ asitlerinin kontrolsüz bir şekilde keton cisimlerine oksidasyonuna neden olur. Ortamda artan beta hidroksi bütirat, asetoasetat, aseton ketonemi ve sonrasında metabolik asidozun öncüleridir. Lipolize benzer şekilde artan proteoliz sonrası da ortaya çıkan amino asitler, trigliserit yıkımı sonucu artan gliserol ile birlikte glukoneogenezise girerek glukoz yükünün artmasına neden olurlar (83-89).

Diyabetik Ketoasidozun Hazırlayıcı Faktörleri (5)

1. İnfeksiyonlar
2. Yeni başlayan Tip 1 diyabet (%20-25 vakada)
3. İnsülin tedavisindeki hatalar
4. Serebrovasküler olaylar
5. Alkol
6. Pankreatit
7. Myokard enfarktüsü
8. Travma
9. Karbonhidrat toleransını bozan ilaç kullanımları
10. Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda)

DKA hızlı gelişen bir tablodur. Klasik görünüm poliüri, poldipsi, polifaji, kilo kaybı, bulantı, karın ağrısı, dehidratasyon, halsizlik, bilinç bulanıklığı ve son devrede komadır. Bulantı, kusma, karın ağrısı ketoasidozlu hastaların en sık karşılaşılan yakınmalarıdır. Kusma kahve telvesi şeklinde tanımlanırsa hemorajik gastrit akla gelmelidir. Karın ağrısı sıklıkla dehidratasyonun sonucudur. Fakat diğer organik nedenler tedavi sırasında akılda tutulmalıdır. Mental durum tam uyanıklıktan bilinç bulanıklığı ve komaya değişebilir. Hastaların enfeksiyonu olsa bile ateşleri yükselmeyebilir. Normal hatta hipotermik olabilirler. Primer neden periferik vazodilatasyondur. Hipotermi kötü prognoz bulgusudur. Fizik bulgular genellikle dehidratasyonun yaptığı bozukluklardır. Cilt turgorunda azalma, asidotik (Kussmaul) solunum, taşikardi, hipotansiyon, mental durum değişiklikleri, şok, koma gibi (83-89).

DKA'nın tipik laboratuvar bulgusu hiperglisemi ile birlikte pozitif anyon gap li metabolik asidoz, ketonemi ve ketonüridir. Kanda $pH < 7.30$ dur. Serum bikarbonat düzeyi < 15 mEq/l dir. Hiperglisemi seviyesi ile klinik tablo arasında her zaman iyi korelasyon bulunmayabilir. Kan glukoz düzeyi > 300 mg/dl dir (gebelikte > 200 mg/dl). Serum osmolaritesi biraz yükselmiş olmakla birlikte < 320 mOsm/l dir. Metabolik asidozun şiddeti ve ketonüri miktarı dehidratasyon derecesi ile uyumludur. Ağır dehidratasyonda anyon gap ve ketonemi artarken, bikarbonat seviyesi düşer. Klinikte kullandığımız nitroprusside reaksiyonu asetoasetat ve asetonu ölçer. Oysa hastalarda en fazla yükselen keton cisimlerinden biri beta hidroksi bütirattır. Dolayısı ile rutinde kullanılan testlerle her zaman ketonemi değerlendirilmez mümkün olmayabilir. DKA'da ortalama 5-7 litre sıvı açığı vardır. Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum sodyum

düzeyi başlangıçta azalabileceğinden tedavide düzeltilmiş sodyum dikkate alınmalıdır. Bazı vakalarda ise eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle serum sodyumu yanlış olarak düşük (psödohiponatremi) ölçülebilir. Ağır insülin eksikliği, hipertonsite ve asidoz nedeniyle potasyum ekstraselüler alana geçebilir ve serum potasyum düzeyi başlangıçta yüksek bulunabilir. İlk ölçülen potasyum düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması ağır bir potasyum eksikliğini düşündürmelidir. DKA da ayrıca kalsiyum, fosfor ve magnezyum eksiklikleri de görülebilir. Hastalarda serum amilaz düzeyi yüksek olabilir, pankreatit ayırımı, için serum lipaz düzeyleri ölçülebilir. Fakat seyrekte olsa hastalarda pankreatit olmadanda lipaz seviyesinin DKA da yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif veya orta derecede lökositoz görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir (83-89).

Diyabetik Ketoasidozda Ayırıcı Tanı

Ketoasidozu olan bir hastada DKA yanı sıra açlık ketozisi ve alkolik ketoasidozda akla gelmelidir. Hikaye ve plazma glukoz seviyeleri tanıda yardımcıdır. Bu durumlarda plazma glukozu çok seyrek olarak 250 mg/dl üstüne çıkar, sıklıkla hipoglisemik sınırlarda kalır. Açlık ketozunda serum bikarbonat seviyesi genellikle 18mEq/l üstündedir. DKA diğer yüksek anyon gaplı metabolik asidoz nedenlerinde ayrılmalıdır. Laktik asidoz, salisilat, metanol, paraldehid intoksikasyonu, renal yetmezlik gibi. Kan laktat seviyesinin ölçülmesi yararlı olur. Etilen glikol intoksikasyonunda idrarda kalsiyum oksalat ve hippurat kristalleri görülür. Paraldehyt alımında ise solunumda ilaca ait kuvvetli bir koku duyulur (83-89).

Diyabetik Ketoasidoz Tedavisi

DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gereklidir.

DKA'da Sıvı-Elektrolit Tedavisi

DKA'lı erişkinlerde sıvı tedavisi ile intra ve ekstraselüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır. Kardiak sorunu olmayan hastalarda tedavini ilk saatinde %0,9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/saat) verilebilir. İzleyen 2-4. saatte hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş sodyum düzeyi düşük ise %0,9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş sodyum düzeyi normal veya yüksek ise %0,45 NaCl (4-14 ml/kg/saat) azaltılarak verilmelidir. Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir. Hafif seyirli vakalar dışında, insülin eksikliğinin yerine konulması için sürekli intravenöz insülin infüzyonu tercih edilmelidir. Çocuklarda sıvı infüzyonuna başlandıktan 1-2 saat sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. Ağır vakalarda $K^+ > 3.5$ mEq/l

olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/kg ile i.v bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir. Erişkin yaştaki hastalarda sürekli i.v. insülin infüzyon dozu 0.1 IU/kg/saat (veya 5-7 IU/saat) tir. İlk 2 saatte kan glukoz konsantrasyonunda 50 mg/dl (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi değilse insülin infüzyon dozu iki katına çıkarılmalıdır. Glisemi 250 mg/dl nin altına indiğinde intravenöz insülin dozu 0.05-0.10 IU /kg/ssat (veya 2-4 IU/saat)e indirilir. Ve %5-10 dekstroze infüzyonuna başlanır. Hastanın asidoz durumu düzelene kadar kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroze ve insülin dozları ayarlanarak infüzyona devam edilmelidir (5).

Hasta idrar çıkarmaya başladığında infüzyona K^+ eklenmelidir. Genellikle önce 20-30 mEq/l potasyum verilir. DKA da ortaya çıkan PO_4 açığını karşılamak için verilecek potasyumun 2/3'ünü KCl, 1/3'ünü K_2PO_4 formunda vermek önerilirse ülkemizde K_2PO_4 bulunmadığı için sadece KCl kullanılmaktadır. Serum potasyum düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gereken vakalarda EKG monitorizasyonu ile intraselüler potasyum izlenmelidir. Serum K^+ normal ise 20-30mEq/l, düşük ise 40 mEq/l KCl replasmanı sağlanmalı, K^+ yüksek ise repalsmana ara verilmelidir (5).

Kan glukoz düzeyi 250 mg/dl ye indiğinde glukoz infüzyonu yapılması gerekir. Glukoz 5-10 g/saat dozunda NaCl sıvısına eklenebilir veya ayrı damar yolundan %5-10 dekstroze 100 ml/saat verilebilir.

DKA tedavisinde HCO_3 verilmesi halen tartışma konusudur. Genel olarak pH >7.30 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO_3 desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. pH < 6.9 ise $NaHCO_3$ 100 mmol, 400 ml su içinde ve 200 ml/saat hızında verilir. pH 6.9-7.0 ise $NaHCO_3$ 50 mmol, 200 ml su içinde ve 200 ml/saat hızında verilir. 2 saatte bir pH ölçülür, pH >7.0 oluncaya dek $NaHCO_3$ infüzyonu tekrarlanır. pH >7.0 ise $NaHCO_3$ verilmez (5).

2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHD)

Ketonemi, ketonüri ve asidoz olmaksızın ağır hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyonla karakterize tablodur. Hastalar genelde orta yaşlı veya yaşlı kişilerdir. Yetişkin diyabetiklerdeki hiperglisemik acillerin yaklaşık %30'unu teşkil eder. Mortalitesi yüksektir. Bunun önemli bir nedeni hastaların yaşlı ve genel durumlarının bozuk olmasıdır (10). Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH<7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış Tip 2 diyabetli hastalardır. HHD mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir (5).

HHD, plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve osmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan ayrılır. Kan glukoz düzeyinin ve osmolaritesinin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir. HHD de hastalarda az da olsa insülin rezervinin olması lipolizi baskılamak için yeterlidir. Yaşlanma ve demans durumuna bağlı susama hissinin azalması, böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, DKA ya göre dehidratasyonun daha belirgin olmasına yol açar. Diyabetli olsun olmasın merkezi sinir sistem fonksiyonlarında akut veya subakut kötüleşme ve dehidratasyon görülen her yaşlı olguda HHD aranmalıdır. Kan basıncı düşüktür, ya da daha önceden hipertansiyonlu olduğu bilinen bir vakada normal rakamlara düşmüş olabilir (5).

HHD'yi Presipite Eden Faktörler (5)

1. Enfeksiyonlar
2. Myokard infarktüsü
3. Merkezi sinir sistem hastalıkları (serebrovasküler olay)
4. Gastrointestinal sorunlar
5. Böbrek yetmezliği
6. Endokrin sistem hastalıkları (hipertroidi, akromegali)
7. Karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar
8. Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

HHD'de semptomların başlangıcı sinsidir. Birkaç gün veya hafta sadece halsizlik çok su içme şikayetleri olabilir. Sıvı alımında azalma hikayesi belirgindir. Tanı çoğu kez spesifik olmayan semptomlardan dolayı geciktiğinden hiperglisemi giderek ağırlaşır. Seyrek olarak bulantı kusma ortaya çıkar. Ağır dehidratasyon ve hipotansiyon bulguları tabloya hakimdir. Fokal nörolojik bozukluklar ve kasılmalar ortaya çıkabilir. Dehidratasyon sonucu venöz tromboemboliler sıklıkla görülür (83-89).

HHD tanısı için, plazma glukoz düzeyi >600 mg/dl ve serum osmolaritesinin >320 mOsm/kg olması yeterlidir. HHD'de ortalama su kaybı 8-10 lt civarındadır. Serum sodyum düzeyi çoğu kez >140 mEq/l dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle olduğundan sodyum düzeyi daha düşük ölçülebilir (Psödohiponatremi). Serum potasyum düzeyi başlangıçta normal veya yüksek olsa da sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte tedavi sırasında azalır. Dehidratasyona bağlı olarak prerenal azotemi gözlemlenebilir. Orta derecede lökositoz görülebilir ve hematokrit de yükselmiştir (dehidratasyona bağlı). Ötroid hasta sendromu nedeniyle tiroid fonksiyonları azalmış olabilir. Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde ılımlı artış görülebilir. Kreatini fosfokinaz düzeyleri %25 olguda yüksektir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir (5).

HHD Tedavisi

HHD de tedavi prensipleri anahatları ile DKA daki gibidir. Vakaların yaşlarında göz önüne alınarak tedavi sırasında gerekiyorsa nazogastrik aspirasyon, idrar sondası ve lomber ponksiyona başvurulmalı, hava yolu desteği sağlanmalıdır. Tedavide en kritik unsur replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır. Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik sıvılar (%0.45 NaCl) tercih edilmeli, ilk saat 1000-1500 ml, 2-4.saatte 500-750 ml/saat verilmelidir. Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hastada böbrek yetmezliği varsa verilecek sıvı miktarı azaltılmalıdır. K⁺ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA daki kurallar geçerlidir. Glisemi 250-300 mg/dl ye düştüğünde verilen sıvıya %5 dextroz eklenmesi uygun olur. Tromboembolik komplikasyonları önlemek için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, düşük doz heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir. HHD de insülin tedavisi DKA daki gibi düzenlenir, regüler insülin i.v infüzyon olarak 0.10 IU/kg/saat hızında başlanır. Vakanın ağırlığına göre başlangıçta 0.15 IU/kg olarak i.v bolus insülinde verilebilir. Kan glukoz düzeyi 300 mg/dl ye ulaşıldığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve %5 dekstroza verilmeye başlanır (5).

3. Laktik Asidoz

Laktik asidoz (LA), kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder (5).

Laktik asidozda kan laktat düzeyi >5 mmol /l ve kan PH <7.30 dur. Laktik asidozun 2 tipi vardır.

Tip-A LA: Dokulara oksijen dağılımının yetersizliğinden kaynaklanır. Şok, kalp yetersizliği, ağır hipoksemi, anemi ve CO zehirlenmesinde görülür.

Tip-B LA: Laktat metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak diyabet, karaciğer hastalıkları, sepsis, malign hastalıklar, ilaç veya toksinlerin etkisiyle oluşur.

Biguanid kullanan diyabetiklerde laktik asidoz nadir görülen bir komplikasyondur. Biguanidlerin mitokondri membranına bağlanarak aerobik metabolizmayı baskıladığı, bu sebeple metabolizmanın anaerop yöne kayarak laktik asit üretimini tetiklediği ileri sürülmüştür. Bu grup ilaçlardan, metformine bağlı LA insidensi çok düşüktür ($<0.003/1000$ hasta yılı). Metformine bağlı LA vakalarının çoğu, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği

bulunan, ağır hipoksi ya da perfüzyon bozukluğu olan, 80 yaşın üzerindeki (aslında metformin kullanımının kontendike olduğu) hastalardır (5).

Laktik Asidoz Tedavisi

Akut gelişen LA'da prognoz altta yatan hastalığa bağlı olarak genelde kötüdür. Alkali tedavisinin yaraları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır Tip-B LA olan olgularda kan PH sın yükseltmek için masif dozlarda i.v sodyumbikarbonat kullanmak gerekebilir. Bu hastalarda ortaya çıkabilecek su ve sodyum yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Hemodiyaliz ayrıca, metformine bağlı LA'da ilacın uzaklaştırılmasını sağlar. Piruvat dehidrogenazı uyaran, dikloroasetat (Carbicarb) gibi alternatif ajanların tedavide kullanımları tartışmalıdır. En mantıklı yaklaşım LA'ya yatkın Tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır (5).

4. Hipoglisemi

Diyabetik hastalarda en sık görülen akut komplikasyondur. Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. İnsülin kullanan hastalarda tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipoglisemi belirtileri ve korunma yolları ve tedavisinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir.

Hipoglisemi tanısı için "Whipple triadı" kullanılır.

1. Kan glukozunun <50 mg/dl olması
2. Düşük glisemi ile uyumlu semptomların olması
3. Glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile semptomların gerilemesi

Ancak pek çok diyabetli hasta 50 mg/dl altına inmeyen kan glukozu düzeyinde semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hipeglisemik kalmış bireylerde görülür.

Akut Hipoglisemi semptomları, adrenerjik ve nöroglükopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

1. Adrenerjik bulgular: Otonom sinir sistemi ve adrenal medulla aktivasyonuna bağlı gelişir. Titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı görülür.
2. Nöroglükopenik bulgular: Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir. Sersemlik hissi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon görülür.

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi hasta kendi kendine tedavi edebilir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde

etkilemesidir. Ağır hipoglisemide ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur (5).

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Hipoglisemi tedavisinde hasta oral alabiliyorsa ve şuuru açıksa oral olarak 15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) verilir. Çiğneme, yutma fonksiyonu bozulmuş veya şuuru kapalı hastaya parenteral tedavi uygulanır. İntravenöz olarak 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz verilir. Özellikle Tip 1 diyabetlilerde ağır hipoglisemi durumunda 1 mg glukagon i.v, i.m veya cilt altı yapılabilir (5).

Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz)

Diyabetli hastalarda kardiovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler komplikasyonlar neden ile kaybedilir. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabet kardiovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut koroner sendrom nedeniyle yoğun bakıma yatırılan hastaların yarısında IGT veya yeni diyabet saptanmaktadır.

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) olarak adlandırılan klinik sendrom; persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, glomerul filtrasyon hızında (GFH) progresiv azalma ve kardiovasküler morbidite-mortalitede artışla karakterizedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önde gelen nedeni olan DN “sessiz epidemi” olarak adlandırılmaktadır. ABD’de yeni SDBY olgularının yaklaşık %40’ından DN sorumludur. Tip 1 ya da Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %20-30’unda nefropati ortaya çıkar. DM hastalarındaki SDBY sıklığı giderek artmaktadır.

Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu GFH artışıdır. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar. Bu dönemi mikroalbuminüri izler (>30 mg /gün ya da 20 mcg/dk). Başlangıçtan 10-15 yıl sonra, hipertansiyonunda eşlik ettiği, klinik albuminüri dönemine ulaşılır (>300 mg/gün ya da >200mcg/dk). Belirgin nefropati oluşuktan sonra, tedavisiz olgularda GFR her yıl yaklaşık 1-24 ml/dk azalır (ortanca değer:12 ml/dk/yıl). Eş zamanlı olarak kan basıncı ve albuminüri artar ve hastaların %40-50’sinde nefrotik sendrom gelişir. Tip 2 diyabet hastalarının bir kısmında, tanı konmadan uzun yıllar önce DM’nin başlamış

olması nedeniyle başlangıçta mikroalbuminüri ve belirgin nefropati saptanabilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetikler arasında progresyon hızı arasında fark yoktur. Tip 2 diyabetikler daha yaşlı olmaları ve koroner kalp hastalığı sıklığının artması dolayısıyla, SDBY dönemine ulaşmadan yaşamlarını kaybetmektedirler (31-35). Diyabetik nefropatin fizyopatolojik olarak 5 evresi vardır (36).

1. Glomerüler hiperfiltrasyon evresi: Tip 1 diyabetiklerde başlangıçta bile %20-40 oranında artmış bir GFR bulunabilir. Tanı konulduğu dönemde GFR >150 ml/dk ise nefropati riski yüksektir. Hiperglisemi kontrolü ile bu durum geriye döndürülebilir.
2. Sessiz evre (nornoalbuminüri evresi): 24 saatlik idrar örneklerinde albumin miktarı 30 mg'ın altındadır. Histopatolojik olarak bazal membran kalınlığında artış ve mezengiumda genişleme vardır.
3. Gizli diyabetik nefropati (mikroalbuminüri evresi): 24 saatlik idrarda albumin miktarı 30-299 mg dır. GFR normal veya yüksek olabilir. Albuminüri arttıkça GFR giderek düşer. Kan basıncının bu dönemde yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Nefropatinin ilerlemesinin durdurulabileceği ve hatta geriye döndürülebileceği başlangıç dönemidir.
4. Aşkar diyabetik nefropati evresi: 24 saatlik idrarda albuminüri miktarı 300 mg ve üzerindedir. GFR'nin azalmaya başladığı klinik nefropati evresidir. Böbreklerde klasik morfolojik lezyonlar vardır.
5. Son dönem böbrek hastalığı: GFR'nin 15 ml/dk altına düştüğü son dönem böbrek hastalığının olduğu evredir.

Diabetik nefropati GFR'ye göre de 5 evreye ayrılır (37).

1. Evre: GFR >90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: GFR 60-89 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: GFR 15-29 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: GFR <15 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Diyabetik nefropati patogenezinden hemodinamik faktörler, metabolik faktörler, oksidatif stres ve renal hipertrofi sorumlu tutulmaktadır. Böbrek hücreleri diyabetik nefropati sürecinde mekanik yüklenme, proteinüri, hiperglisemi, glikozillenmiş proteinler, sitokinler, hormonlar, kemokinler, adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks gibi birçok ekstraselüler sinyaller alırlar. Hipertansiyon Tip 1 diyabette mikroalbuminürinin ortaya çıkmasıyla belirirken, Tip 2 diyabetiklerin 1/3 ünde ilk tanı anında vardır. Tip 2 diyabetteki hipertansiyon diyabetik nefropatiye sekonder, esansiyel ya da renovasküler olabilir. Her iki diyabet tipindeki hipertansiyondada renin aktivitesi azalmış; plazma volümü, periferik damar direnci ve vasküler duyarlılık artmıştır. Diyabette nefropati kan basıncını yükseltirken, artan kan basıncıda nefropatiyi ağırlaştırır. Sistemik kan basıncı, otonöregülasyonun bozulması sonucunda, intraglomerüler basıncı artırmak koşuluyla böbreğe hasar verir. Hipertansiyon glomerüler distansiyona, ardından da kontraksiyona neden olur, ekstraselüler matriks genişler ve buna glomeruloskleroz eklenir. Geriye kalan sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon, intraglomerüler basınçta ve Angiotensin II'ye karşı duyarlılıkta artış olur. Diyabetik nefropatide, proteinüri nefropatinin en erken belirtisi olması bir yana, her iki diyabet türü için de kardiovasküler mortalite ve morbiditenin belirtecidir. Mikroalbuminüri saptandığı anda, tüm kardiovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi için agresif girişimler denenmelidir (LDL kolesterolün düşürülmesi, antihipertansif kullanımı, sigaranın bırakılması, egzersiz). Proteinüri tek başına, diyabetiklerde ve non diyabetiklerde böbrek hasarını artırır. Tip 1 diyabetiklerin en kötü prognaza sahip olanları nefrotik sendromlulardır. Tip 1 diyabetin erken dönemlerinde mikroalbuminüriye rastlamak pek olağan değildir. Bu nedenle 5 yılını doldurmuş tip 1 diyabetiklerde mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetin başlama tarihini kestirmek güç olduğundan, mikroalbuminüri testi ilk tanı anında yapılmalıdır (31-35). Amerikan Diyabet Cemiyetinin önerisine göre mikroalbuminüri tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (6).

Normoalbuminüri: 24 saatlik idrarda atılan albumin miktarı 30 mg'dan azdır. Gecelik albumin atılım hızı 20mcg/dk dan düşüktür. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı erkeklerde 2,5 mg/mmol den, kadınlarda 3,5 mg/mmol den azdır.

Mikroalbuminüri: 24 saatlik idrarda atılan albumin miktarı 30-300 mg arasındadır. Gecelik albumin atılım hızı 20-200mcg/dk arasındadır. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı erkeklerde 2,5-25 mg/mmol, kadınlarda 3,5-25 mg/mmol arasındadır.

Makroalbuminüri: 24 saatlik idrarda atılan albumin miktarı 300 mg'dan fazladır. Gecelik albumin atılım hızı 200mcg/dk'dan fazladır. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı 25 mg/mmol den fazladır.

Diyabetik nefropatide hastalığın progresyonu ve tedavinin başarısını göstermesi açısından yıllık mikroalbuminüri taraması ve kreatinin klirensi yapılması önerilir. Antihipertansif tedavinin başarısını yansıtan en iyi ölçüt, albuminürideki azalmadır.

Diyabetik nefropatide birincil korunma, normoalbuminürik diyabetik hastalardaki korunma yöntemidir. Bu dönemde kan basıncı ve glisemi kontrol altına alınmalıdır. Normoalbuminürik ve hipertansif Tip 2 diyabet hastaları angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörlerden benzer oranlarda renoproteksiyon sağlar. Normotansif ve normoalbuminürik Tip 1 ve Tip 2 diyabette antihipertansif kullanımı mikroalbuminüri oluşmasını önler. Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışmasında (Diabetes control and complications trial: DCCT), Tip 1 diyabette sıkı glisemik kontrolün mikroalbuminüride %39 ve albuminüride %54 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yoğun metabolik kontrol mikroalbuminüri ve klinik albuminüri gelişmesini engeller (31-35).

Diyabetik nefropatide ikincil korunma, mikroalbuminürik hastalarda yapılan tedavidir. Tip 1 diyabetlilerde yapılan prospektif randomize bir çalışmada, kan basıncını ACEİ kullanarak düşürmenin diğer antihipertansif gruplarına göre, mikroalbuminürinin makroalbuminüriye gidişini geciktirdiğini ve makroalbuminürik olanlarda GFR'nin düşmesini yavaşlattığını göstermiştir (38-40).

Hipertansiyonu olan normoalbuminürik Tip 2 diyabetlerde ACEİ kullanımının, mikroalbuminüri gelişmesini engellediği gösterilmiştir(41). Ayrıca diyabetik hastalarda ACEİ'lerin majör kardiovasküler olayları (myokard enfarktüsü, stroke vb.) azalttığı gösterilmiştir, bu nedenle kardiovasküler hastalık riski olan diyabetiklerde ACEİ kullanımı önerilmektedir (42).

Angiotensin reseptör blokörleri (ARB) ninde diyabetik hastalarda mikroalbuminürinin makroalbuminüriye ilerlemesini ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (43,44). Bazı çalışmalar nefropatisi olan hastalarda ARB lerin ACEİ lerine göre kan potasyum düzeyini daha az miktarda artırdığını belirtmektedir (45,46).

Diüretikler, non dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörleri, ACEİ veya ARB'yi tolere edemeyen hastalarda ya da etkin kan basıncı kontrolü için ARB veya ACEİ ilaçları kullanan hastalara ek olarak kullanılabilir (47).

Hipertansiyonu ve herhangi bir düzeyde albuminürisi olan Tip 1 diyabetiklerde ACEİ nefropati gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (6).

Hipertansiyonu ve mikroalbuminürisi olan Tip 2 diyabetiklerde hem ACEİ hemde ARB'lerin, makroalbuminüriye gidişi geciktirdiği gösterilmiştir (6).

Hipertansiyonu, makroalbuminürisi ve renal yetmezliği olan (serum Cr > 1,5 mg/dl) Tip 2 diyabetiklerde ARB'lerin nefropatinin progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (6).

Diyabetik nefropatide, klinik nefropatisi olanlarda çok sıkı protein kısıtlanması önerilmez. 0.8 g/kg olacak şekilde diyetle protein verilmelidir (6).

Diyabetik nefropati riskini ve progresyonunu azaltmak için temel amaç optimal kan basıncı ve kan glukoza değerlerinin sağlanmasıdır (6).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR) Diabetes mellitusun gözde oluşturduğu önemli ve sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. Diyabetik popülasyonun %25'inde DR bulunmaktadır. Hemen tüm diyabet hastalarının hayatlarının herhangi bir dönemlerinde DR geliştirdikleri bilinmektedir. Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde körlük nedenlerinin en başında gelmekte olan DR önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde olan tüm gelişmelere rağmen DR'nin oluşumu önlenememektedir.

Ülkemizde DR ile ilgili en önemli çalışma Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) retina biriminin 2001-2002 yılları arasında gerçekleştirdiği olgu-kontrol çalışmasıdır. Ülkemizde DR'ye ait epidemiyolojik veriler henüz yetersiz olduğu için batılı kaynaklar esas alınmaktadır. Bunlardan en önemlileri Wisconsin Grubu (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy-WESDR) ve Framingham Grubu gibi ABD'de yapılmış ve yayınlanmış çalışmalardır. Bununla birlikte tüm grupların sonuçlarına bakıldığında, DR görülme sıklığı, öncelikle diyabetin insüline bağımlı olup olmadığına göre farklılık göstermektedir. WESDR grubu diyabet tanısı daha önce konmuş olanlarda insülin bağımlılığının belirlenmesinin zor olabileceğini göz önüne alarak, hastaları DM tanısı aldığı yaşa göre ikiye ayırmıştır.

Grup 1 (genç başlangıçlı grup): 30 yaş altında tanı konmuş, IDDM olan hastalar.

Grup 2 (erişkin başlangıçlı grup): 30 yaş ve üstünde tanı konmuş, IDDM ve NIDDM olan hastalar.

WESDR grubuna göre; 30 yaş altı tanılı IDDM olan hastalarda DR prevalansı, diyabet süresi iki yıldan daha az olanlarda %2, 5 yıldan daha az olanlarda %17, 15 yıl ve daha fazla olanlarda %97,5'dir. Çok uzun yılları kapsayan çok yoğun çalışmalar yapılmış olmasına rağmen DR etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Temelde retina vasküler yatağındaki değişikliklerin eşlik ettiği DR'nin diyabetin mikrovasküler lokal bir komplikasyonu olduğu kabul edilmektedir. DR'nin gelişimindeki en önemli parametrenin kontrolsüz geçen diyabet süresi olduğu bilinmektedir. DR bulgularının kan-retina bariyerindeki bozulma ile başladığı, retinal homeostazisin bozulması ve bunu izleyen nöral hücre apoptozisi ile aktive inhibe olan retina hücrelerinin sitokin profilindeki değişimlerin

DR'deki patolojiden sorumlu olduğu bildirilmektedir. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik ve biokimyasal mekanizmalar; nonenzimatik glikolizasyon, oksidatif stres, orbitol yolu ve nörovasküler mekanizmalardır. DR gelişiminde hipertansiyon orta bir risk faktörüdür. Tip 1 diyabet için HLA DR-4'ün varlığı ve HLA DR-3'ün yokluğu DR riskini 5.4 kez artırır (48-53).

Diyabetik retinopati 20 yıl kadar süren IDDM olgularının hemen hepsinde, NIDDM olgularının ise %60'dan fazlasında görülür. IDDM de hastalığın ilk 5 yılında retinopati nadirdir. Fakat 10 yılı geçtikten sonra hastaların %60'ında retinopati saptanmaktadır. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) 20 yıl hastalık süresinden sonra IDDM olgularının %40-50'sinde gözlenmektedir. 40 yılın sonuna kadar da PDR kümülatif insidensi %60'ı bulmaktadır. Çok genç yaşta başlayan IDDM de puberte sonuna kadar önemli göz hasarı gözlenmez. Retinopati NIDDM olgularının %20'sinde, hasta yeni diyabet tanısı aldığı anda mevcuttur. Hastalık süresince retinopati gözlenen bütün olguların toplam oranı ise IDDM de olduğundan daha düşüktür (%60-80). Olguların ancak %10-20'sinde PDR gelişir (54).

Retina, vücut damarlarının herhangi bir girişim yapılmadan incelenen tek bölgesidir. Diyabetik retinopati özel bir diyabetik mikroanjiopatidir ve iki ana grubu vardır. Nonproliferatif (background) basit ve proliferatif retinopati. Diyabetik retinopatinin en erken anatomik bozuklukları kapillerin intramural perisitlerin kaybı, aselüler (non-perfüze) kapillerlerin gelişmesi, kapiller mikroanevrizma oluşması ve kapiller duvarından hiperselüler sakküler oluşumların formasyonudur. Bu değişikliklerin sırasında görüş birliği yoksa da DR kapillerlerden başlayan bir hastalıktır. Retinopati özellikle süperior ve inferior temporal kan damarları arasındaki retinal kapilleri etkiler. Koriokapillerler hiçbir zaman olaya dahil olmazlar.

Çoğu araştırmacıya göre retinal kapillerin intramural perisitlerin dejenerasyon ve kaybı en erken değişikliktir (55,56). Perisitler muhtemelen bölgesel kan akımını regüle ederler. Bunların kayıplarına bağlı kapiller duvar zayıflayabilir. Endotel hücreler kaybolabilir ve kan akımı bozulabilir.

Mikroanevrizmalar, mural hücre kaybı ve retinal kapiller duvarların kalınlaşmasından sonra görülür. Sadece Diabetes mellitusda değil arteriyel hipertansiyon gibi diğer sistemik hastalıklarda da olabilir. DM'de görülen mikroanevrizmalar daha çok kapiller ağın venöz bölümünde bulunurlar. Mikroanevrizma için mekanizmalar vazoproliferasyon, kapiller duvar zayıflığı (muhtemelen perisit kaybına bağlı), yakındaki retina bölgelerinin bozuklukları ve artmış intraluminal basınçtır. Oftalmoskopi ile tolu iğne başı şeklinde yuvarlak kırmızı göründüklerinden küçük hemorajilerle karıştırılabilirler. Farkları değişmeyen görünüşleri,

kan damarlarından uzak yerleşimleri ve keskin sınırlarıdır. Mikroanevrizmalar hiyalinize olup, beyaz noktalar şeklinde de görülebilirler (55).

Daha sonra kapiller oklüzyon gelişir. Bunun sebebi kapiller tonüs kaybı, mikrotrombüsler, trombosit agregasyonu, çevreleyen retinanın ödemi, azalmış kapiller perfüzyon basıncı ve endotelyal proliferasyon olabilir. Bu durumda birçok mikroanevrizma, hemoraji ve eksuda ile retinal ödem görülebilir. Floresan anjiyografi, küçük ve büyük kapiller non perfüzyon alanlarını gösterebilir. Arteriovenöz şantlarda meydana gelebilir.

DR'de görülen göz dibi belirtilerinden biride hemorajilerdir. Retinada hemorajiler fuziform, yuvarlak veya geniş bir alanı ilgilendirebilir. Hemorajiler, intraretinal veya periretinal olabilir ve kapillerin rüptürüne bağlıdır. Küçük yuvarlak hemorajiler retinanın iç nükleer tabakasında lokalizedir. Alev şeklinde hemorajiler retinanın sinir kılıfı tabakasında lokalizedir.

DR'de ayrıca sert eksudalar, sert sarı eksudalar ve yumuşak eksudalar görülür. Sert eksudalar sık görülür ve hasara uğramış kapillerin protein ve lipid sızması sonucu oluşurlar. Diyabete özel eksudalar, kronik retinal ödemden oluşan sarı ve sert balmumu görünümünde (hard, waxy) eksudalardır. Yumuşak (soft) beyaz ve atılmış pamuk tarzındaki (cotton-wool) eksudalar ise eksuda değil, akut vasküler yetersizlik ve terminal arteriollerin oklüzyonuna bağlı gelişen anoksi sonucu oluşan mikroinfarktüslerdir. Perfüze edilemeyen bu bölge genişlemiş kapillerlerle çevrilmiştir. Bu tarz eksudaların artması kötü bir prognoz ifade eder ve retinopatinin hızla ilerlediğini gösterir (55,57).

Diyabetik retinopatide vizüel semptomlar maküler ödem ve proliferatif retinopati gibi ileri evrelere ulaşılmadıkça görülmez. Makula ödemi en iyi floresan anjiyografi ile tespit edilebilir ve görme keskinliğinde azalma ile karakterizedir. Makülopati oluşumunda hipoksi önemli rol oynar.

Proliferatif retinopatinin en önemli özelliği yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ve nedbeleşmedir (55-65).

Yeni damar ağı retinada, retina ile korpus vitreum arasında veya korpus vitreumun içinde olur. Ön ve yüzeysel proliferatif damarlanma şeklinde başlar, daha sonra korpus vitreum içi proliferasyon şeklinde gelişir. Yeni damarlar en sık arter-ven çaprazlaşma bölgelerindeki bir retinal venden ve optik diskin kendisinden orijin alırlar (55,63). Süperior temporal ven ensık görülen retinal lokalizasyondur. Yeni damar teşekkülünün sebebi kapiller veya arteriolar tıkanmaya bağlı hipoksi olabilir. Nedbeleşme olayına retinitis proliferans denir. Konnektif doku proliferasyonuna bağlı intervasküler opasifikasyon artar.

Yeni damarlar vitröz kaviteye uzanırlarsa, vitröz hemorajiye, fibröz doku oluşumuna ve sekonder retinal dekolmana yol açabilir. Vitröz kontraksiyon olursa, fibrovasküler doku yırtılır ve kan damarlarını rüptüre uğratarak, vitröz hemorajiye yol açabilir. Kontrakte olan vitreumun, fibrovasküler dokuyu traksiyonu sonucu retina dekolmanı gelişebilir. Diyabette, korpus vitreuma hemoraji, retina dekolmanı ve maküla dejeneresansı başlıca körlük sebebidir (56,63).

Diyabetik retinopatide ödemli retinanın ışığı dağıtmasına bağlı göz kamaşması sık bir şikayettir. Çoğu zaman non perfüze alanlara rağmen hasta asemptomatiktir. Eğer makulanın kanlanması azalırsa veya sert eksudalar makulaya zarar verirse görme keskinliği azalır. Proliferatif retinopatide de hasta asemptomatik olabilir. Aksiyel vitröz transperensi kaybolursa, total görme kaybı olabilir ve nedbe dokusunun oluşması ile kalıcı bulanıklık gelişebilir.

Diyabetin en önemli oküler komplikasyonu retinopati olsa da diyabette başka oküler komplikasyonlarda vardır. Optik sinir atrofisi, lipemia retinalis, konjonktivit, blefarit, keratopati, rubeosis iridis, glokom, tortüöz konjonktiva damarları, fotopsi ve diplopi ile snowflake (sugar) katarakt bunlardan bazılarıdır.

Diyabetli hastada yılda bir, bazı durumlarda 6 ayda bir oftalmolojik muayene gerekebilir. Rutin kontrol dışında, iki günden uzun süren bulanık görme, tek veya her iki gözde ani görme kaybı, kara noktalar, görme alanında ışık çakması gibi durumlar da oftalmolojik muayeneyi gerektirir.

Diyabetik retinopati gibi dejeneratif komplikasyonlar diyabet yaşı, kötü kontrol, hastanın yaşı, cinsiyeti gibi faktörlerce etkilenir. DR'de söz konusu olan diğer faktörler vücut kitle indeksi, kan basıncı, proteinüri ve alkol alımı gibi bazı durumlardır. Komplikasyonların oluşumunda karbonhidratlar, yağlar, kontinsüliner sistem hormonları ve otoimmünite rol oynar. Protein (bazal membran) glikolizasyonunda öne sürülen bir diğer patogenez mekanizmasıdır.

Glukoz, polyol yolu ile aldoz redüktaz enziminin katalizörlüğüyle sorbitole çevrilir. Aldoz redüktazın glukoz için düşük substrat affinitesi vardır. Dolayısıyla normoglisemi sırasında bu yol inaktiftir. Fakat hiperglisemi sırasında, glukoz penetrasyonu için insüline ihtiyaç duymayan hücrelerde (retina, beyin, vasküler hücreler) eğer aldoz redüktaz enzimi varsa önemli olabilir. Ne sorbitol nede bazı hücrelerde kısmen dönüştüğü fruktoz, hücre membranını kolayca geçemezler ve bu maddeler hücre içerisinde hücreye zarar verebilecek konsantrasyonlarda toplanabilir. Veya yüksek konsantrasyonda olmasa bile aşırı üretimleriyle sekonder metabolik bozukluklara yol açabilirler. Bu hipoteze göre vazomotor fonksiyonu olan

kapiller perisitler, sorbitol birikmesi sonucu hasara uğrarlar ve buda otoregölasyon bozukluğu ve artmış kan akımına neden olur (56).

Diyabetik retinopati patogeneğinde rol oynayan birçok faktör vardır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biride Chen MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (66). Bu çalışmada, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerde retinopati için en önemli risk faktörü, diyabet süresi olarak bulunmuştur. Cinsiyet, yaş, ikamet alanı, gelir düzeyi, eğitim seviyesi, aile hikayesi ve hastalık kontrolü, fiziksel aktivite ve egzersiz, sigara, felç anamnezi, hipertansiyon, proteinüri, iskemik kalp hastalığı ayak damar hastalığı retinopati ile ciddi şekilde alakalı olmadığı tespit edilmiştir. Sürenin dışında yaş, tedavi şekli, yüksek serum kreatinin ve kolesterol değerleri de retinopatiyi etkileyebiliyordu. İnsülin ile tedavi edilen hastaların sadece diyetle tedavi edilenlere göre retinopati gelişme şansı daha yüksekti ve proliferatif retinopatide bunlarda daha fazla görülüyordu.

Hamman ve arkadaşlarının (67) retinopati için risk faktörleri genetik, uzun hikaye ve süre, erken başlama, artmış HbA1c ve sistolik kan basıncıydı. Ballard ve arkadaşları (68) ise Rochester sakinlerinde diyabetik retinopatinin daha çok insüline bağımlı olmayan hastalarda olduğunu tespit etti. Onlar için risk faktörleri süre, belirgin obezite, yüksek açlık kan şekeri, erken yaşta diyabet başlaması ve insülin tedavisiydi. Malone ve arkadaşları (69) proliferatif retinopati geliştirme şansının genç, kadın, insülin kullanan ve HLA DR3 ve HLA DR4 müspetliği olan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine bazı araştırmacılar Klein R (70) da dahil hiperglisemide uzun süren diyabette ve baştan ciddi başlayan retinopatide 4 yıl içerisinde proliferatif retinopatiye dönme şansını daha yüksek bulmuşlardır.

Diyabetik retinopatide bugüne kadar yapılan en önemli çalışmalardan biride Klein R, Klein Be ve Moss SE'nin (70) 1984 yılında Wisconsinde gerçekleştirdiği epidemiyolojik çalışmalardır. Bu çalışmada genç yaşta başlayan ve insülin kullanan hastalarda şu sonuçlar elde edilmiştir. 5 yıldan az diyabeti olanlarda retinopati prevalansı %17 iken, 15 yıldan fazla olanlarda bu oran %97,5 idi. 10 yıldan kısa diyabeti olanlarda DR prevalansı %1,2 iken, 35 yıl veya daha uzun diyabeti olanlarda ise proliferatif retinopati prevalansı %67 idi. 35 yıldan sonra prevalans düşmekteydi. Uzun süre, yüksek HbA1c seviyeleri ve genç yaşta muayene edilme, 10 yıldan kısa süren hastalıkta retinopatiyle anlamlı korelasyon göstermekteydi. 10 yıldan fazla diyabeti olanlarda ise, uzun süre yüksek diastolik kan basıncı, proteinüri mevcudiyeti, yüksek HbA1c ve erkek cinsiyeti retinopatiyle anlamlı olarak bağlantılı bulunmuş. Büyük bir vaka sayısını kapsadığından bu çalışma oldukça önemlidir. Yine aynı ekip, aynı yerde 30 yaşından sonra diyabet tanısı konulan ve başlayan hastalarda da retinopati ve ilgili faktörleri araştırmıştır. Bunlardan 5 yıldan az diyabeti olanlarda diyabetik retinopati

%28,8 oranında görülmekteydi. 15 yıl ve daha fazla diyabeti olanlarda ise bu oran %77,8 idi. 5 yıldan kısa hastalığı olanlarda proliferatif retinopati %2 iken, 15 yıl ve daha uzun süre diyabeti olanlarda proliferatif retinopati oranı %15,5 idi. İnsülin kullanmayanların %61'inde ve insülin kullananların %30'unda diyabetik retinopati yoktu. Artan süre ile retinopatinin arttığı bulundu. 5 yıldan kısa süreli diyabeti olanlarda HBA1C, sistolik kan basıncı proteinüri mevcudiyeti, diyabet tedavi rejimi arasında anlamlı ilişki bulundu. 5-15 yıl veya daha uzun süre diyabeti olanlarda ise retinopatiyle, genç yaşta tanı konması, yüksek HBA1C, proteinüri olması ve tedavi şekliyle ilişki kuruldu. En önemli faktör diyabet süresiydi. Proliferratif hastalık ileri yaşta görülen diyabette sayıca daha fazla olsa da oransal hesaplandığında genç yaştaki hastalarda daha fazla bulunmuştur. Hastalık süresinden bağımsız olarak 10 yaşından küçük çocuklarda retinopati nadirdir (71-74). Puberteden sonra yaştan koruyucu etkisi kaybolmaktadır. Nedeni bilinmemekte, endokrinolojik değişiklikler suçlanmaktadır.

Diyabetik retinopati multifaktöriyel patogenezi ile en önemli körlük sebeplerindendir. Genel popülasyona göre diyabette körlük 20 kat daha fazladır. Erken teşhis ile önküler komplikasyonlar tedavi edilebilir.

Diyabetin glisemik kontrolü önemlidir, çünkü iyi kontrol edilirse en azından ilk yıllarda retinopati başlaması gecikebilir (58,63,65).

Tip 2 diyabette tanı konmadan geçen süre tam olarak bilinemediği için, tip2 diyabette hastalara tanı konar konmaz göz muayenesi yapılmalıdır (75). Diyabetik retinopati, hipergliseminin gelişmesinden en az 5 yıl sonra oluştuğu için, Tip 1 diyabette tanı konduktan 5 yıl sonra göz muayenesi yapılmalıdır (73).

Diyabetin süresine ek olarak, hiperglisemi, nefropatinin ve hipertansiyonun olması retinopati riskini artırır (76-78).

Randomize prospektiv çalışmalar yoğun diyabet tedavisi ile sağlanan normoglisemi, diyabetik retinopatinin başlangıcını ve var olan retinopatinin gelişimini azaltır ve geciktirir (80, 81).

Düşük kan basıncının diyabetik retinopatinin progresyonunu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (82).

Diyabetik retinopatinin esas tedavisi laser fotokoagülasyondur. Fotokogülasyon yeni damar gelişmesini önler, vitreuma kanamayı engeller ve fibröz dokunun proliferasyonunu durdurur. Background retinopatide, proliferatif retinopatiye gidişli geciktirebilir. Yeni damar teşekkülü başlamışsa daima etkindir. DR patogenezinde, retina hipoksisi önemli yer tutmaktadır. Retinanın bazı bölgelerinin fotokoagülasyonu nispi olarak retinanın oksijen

ihtiyacını azaltmakta, kapiller vazodilatasyon ve anevrizma doğuran hipoksinin şiddeti azalarak kısır döngü kısmen ortadan kaldırılmaktadır.

Laser fotokoagülasyon maküler ödem, ciddi nonproliferatif DR ve proliferatif DR de endikedir (6).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati sinir sisteminin belli bölgelerini etkileyen heterojen bir sendromdur. Diyabetin en sık rastlanan kronik ve sorunlu komplikasyonudur. Bozulmuş glikoz toleransı ile beraberde görülebilir. Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Non travmatik amputasyonların %50-70'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etyolojisindeki en önmeli nedendir. Her tip ve etyolojide eşit sıklıkta ve erken yıllarda saptanabilir, sessiz seyredebilir. Diyabetik nöropatiler subklinik, yaygın veya fokal olabilirler. Distal polinöropatiler ve otonom nöropatiler genelde ilerleyici, fokal nöropatiler ise geri dönüşlüdür. Diyabetik nöropatide akson kaybı söz konusudur. Uzun aksonlarda erken tutuluş gözlenir. En sık rastlanan nöropati tipi hem geniş miyelinli, hem de küçük miyelinli C liflerini etkileyen distal simetrik polinöropatidir. Klasik olarak “eldiven-çorap tarzı” yayılımdan bahsedilir. Semptomlar genellikle ayaklarda başlayıp ellere doğru yayılabilir. Geniş lifler motor güç, pozisyon, vibrasyon hissini kontrol eder ve klinikte halsizlik, derinden gelen ağrı, hissizlik ve karıncalanma, kas atrofisi ile kendini belli eder. Tanı vibrasyon hissi, derin tendon refleksleri ve kantitatif sensoryal testlerde kayıp, elektrofizyolojik anormallikler ve sural biyopside lif kaybı ile kendini gösterir. Ancak esas mortalite ve morbiditeye yol açan küçük lif tutuluşudur. Bunların kaybında ağrı, ısı hissi kaybı ve otonom bozukluk oluşur. Bu tutuluş sessiz olur ve elektrofizyoloji veya sural biyopsi ile anlaşılmaz. Küçük lif nöropatisinde tipik olarak hasta ayaklarda yanma tarifler. Önce ağrı ve hiperaljezi, sonra dokunma ve ağrı hissi kaybı gözlenir. Genellikle küçük lif tutuluşu daha erken olur(10).

A) Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati: En sık görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale “eldiven çorap” tarzı tutulum tipiktir. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır. Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem,

sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir (5).

2. Fokal nöropatiler: Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.

Kraniyal 3. sinir felci; tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve ptoz ile karakterizedir.

Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında tutulum gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.

Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur (5).

B) Otonom Nöropati

Kardiovasküler sistem etkilenmesi sonucu, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, egzersiz intoleransı, kardiak denervasyon sendromu, sıcak intoleransı, cilt kan akımı değişiklikleri görülebilir. Kardiak denervasyon sendromunda kardiovasküler refleksler etkilenir. Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, sıklıkla taşikardi görülür. Sessiz (ağrısız)miyokard enfartüsü ve ani ölüm görülebilir.

Gastrointestinal sistemin etkilenmesi sonucu, mide boşalması gecikir (gastroparezi), motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma gibi), alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir. Konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru oluşumu görülebilir.

Genitoüriner sistemin tutulumuna bağlı ise, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, mesane disfonksiyonu gözlenebilir.

Hipogliseminin farkına varamama ise hipoglisemiye kontregülatuar hormon yanıtının körelmesiyle oluşur.

Gustator terleme (santral hiperhidroz) ise özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve flushing durumudur. Otonom sudomotor disfonksiyon ve ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı, otonomik nöropatide görülen diğer durumlardır(5).

Diyabetik nöropatiden korunma için optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Ayak bakımı ihmal edilmemelidir. Nöropati tedavisinde semptomlara yönelik tedavi planlanmalıdır. Ağrılı nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır (5).

Diyabetik nöropatinin spesifik ağrı tedavisinde; trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, imipramin), antikonvulsif ilaçlar (gabapentin, karbamazepin, pregabalin), 5-hidroksitriptamin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri (duloksetin) ve substans-P inhibitörü (kapsaisin) kullanılabilir (5).

2.1.10. DİYABETİ ÖNLEME

Tip 1 Diyabeti Önleme

Bugün için kanıta dayalı tıp verilerine göre Tip1 diyabeti önleyecek etkin ve güvenilir bir yöntem mevcut değildir. Preklinik dönemde plasebo kontrollü, geniş ölçekli, çok merkezli ve prospektif olarak düzenlenmiş iki büyük çalışmanın sonuçları 2003 yılında açıklanmıştır. Amerika da parenteral ve oral insülin (DPT: Diabetes Prevention Trial) veya Avrupada nikotinamid (ENDIT: European Nicotinamide Diabetes intervention trial) ile yapılan Tip1 diyabeti önleme çalışmalarında başarı sağlanamamıştır. Etkin önleme programlarının bulunmaması prediyabetikleri belirlemeye yönelik aile ve toplum taramalarını etik açıdan tartışmalı kılmaktadır (5).

Tip 1 Diyabet Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip1 diayabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb. mevcut ise tanı amaçlı kan glukozu ölçümü yapılmalıdır (5).

Tip 2 Diabeti Önleme

Tip 2 diyabetin gelişmesinde çevresel faktörlerin rolü açıktır. Toplamların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanları daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. son çeyrek yüzyılda doymuş yağlardan zengin posadan fakir, kalorisi yüksek ve hızlı hazırlanan beslenme tarzının benimsenmesi diyabet prevelansında hızlı bir artışa yol açmıştır (5).

Yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır. 1997 yılında yayınlanan “Da Qing Diyabet ve IGT “ çalışması, Çinde yaşayan IGT’li kişilerde diyet ve egzersiz ile tip 2 diyabet riskinin yaklaşık %40 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (5).

Sonuçları 2001 de yayınlanan DPS (Diabetes Prevention study) çalışmasındada Finlandiyada IGT’li obez veya kilolu hastalarda programlı egzersiz ve kalori kısıtlaması ile Tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azalacağı gösterilmiştir (5).

ABD ve Kanada da yapılan ve sonuçları 2003’de yayınlanan, yine kilolu veya obez IFG ya da IGT’li bireyleri kapsayan, DPP (Diabetes Prevention Program) çalışmasında ise diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri ile %58, buna karşılık metformin ile %31 oranında azaldığı bildirilmiştir (5).

Prediyabet döneminde farmakolojik prevansiyonun önemi üzerindede durulmuştur. DPP'de metformin ile elde edilen deneyimlerden başka, akarboz da bu amaçla kullanılmıştır (5).

Avrupa ülkeleri ve Kanada'dan obez veya kilolu ve IGT'li bireyleri kapsayan STOP-NIDDM çalışmasında akarboz IGT'li kişilerde diyabet riskini %32 oranında azaltmış, ayrıca kardiovasküler olay riskini de düşürmüştür (5).

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda tioglitazon ile yapılan TRIPOD çalışmasında Tip 2 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır (5).

Ayrıca obeziteyi (XENDOS çalışması) ve kardiovasküler sorunları azaltmak (MICRO-HOPE) üzere planlanmış çalışmalarda IGT'li alt gruplarda sırası ile Orlistat ve Ramipril ile Tip 2 diyabet gelişen vakaların plasebodan anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (5).

Prediyabet döneminde Ramipril ve Rosiglitazonun kullanıldığı DREAM çalışmasında diyabet riskinin rosiglitazon ile %60 azaltılabileceği gösterilmiştir. Losartan ve nateglinidin kullanıldığı NAVIGATOR çalışması ise halen devam etmektedir. Bu gibi çalışmaların sayısı arttığında konuya daha fazla açıklık getirileceği umulmaktadır (5).

Sonuç olarak bugünkü bilgilerimiz ışığında, Tip 2 diyabeti önlemek amacıyla yaşam tarzı değişiklikleri ucuz, kolay ve toplumsal ölçekte uygulanabilecek bir yöntem olarak kabul görmektedir (5).

Yoğun yaşam tarzı girişimlerinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiovasküler hastalık risk faktörlerine ılımlı etkisi vardır. Ancak kardiovasküler hastalıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Farmakolojik yaklaşımlarla diyabeti geciktirmeye ya da önlemeye yönelik girişimlerin kardiovasküler hastalık ve risk faktörlerine etkisi daha da zayıftır (5).

Bugün için yaşam tarzı değişimi (yaklaşık %5-10 kilo kaybı ve günde 30 dakika süreli orta şiddette fiziksel aktivite) IFG/IGT'de tercih edilecek tedavi yaklaşımıdır. Farmakolojik ajanlar içinde yalnızca metformin bu aşamada kullanılabilecek bir seçenektir (5).

Tip 2 diyabet taraması kimlere yapılmalıdır?

Obez ya da kilolu ($BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen açlık kan glukozu ile diyabet taraması yapılmalıdır (5).

Ayrıca $BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir (5).

- Birinci derece yakınında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevelansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran ya da daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı >140/90 mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesteol < 35 mg/dl veya trigliserid > 250 mg/dl)
- Daha önce IGT veya IFT saptanan bireyler
- Polikistik Over Sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akntozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Ayrıca tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

2.1.11. DİABETES MELLİTUS TAKİP VE TEDAVİSİ

Etkili diyabet tedavisindeki en önemli nokta, iyi bir glisemi kontrolünün sürdürülmesidir. Gittikçe artan kanıtlarda, uzun süreli glisemi kontrolü ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenebileceği veya geciktirilebileceği gösterilmektedir. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT) ile İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarındaki glisemi kontrolündeki iyileşmenin retinopati, nefropati ve nöropatinin başlamasını geciktirmesi ve ilerlemeyi yavaşlatmasındaki değeri kesin olarak ortaya konulmuştur. Glisemideki azalmanın faydaları, hem Tip 1 hemde Tip 2 diyabette görülmektedir (81).

Diabetes mellitus tedavisi sırasında amaçlar; diyabeti presipite eden veya ağırlaştıran durumların ortadan kaldırılması, hiperglisemi ve diğer metabolik bozuklukların düzeltilmesi, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi, normal kan basıncına ulaşılması ve prokoagülan duruma dikkat edilmesi, hastanın olabildiğince normal yaşam tarzının devam ettirilmesi ve hasta eğitimi olmalıdır.

Diyabette Tedavi Basamakları

1. Hasta eğitimi
2. Nonfarmakolojik tedaviler

- tıbbi beslenme tedavisi (TBT)
- fiziksel aktivitenin düzenlenmesi
- 3. Farmakolojik ajanlar
 - oral antidiyabetikler
 - insülin
- 4. Diğerleri
 - pankreas ve adacık hücre transplantasyonu

Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi

Amerikan Diyetisyenler birliği ve ADA, Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, getasyonel diyabet olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene sevk edilmesini ve tıbbi beslenme tedavisi (TBT) için 2-3 vizitte toplam 2,5-3 saat ayrılması gerektiğini önermektedir (5).

Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde TBT'nin amaçları

1. Metabolik kontrolü sağlamak; kan glukoz düzeylerinin normal veya normale yakın seviyelerde tutulması, kardiovasküler hastalık riskini azaltacak lipid profilini sağlamak, kan basıncının normal veya normale yakın seviyede kalmasını sağlamak ve korumak
2. Besin ögesi alımını yaşam tarzını modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişme oranını azaltmak veya önlemek
3. Bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini ve değişme istekliliğini dikkate alarak beslenme gereksinimini belirlemek
4. Besin seçiminde bilimsel kanıtlarla desteklenmiş sınırlamaları yaparken yemek yemenin zevkini sağlamak
5. Tip 1 diyabetli gençler, Tip 2 diyabetli gençler, diyabetli gebe ve emziren kadınlar ve yetişkinler için yaşamın değişik dönemlerinde gerekli besin gereksinimlerini karşılamak
6. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda, akut hastalıklarda, diyabet tedavisi, hipogliseminin tedavisi ve önlenmesi, egzersiz konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamak.

Beslenme eğitimi prediyabetli veya diyabetli kişinin bireysel gereksinimlerine, gerekli değişiklikleri yapabilirlik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır.

TBT, HbA1c düzeylerinde, Tip1 diyabetlilerde yaklaşık %1, Tip 2 diyabetlilerde %1-2, LDL kolesterol değerlerinde 15-25 mg/dl azalma sağlar.

Kanıtı Dayalı TBT Önerileri

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA diyabetliler için kanıtı dayalı TBT önerilerini ilk kez 2002 yılında yayınlamıştır. 2007 yılında yayınlanan son öneriler aşağıda özetlenmiştir.

A) Enerji dengesi, kilo fazlalığı ve obezite için öneriler

- Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde ılımlı ağırlık kaybı insülin direncini iyileştirir. Bu nedenle diyabet riski olan kilolu ve obez bireylere ağırlık kaybı önerilir.
- Kilolu ve obez bireylerin tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130 gr altında tutan düşük karbonhidrat içeren diyetler önerilmez. Çünkü, düşük karbonhidratlı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar ancak kardiovasküler hastalık risk profili üzerindeki etkileri belirsizdir.
- Fiziksel aktivite ve davranış değişikliği ağırlık kaybı programlarının önemli bileşenleridir. Kilo kontrolünün sağlanmasına da yardımcıdırlar.

B) Diyabetin önlenmesi için öneriler

- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylerde, %7 ağırlık kaybı sağlayacak, haftada 150 dakika düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yağ ve enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerini sağlamayı hedefleyen yapılandırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltılabilir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireyler, her 1000 kcal için 14 gram diyet lifi tüketimi sağlanmalı ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir.
- Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur.

C) Diyabet tedavisi için öneriler

- Diyabet tedavisinde, günlük karbonhidrat alımı 130 gramın altında tutan düşük karbonhidratlı diyetler önerilmez.
- Sadece total karbonhidrat alımı dikkate alındığında glisemik indeks ve glisemik yükün kullanılması ılımlı ek fayda sağlayabilir.
- Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diyabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan daha fazla miktarlarda posa tüketimini önermek gerekmez.
- Doymuş yağ alımı toplam kalorinin %7'sinden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Trans yağ alımı çok azaltılmalıdır. Günlük kolesterol alımı 200 mg'ın altında olmalıdır.

- Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin proteinlerden karşılanması önerilmektedir, renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.
- Tip 2 diyabetli bireylerde protein sindirimi kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle proteinler akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavilerinde kullanılmamalıdır.

D) Tip1 diyabetlilerde beslenme

- Tip 1 diyabette insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına integre edilmelidir.
- İnjektasyon veya insülin pompası ile hızlı etkili insülin kullanan bireyler öğün ve ara öğünde yapacağı insülin dozunu öğün ve ara öğünün karbonhidrat içeriğine göre ayarlamalıdır.
- Karışım insülin kullanan bireylerin günler arasında karbonhidrat alımı zaman ve miktar yönünden uyumlu olmalıdır.

E) Tip 2 diyabette beslenme

- Tip2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve kan basıncı değerlerinde iyileşme sağlanması için yaşam tarzlarında enerji, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını ve fiziksel aktivitelerini artırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir.
- Plazma glukoz monitorizasyonu, yiyeceklerde ve öğünlerde yapılan ayarlamaların hedef kan glukoz düzeylerini sağlamada yeterli olup olmadığını veya ilaç tedavisinin TBT ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu belirlemede kullanılabilir.

F) Diyabet komplikasyonlarının tedavisi ve kontrolü için beslenme önerileri

- Diyabetik kronik böbrek hastalıklarının erken dönemlerinde 0.8-1.0 g/kg/gün miktarında protein alınması uygundur. Kronik böbrek hastalığının sonraki dönemlerinde 0.8 g/kg/gün miktarında protein alınması renal fonksiyonları iyileştirebilir.
- Kardiovasküler risk faktörlerine olumlu etkisi olan TBT'nin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da olumlu etkisi olabilir.
- Önemli bir hipoglisemiye neden olmamak koşulu ile HbA1c değerlerinin mümkün olduğunca normale yakın düzeylerde olması hedeflenmelidir.
- Diyabetli bireylerde sebze ve meyveler, tam taneli tahıllar ve kabuklu yemişlerden zengin diyet kardiovasküler hastalık riskini azaltabilir.

- Diyabet ve semptomatik kalp yetersizliği olan bireylerde sodyum alımının günlük 2000 mg'dan az olması semptomları azaltabilir.
- Normotansif ve hipertansif bireylerde meyve, sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinin zengin bir diyetle sodyum alımını azaltmak (<2300 mg/gün) kan basıncı değerlerini düşürür.
- Hipoglisemi anında 15-20 gram glukoz alımı tercih edilen tedavi olmakla birlikte glukoz, içeren herhangi bir karbonhidrat kaynağı da kullanılabilir.
- Akut hastalıklar esnasında insülin ve oral ilaçlara devam edilmesi gerekir. Akut hastalıklar esnasında, kan glukozu ve keton testlerini yapmak, yeterli miktarda sıvı içmek ve karbonhidrat tüketmek önemlidir (5)

Diyabette Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması kan glukoz ve lipid düzeyleri ile kan basıncı kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır. Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin egzersizin olası yan etkileri ve kontendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. Prediyabetli ve diyabetli (özellikle Tip 2) bireylerin kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam 150 dakika civarında ılımlı fiziksel aktivite (örneğin, tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir.

Egzersiz sırasında hastanın kalp hızını kendi kendine izlemesi ve maksimal kalp hızının (maksimal kalp hızı=220-yaş) %60-80 civarında ayarlanması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir. Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir.

Daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) tercih edilmelidir. Vücut aktivitesi ve ısısının artması insülinin etkisini artırır. Hastanın yanında kan glukoz düzeyini hızla yükseltebilecek karbonhidrat kaynakları bulunmadıkça, özellikle insülinin pik etkisinin olduğu zamanlarda egzersizden kaçınmak gerekir. Egzersiz kan glukoz düzeylerini 24 saate kadar düşürebilir. Kan glukozu 100 mg/dl'den düşük ise egzersizden önce 15 gram karbonhidrat almak gerekir. Kan glukozu 250 mg/dl'den yüksek ve keton (+) ise keton kayboluncaya kadar egzersiz yapılmamalıdır.

Kan glukoz düzeyinin ayarsız olması, duyu kaybına yol açan nöropati, kardiovasküler sistem hastalığı, proliferatif retinopati, hipoglisemiden habersizlik durumu (hypoglycemia unawareness) varsa egzersiz kontrendikedir (5).

Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) Tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılabilir. OAD’ler gebelerde kontendikedir. Başlıca insülin salgılatıcı (sekratogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve alfa-glukozidaz inhibitörleri olarak üç grup OAD vardır. Ayrıca yeni geliştirilen ve bir kısmı oral olarak kullanılabilen “insülinomimetik” ilaçlarda Tip 2 diyabet tedavisinde geniş kullanım amacı bulabilecektir (5).

I) İnsülin salgılatıcı ilaçlar

A) Sülfonilüreler (II.kuşak sülfonilüreler)

- Glipizid
- Gliklazid
- Glibenklamid
- Glimepirid

B) Glinid grubu ilaçlar (Meglitinidler: kısa etkili sekretogoglar)

- Repaglinid
- Netaglinid

II) İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

A) Biguanidler

- Metformin

B) Tiazolidinedionlar (glitazonlar)

- Rosiglitazon
- Pioglitazon

III) Alfa-glukozidaz inhibitörleri

- Akarboz
- Miglitol

IV) İnsülinomimetik ilaçlar

A) Amilin analogları (pramlintid)

B) İncretin bazlı ilaçlar

- Glukogon benzeri peptid -1 (GLP-1) reseptör agonistleri: Eksendin-4, Eksenatid
- İncretin artırıcı ajanlar: Sitagliptin, Vildagliptin

Sülfonilüre grubu ilaçlar en sık kullanılan oral antidiyabetik ilaç grubudur. Etkilerini, pankreas beta hücreleri üzerindeki ATP’ye bağımlı potasyum kanalları ile ilgili reseptörlere bağlanarak ve böylece hücrel depolarizasyona sebep olarak gösterirler. Etkinlik, doz,

metabolizma, etki süresi ve yan etkiler açısından farklılık gösteren birçok çeşidi olsada, maksimal dozlarda kullanıldıklarında benzer hipoglisemik etkiyi gösterirler (5).

İnsülin, salgılatıcı ilaçların yan etkileri: hipoglisemi, alerji, deri döküntüleri, hepatotoksisite, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi) olarak sayılabilir.

Tip 1 diyabette, sekonder Diabetes mellitusda (pankreas hastalıkları vd. nedenlerle), DKA/HHD de, gebelikte, ağır enfeksiyon, travma-cerrahi midahale, ağır hipoglisemiye yatkınlık, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde insülin salgılatıcı ilaçlar kontrendikedir (5).

İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlardan biguanidler karaciğer düzeyinde, glitazonlar ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler (5).

Biguanid grubu OAD olan metforminin yan etkileri arasında, gastrointestinal irritasyon, kramplar, diyare, ağızda metalik tad, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz sayılabilir. Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatini >1.4 mg/dl), hepatik fonksiyon bozukluğu, laktik asidoz öyküsü, kronik alkolizm, akut myokard enfarktüsü, ketonemi-ketonüri, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik damar hastalığı, majör cerrahi girişim, gebelik ve emzirme durumunda metformin kontrendikedir (5).

Diğer bir biguanid ilaç grubu olan glitazonların yan etkileri ise, ödem, anemi, konjestif kalp yetmezliği, sıvı teransiyonu, kilo artışı, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselmedir. ALT değeri normalden 2,5 kat daha yüksek olanlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, Tip 1 diyabeti olanlar, gebeler, adolesan ve çocuklarda glitazonlar kontrendikedir (5).

Alfa glukozidz inhibitörleri barsakta glukoz absorpsiyonunu geciktirirler. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Bu grupta olan ilaçlardan yalnızca akarboz ülkemizde bulunmaktadır. Şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, nadiren demir eksikliği anemisi gibi yan etkileri vardır. İnflamatuar barsak hastalığı, kronik ülser, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik, laktasyon ve 18 yaş altı diyabetlilerde kullanılması kontrendikedir (5).

Tip 2 Diyabet Tedavisine Yaklaşım

Son yıllarda Tip 2 diyabetli hastaların tedavisine yaklaşım büyük ölçüde değişmiştir. Yeni önerilere göre glisemik kontrol hedeflerin daha aşağı çekilmesi ve geleneksel basamaklı tedavinin yerine insülin ve kombinasyon tedavilerine daha erken başlanması benimsenmiştir (5).

I) Glisemik kontrol hedefleri

1. Genel olarak HbA1C $<6,5$ olması hedeflenmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örneğin riskli gebelikte) HbA1C hedefi 6 olarak belirlenebilir.
2. HbA1C $>6,5$ ise tedavide yeni düzenleme yapılması gereklidir.
3. HbA1C hedef değere ulaşana dek 3 ayda bir, bundan sonra ise 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
4. Normale yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu hedefler sürdürülmelidir.
5. Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi kan glukozu düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve açlık kan glukozu $70-120$ mg/dl olmalıdır.
6. Açlık ve öğün öncesi kan glukozu hedefleri sürdürülemezse veya hedeflere ulaşıldığı halde HbA1c $>6,5$ ise tokluk kan glukozu kontrolü gereklidir. Tokluk kan glukozu, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat) sonra ölçülmelidir. Tokluk kan glukozu hedefi <140 mg/dl olmalıdır.
7. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha yüksek tutulmalıdır.
8. Ayrıca multidisipliner yaklaşımlarla hasta eğitimi, kendi kendine bakım ve paylaşımının sağlanması amaçlanmalıdır (5).

II) Tedavi seçimi

Anti-hiperglisemik tedavi seçiminde ilacın glukoz düşürücü etkisinin yanı sıra ekstra glisemik etkileri, güvenlik, tolerabilite ve maliyet özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Tip 2 diyabet tedavisi üç basamakta yapılmalıdır.

1. Tip2 diyabet tanısı alan hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak (herhangi bir kontrendikasyon yoksa) metforminde başlanmalıdır. Ayrıca yaşam tarzı düzenlemeleri tedavinin her aşamasında uygulanmalıdır. Başlangıçta haftada 3 gün açlık kan glukozu ölçülmeli, daha sonra da seçilen ilaçların gerektirdiği şekilde evde kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Tedavi değişikliği yapıldığında, insüline başlandığında ve doz titrasyonu sırasında evde kan glukoz ölçümü sıklığı artırılmalıdır. Genellikle diyabete eşlik eden kardiovasküler sorunlar, hipertansiyon ve dislipidemiye olumlu etki için (en az 4 kg veya ağırlığının 5 'i) kilo kaybı sağlanması gereklidir.

Özellikle kilolu/obez hastalarda kilo kaybı sağlamaya yönelik beslenme ve fiziksel aktivite önerileri uygulanmalıdır. Ancak bu girişimler uzun dönemde yetersiz kalmaktadır.

İlk ilaç olarak metformin 2x500 mg başlanmalı ve 1-2 ay içinde etkili dozlara (2x1000 mg, maksimum 3000 mg) çıkılmalıdır.

2. Glisemik hedeflere ulaşılamazsa veya hedefler sürdürülemiyorsa kısa sürede yeni ilaçlar eklenmeli ve yeni tedavi rejimlerine geçilmelidir.

Yaşam tarzı değişimi ve maksimum tolere edilebilir dozda metformin ile 2-3 ay içinde glisemik hedeflere ulaşılamazsa veya HBA1C >%6.5 ise tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir.

HBA1C >%8.5 ise insülin başlanması (tercihen bazal insülin) en etkili yöntemdir. Hastanın durumuna göre tedaviye sülfonilüre veya glitazon eklenmesi diğer seçeneklerdir. Sülfonilüre ucuz ve etkinliği glitazona göre daha yüksektir, glitazon ile hipoglisemi riski daha düşüktür.

Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa glinid veya alfa glukozidaz inhibitörü ilaçlar kullanılabilir.

3. Glisemik hedeflere ulaşılamadığında zaman kaybetmeden insülin tedavisine başlanmalı, tedaviye üçüncü bir ilaç eklenmeli veya mevcut insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.

Bazal insülin kullanan bir hastada istenen hedeflere ulaşılamıyorsa yoğun insülin tedavisine geçilmelidir. Bu tedaviyle de istenen değerlere ulaşılamazsa yoğun insülin tedavisine metformin ve/veya glitazon grubu ilaç eklenebilir.

Metformin+sülfonilüre kullanan hastalarda hedeflere ulaşılamazsa, tedaviye glitazon veya bazal insülin eklenebilir. Üçlü ilaç kombinasyonuna rağmen hedeflere ulaşılamamışsa tedaviye yoğun insülin tedavisi eklenebilir.

Metformin +glitazon kullanan hastada tedavi hedeflerine ulaşılamazsa tedaviye sülfonilüre veya bazal insülin tedavisi eklenebilir. Üçlü ilaç kombinasyonuna rağmen hedeflere ulaşılamamışsa tedaviye yoğun insülin tedavisi eklenebilir.

Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında insülin salgılatıcı ilaçlar kesilmelidir. İnsülinle beraber glitazon kullanımı durumunda ödem ve konjestif kalp yetersizliği riski artabileceğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Tip2 diyabet tedavisinde başarıya ulaşılması için eşlik eden sorunlarda özellikle dislipidemi ve hipertansiyonun agresif biçimde tedavi edilmesi hedeflenmelidir. Bu şekilde hareket edilmesi mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmak içinde gereklidir (5).

Magnezyum

Magnezyum, insan hücrelerinde dördüncü en yüksek miktarda bulunan mineraldir ve sağlıklı yaşam için gereklidir. İnsan vücudu doğumda toplam 760 mg, 4-5 aylıkken yaklaşık 5 gr ve erişkin dönemde 25 gr magnezyum ihtiva eder (90-92). %55 kadar fosfat ve karbonata bağlı olarak kemiklerde, %27'si de kaslarda bulunur. Geri kalanın çoğu yumuşak dokularda ve vücut sıvılarındadır. Total vücut magnezyumunun sadece %1 kadarı kanda bulunur ve insan vücudu kandaki magnezyum seviyesini sabit tutmak için çok yoğun çalışır (93-95). Plazmadaki magnezyumun %55'i serbest, %13'ü kompleks ve %32'si proteine bağlı formdadır (92). Magnezyumun serbest ionize bölümü asidozda artar, alkalozda ise azalır ve proteine bağlanır.

Ortalama bir diyet (3000 kalori) yaklaşık 340 mg (170-670 mg) magnezyum içerir (96). Besinlerin bir çoğu yeterli miktarda magnezyum sağlamaktadır. Ispanak gibi yeşil sebzeler, içerisinde yoğun magnezyum barındıran klorofil moleküllerinden dolayı, iyi bir magnezyum kaynağıdır (97). Magnezyumdan zengin besinler süt, baklagiller, kuru yemişler, tahıl ve hububattır (92,96,98). Rafine gıdaların ise magnezyum içeriği düşüktür (beyaz ekmek gibi) (97,99).

Erişkin bir erkeğin magnezyum ihtiyacı 420 mg/gün, erişkin bir kadının magnezyum ihtiyacı 320 mg/gündür (99). Magnezyum balansı, intestinal absorpsiyon ve renal ekskresyonla sağlanır (93,99,100). Normal bir diyetle alınan magnezyumun %30-40'ı aktif transportla jejunum ve ileumdan emilir (101,102). Birtakım fizyolojik faktörler normal emilimi etkiler (103,104). Bunlar total magnezyum alımı, su emiliminin hızı ve diyetteki kalsiyum, fosfat, oksalat, laktoz miktarıdır. Yağ absorpsiyonunda bunu etkiler. Böbreklerde magnezyum ile ilgili filtrasyon ve reabsorpsiyon sistemi vardır. Sekresyon çok azdır (92). Proksimal tübülde magnezyum reabsorpsiyonu sodyum reabsorpsiyonuna bağlıdır (105). Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki kalsiyum ve sodyum içeriği yüksek diyet ile beslenme, negatif magnezyum balansı ve magnezyumun üriner atılımının artmasına neden olur (105-107). Üriner magnezyum ekskresyonu ise aldesteron ve daha az olarak paratroid hormondan etkilenir. Fizyolojik miktarda magnezyum alındığında, üriner magnezyum kaybı normalde 100-200 mg/gündür.

Magnezyum, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında gerekli olan birçok enzimatik reaksiyonda, iyon olarak çok önemli rol oynar.

Vücuttaki 300'den fazla enzimi aktive eder ve enerji transferinde, depolanmasında ve kullanılmasında önemli bir yer tutar (92,108,109).

Magnezyum, alkali fosfataz, prostatik asid fosfataz, kalp kasından elde edilen karboksilaz, beyin piruvik oksidaz, enolaz, lösinaminopeptidaz, heksokinaz, fruktokinaz, fosfopiruvik transfosforilaz gibi birçok enzimin aktivatörü olarak görev yapmaktadır. Ayrıca oksidatif fosforilasyonda kofaktör olarak da rol oynamaktadır. Magnezyum, adenosin trifosfat (ATP) dahil birçok önemli enzim sisteminin aktivasyonu için gereklidir. ATP, intraselluler enerjinin transfer, depolanma ve kullanılmasında protein, karbonhidrat, yağ ve nükleik asid metabolizmasında, normal hücre membran fonksiyonlarının idamesinde ve nöromuskuler iletimde gereklidir (92, 108).

Sodyum-potasyum adenosin trifosfatazın aktive olmasına yardımcı olarak, magnezyum, potasyum regülasyonunda rol oynar (110,111). RNA sentezine ve DNA şekline katkıda bulunarak genomik stabiliteyi destekler, hücre büyümesinde ve hücre membran şeklinde hayati rol oynar (112). Magnezyumun, mitokondrial membran geçirgenliğinin kontrolündeki ve mitokondri fonksiyonlarındaki rolü de bilinmektedir. Magnezyum, kas kasılmasının nörokimyasal iletiminde ve kalsiyum, sodyum ve potasyum metabolizmasında da görev yapar. Magnezyumun doğal ve edinsel bağışıklığı etkilediği ve hipomagnezemi durumlarında hem selüler hem de hümmoral immunitenin bozulduğu iddia edilmektedir (92).

Magnezyum ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki: Magnezyum, glukoz homeostazında birkaç seviyede rol oynar. Hepatosit plazma membranlarının glukoz transport sistemlerinde kofaktördür ve hepatosit mitokondri fonksiyonlarını regule eder. Anaerobik glukoz fosforilasyon metabolizmasındaki ve sitrik asid siklüsünde glukoz oksidatif dekarboksilasyonundaki enzimleri katalize eder ve yüksek enerjili fosfat bağlarından enerji transferi mekanizmasını modüle eder (92).

Magnezyum ayrıca insülin salınımında ve pankreatik beta-hücre siklusunun idamesinde rol oynar (92,114). İnsulin reseptör affinitesini ve daha önemlisi insülin reseptör sayısını artırabilir (88,113). Fizyolojik dozlarda magnezyum uygulanması, plazma glukozunu değistirmez. Fakat farmakolojik dozlarda magnezyum verilmesi insülin sekresyonunu azaltarak ve adrenalın salınımını arttırarak hiperglisemi yapabilir. Deney hayvanlarında, uzun ve ciddi magnezyum eksikliği pankreas bitkinliğine ve beta-hücre kaybına yol açmaktadır (92). Diğer taraftan, insülin, vitamin D hidroksilasyonunu stimüle ederek direkt ve indirekt olarak magnezyum tutucu bir hormon olarak görev yapar. Hedef dokularda insülinin ana etkisi magnezyum ve kalsiyum üzerindeki taşıyıcı rolüdür. İnsülin yetmezliği, 1,25-dihidroksi kolekalsiferolü azaltır ve paratiroid, kalsitonin ve gastrointestinal traktus peptid hormonlarının sekresyonunu modifiye eder ve bu da magnezyum kaybına katkıda bulunur. Ciddi hiperglisemi dönemlerinde böbreklerin magnezyumu tutucu etkisi bozulur. İdrarla

artmış magnezyum kaybı, kanda düşük magnezyum seviyelerine neden olur (99). Yaşlı bireylerde, eksik magnezyumun yerine konması ile insülin aktivitesinin arttığı görülmüştür (115).

Hipomagnezemi: Serum magnezyum konsantrasyonunun 1.80 mg/dl altına inmesi durumudur. Hipomagnezemiye yol açan mekanizmalar azalmış alım, azalmış gastrointestinal emilim, internal redistribusyon (magnezyum iyonlarının intraselüler yer değişimleri) ve artmış renal veya nonrenal kayıplardır (96,108,116). Hastaneye yatırılan hastalarda ortalama hipomagnezemi insidansı %7-52 arasında değişmektedir (116).

Magnezyum eksikliği görülen klinik durumların önemlileri şunlardır. Diabetes mellitus (123) ve diyabetik ketoasidoz (92,109,116-120), alkolizm (121,122) ve karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği, uzun süreli parenteral beslenme, protein enerji malnütrisyonu (kwashiorkor), barsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Gluten enteropatisi (124), kronik tübüler nekroz, akut pankreatit, primer aldosteronizm, hipoparatiroidizm, hamilelik ve laktasyon.

Bazı ilaçlar da magnezyum eksikliğine neden olur. Diüretikler, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, aminoglikozidler, amfoterisin B, sisplatin, siklosporin, pentamidin (125).

Magnezyum eksikliğinde klinik belirti ve bulgu olarak iştahsızlık, bulantı, kusma, uyku hali, halsizlik, kişilik değişiklikleri, tetani, tremor, kas fasikülasyonları, konvülsiyonlar, irritabilite, mental değişiklikler, kardiyak aritmiler, hipokalemi ve hipokalsemi görülebilir (93,99,100,109). Nörolojik belirtiler ve özellikle tetani öncelikle hipokalsemi ve hipokaleminin gelişmesiyle uygunluk gösterir. EMG de kas hastalıklarına uygun potansiyaller kaydedilir. EKG de herhangi bir değişiklik görüldüğünde bu hipokalsemi veya hipokalemiye uyar (116). Magnezyum eksikliği semptomatik olduğunda veya inatçı hipomagnezemi varlığında magnezyum tuzlarıyla tedavi gereklidir. Dört magnezyum preparatının karşılaştırıldığı bir çalışmada, magnezyum oksitin biyoyararlanımının düşük, magnezyum klorid ve magnezyum laktatın emilim ve biyoyararlanımının birbirine eşit ve belirgin olarak diğer formlardan yüksek olduğu gösterilmiştir(126).

Aşağıda magnezyum eksikliğine yol açan nedenler sıralanmıştır.

I) DİYETLE ALIMIN AZALMASI

- Magnezyumdan fakir diyet
- protein enerji malnütrisyonu
- açlık

II) AZALMIŞ İNTESTİNAL EMİLİM

- Primer hipomagnezemi

- Malabsorbsiyon sendromları (barsak mukoza hastalıkları, kısa barsak sendromları, ileal bypass veya rezeksiyon, ciddi kolestatik karaciğer hastalığı, pankreatik yetersizlik)

III) İNTERNAL REDİSTRÜBÜSYON

- Glukoz, aminoasid ve insülin verilmesi
- Akut Pankreatit
- Aç kemik sendromu
- Sitratlı kanla masif transfüzyon

IV) ARTMIŞ KAYIP

- Nonrenal
 - Kronik büyük kayıplı ishal
 - Uzun süreli nazogastrik uygulanması
 - Uzun süreli parenteral beslenme
- Renal
 - İntrinsik tübüler bozukluklar
 - Konjenital renal magnezyum kaybı intertisyel nefrit

Diürez: akut tübüler nekroz rezolüsyonu, böbrek nakli sonrası ilaçların yaptığı tübüler (aminoglikozid, cisplatin) nekroz

- Ekstrarenal faktörler
- Hiperkalsiüri
- Diüretik kullanılan durumlar (salin, furosemid verilmesi gibi)
Hiperaldosteronizm
- Kısa süreli etanol alımı
- Digoksin verilmesi
- Fosfat azlığı
- Organik asidüri

Hipermagnezemi Serum magnezyum düzeyinin 2.8 mg/dl üzerinde olması durumudur. Bu duruma magnezyum tuzları alan, antiasid ya da laksatif olarak magnezyum içeren ilaçlar kullanılanlarla, böbrek yetmezliği vakalarında sık rastlanır (109,127).

Hipermagnezemi, nöromusküler iletimin yaygın bir şekilde bozulmasına yol açar. Bunun olası nedeni, nöromusküler kavşakta asetilkolin serbestleşmesinin engellenmesidir. Serum konsantrasyonunun 5-10 mEq/lt olduğu vakaların EKG'sinde PR aralığının uzadığı görülür. Serum magnezyum düzeyi 10 mEq/lt ye yaklaştığında derin tendon refleksleri kaybolur. Hipermagnezemi şiddeti arttıkça, kan basıncı düşer, solunum depresyonu ve

nekrozlar gelişir. Kan magnezyum konsantrasyonunun çok yüksek (yaklaşık 25 mEq/l) olduğu durumlarda kalp durabilir.

Ağır magnezyum zehirlenmesinin tedavisi dolaşım ve solunum desteği sağlanması ve bunun yanı sıra 10-20 ml kadar %10'luk kalsiyum glukonat verilmesi şeklindedir. Yeterli ve devamlı bir hidrasyon sağlandığı takdirde hastaya intravenöz yoldan furosemid verilmesi idrarla atılan magnezyum miktarını artırır. Kan basıncının normal seviyelerde tutulması koşuluyla hemodiyaliz, ağır hipermagnezemi tedavisinde yararlı olabilir, çünkü kandaki magnezyumun %70 gibi yüksek bir bölümü ultrafiltrata geçebilmektedir. Hemodializ olanağının bulunmadığı durumlarda periton dializi de faydalı olabilir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya Ocak 2008 ve Aralık 2008 ayları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye polikliniğine başvuran daha önce Tip 2 Diabetes mellitus tanısı almış, 38 ile 85 yaş arasındaki, 61 kadın ve 61 erkek olmak üzere toplam 122 diyabetik hasta ile başka nedenlerle polikliniğe başvuran, 50 kadın ve 40 erkek olmak üzere toplam 90 non diyabetik olgu alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgular diyabetik ve non diyabetik olarak ayrıldıktan sonra, diyabetik grup kendi içinde dört gruba ayrılmıştır.

- 1.grup: Diyabeti olup diyabete bağlı komplikasyonu olmayan hastalar
- 2.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik retinopatisi olan hastalar
- 3.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik nefropatisi olan hastalar
- 4.grup: Diyabeti olup diyabetik retinopati ve nefropatisi bir arada olan hastalar.

Serum magnezyum düzeyini etkileyebileceği için uzun süreli diüretik ve beta blokör kullanan hastalar, aşırı alkol alan, derin anemisi, malnütrisyonu ve kronik ishali bulunan hastalar ile ketoasidozda olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı olanlar, nefrektomi ve gastrointestinal sistem operasyonu geçiren hastalar da çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların hipomagnezemi yapan diğer sebeplerin ekartasyonu ve metabolik kontrollerinin değerlendirilmesi amacıyla anamnezleri, aile ve ilaç öyküsü alınıp fizik muayeneleri yapıldı.

Hastaların metabolik durumlarını incelemek amacıyla BKİ (Beden Kitle İndeksi) hesaplaması, kan basıncı ölçümü, HbA1c tayini, açlık ve tokluk kan şekeri, lipid profili tayini, kan üre, kreatinin, ürik asit, total kalsiyum, total magnezyum, fosfor düzeyleri ve CRP tayini yapıldı. Hastalarda diyabetin kronik komplikasyonlarını saptamak amacı ile fundoskopik muayene, 24 saatlik idrarda mikroalbümin ile total protein ölçümü ve plazma kreatinin ölçümü yapıldı. Metabolik parametrelerini etkileyebilecek durumların dışlanabilmesi için (tiroid bozuklukları, anemi, kronik renal yetmezlik, malignite, hiperparatroidi, gebelik, karaciğer bozuklukları...) serum TSH ve parathormon tayini, tam kan sayımı, üre ve kreatinin tayini, karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı ile gerekli hallerde tümör makerları ve beta-HCG tayini yapıldı.

Hastaların sabah açlık venöz kanları alınarak, kan ve idrar örnekleri aynı gün içerisinde Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Biokimya laboratuvarında değerlendirildi.

HbA1c düzeyleri için antikoagülan olarak EDTA içeren mor kapaklı tüplere alınan kan örnekleri aynı gün içinde Beckman Coulter DXC 800 otoanalizöründe çalışıldı. Hastalara idrar proteini tespiti için 24 saatlik idrar toplatıldı. Hastalar nasıl idrar biriktirecekleri konusunda bilgilendirildi. Hastalara sabah kalktıktan sonra ilk idrar örneğini dışarıya atmaları daha sonraki idrarlarını ve ertesi gün aynı saatteki son idrarını da toplama kabına alarak getirmeleri söylendi. 24 saatlik idrar plastik idrar toplama kaplarına toplatıldı. Hastalara idrar biriktirme işleminden önce en az 24 saat süreyle ağır egzersizden kaçınmaları söylendi. Kalp yetmezliği ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar dışlandı. Alınan numuneler aynı gün içinde bekletilmeden Beckman Coulter DXC 800 otoanalizöründe çalışıldı. Rutin biyokimya testleri (kan üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve magnezyum) için kırmızı kapaklı kuru tüplere venöz yoldan alınan hasta kanları aynı gün içinde 3500 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Magnezyum için serum total magnezumu çalışıldı. Serumlar bekletilmeden Beckman Coulter DXC 800 otoanalizöründe çalışıldı. TSH, parathormon ve beta-HCG testleri için kırmızı kapaklı kuru tüplere venöz yoldan alınan hasta kanları aynı gün 3500 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar bekletilmeden Beckman Coulter DXI 800 immünoassay cihazında çalışıldı. CRP testi için kırmızı kapaklı kuru tüplere venöz yoldan alınan hasta kanları aynı gün içinde 3500 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Serumlar bekletilmeden Dade Behring nefelometri cihazında çalışıldı.

Hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) = kilo (kg) / boy² (metre) formülü ile hesaplandı. Tam kan sayımı için antikoagülan olarak EDTA içeren mor kapaklı tüplere alınan kan örnekleri Coulter GEN-S hematoloji analizöründe bekletilmeden çalışıldı.

Diyabetik hastaların diyabet süresi sorgulanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde istatistiksel olarak anlamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla sırasıyla; post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu

karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon analizi ile araştırıldı. Diyabetik olgular içerisinde magnezyum düzeyinin cinsiyet ve hipertansiyona bağlı olarak anlamlı değişim gösterip göstermediği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye polikliniğine başvuran yaşları 38 ile 85 arasında değişmekte olan 61'i kadın (%50), 61'i erkek (%50) olmak üzere toplam 122 diyabetik ve yaşları 21 ile 57 arasında değişen 50'si kadın (%55.6), 40'ı erkek (%44.4) olmak üzere toplam 90 non diyabetik olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan olgular diyabetik ve non diyabetik olarak ayrıldıktan sonra, diyabetik grup kendi içinde dört gruba ayrılmıştır.

- 1.grup: Diyabeti olup diyabete bağlı komplikasyonu olmayan hastalar
- 2.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik retinopatisi olan hastalar
- 3.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik nefropatisi olan hastalar
- 4.grup: Diyabeti olup diyabetik retinopati ve nefropatisi bir arada olan hastalar

Hastalar yaş grupları açısından incelendiğinde, sağlıklı grubun yaş ortalaması 33.3 ± 7.4 , 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması 53.7 ± 8.8 , 2. gruptaki hastaların yaş ortalaması 58.3 ± 12 , 3. gruptaki hastaların yaş ortalaması 56.8 ± 11.2 , 4. gruptaki hastaların yaş ortalaması 61.3 ± 9.9 olarak bulunmuştur.

Gruplar yaşları açısından incelendiğinde, gruplar arasındaki yaş farkları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

- Sağlıklı grubun yaş ortalaması, 1.grup hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.001$).
- Sağlıklı grubun yaş ortalaması 2. grup hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.001$).
- Sağlıklı grubun yaş ortalaması, 3. grup hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.001$).
- Sağlıklı grubun yaş ortalaması, 4.grup hastalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.001$).
- 1. grup hastaların yaş ortalaması 4. grup hastaların yaş ortalaması ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.001$).
- Diğer gruplar arasında yaş farkları açısından ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalar beden kitle indeksleri (BKİ) açısından değerlendirildiğinde sağlıklı grubun BKİ değerinin ortalaması 25.8 ± 2.3 , 1. gruptaki hastaların BKİ ortalaması 29.9 ± 5.3 , 2.

gruptaki hastaların BKİ ortalaması 30.9 ± 4 , 3. gruptaki hastaların BKİ ortalaması 28 ± 4.2 , 4. gruptaki hastaların BKİ ortalaması 29.5 ± 5.8 olarak bulunmuştur.

- Sağlıklı grup BKİ açısından 1. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$)
- Sağlıklı grup BKİ açısından 2. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).
- Sağlıklı grup BKİ açısından 3. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.319$).
- Sağlıklı grup BKİ açısından 4. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Sağlıklı kontrol grubu ve diyabetik hasta grupları arasındaki cinsiyet dağılımı benzerdi ($p = 0.688$). Sağlıklı kontrol grubunun %55.6 sı kadın, 1. grup hastaların %48 i kadın, 2. grup hastaların %47.1 i kadın, 3. grup hastaların %41.2 si kadın, 4. grup hastaların %57.9 u kadın cinsiyet idi.

Hastalar diyabet süreleri açısından incelendiğinde 1. gruptaki hastaların ortalama (min-max) diyabet süresi 5 (1-15) yıl, 2. gruptaki hastaların ortalama (min-max) diyabet süresi 10 (5-35) yıl, 3. gruptaki hastaların ortalama (min-max) diyabet süresi 8 (0.25-25) yıl, 4. gruptaki hastaların ortalama (min-max) diyabet süresi 15 (5-34) yıl olarak tespit edildi.

Hastalar diyabet süreleri açısından karşılaştırıldığında;

- Gruptaki hastaların 2. gruptaki hastalarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).
- Gruptaki hastaların 3. gruptaki hastalarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.09$).
- Gruptaki hastaların 4. gruptaki hastalarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).
- Gruptaki hastaların 3. gruptaki hastalarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.039$).
- Gruptaki hastaların 4. gruptaki hastalarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.466$).
- Hastalar diyabet süreleri açısından karşılaştırıldığında 3. gruptaki hastaların 4. gruptaki hastalarla arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p = 0.002$)

Hastalar hipertansiyonlarının olup olmamaları açısından değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastalarda %40, 2.gruptaki hastalarda %52.9, 3. gruptaki hastalarda %47.1, 4. gruptaki hastalarda ise %71.1 oranında hipertansiyon olduğu belirlendi. Gruplar hipertansiyon olması açısından karşılaştırıldığında; 1. grup hastalarla 4. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.004$). Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalar HbA1c düzeylerine açısından değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların ortalama (min-max) HbA1c'si 7.7 (5.6-14), 2. gruptaki hastaların ortalama (min-max) HbA1c'si 10.2 (6.9-14.5), 3. gruptaki hastaların ortalama (min-max) HbA1c'si 9.3 (5.8-15) ve 4. gruptaki hastaların ortalama (min-max) HbA1c'si 9.2 (6-13.7) olarak bulunmuştur.

Hastalar HbA1c açısından karşılaştırıldığında;

- 1. grup ile 2. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).
- 1. grup ile 3. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$).
- 1. grup ile 4. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$).
- 2. grup ile 3. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.370$).
- 2. grup ile 4. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.121$).
- 3. grup ile 4. grup hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.603$).

Hastalar açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri açısından incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunun AKŞ ortalama (min-max) değeri 83.5 mg/dl (66-107), 1. gruptaki hastaların AKŞ ortalama (min-max) değeri 163 mg/dl (85-355), 2. gruptaki hastaların AKŞ ortalama (min-max) değeri 212 mg/dl (116-488), 3. gruptaki hastaların AKŞ ortalama (min-max) değeri 222 mg/dl (91-400), 4. gruptaki hastaların AKŞ ortalama (min-max) değeri 191 mg/dl (100-394) olarak tespit edilmiştir.

Hastalar AKŞ değerleri açısından karşılaştırıldığında;

- Sağlıklı kontrol grubu 1. grupta karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu 2. grupta karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

- Sağlıklı kontrol grubu 3. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu 4. grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).
- 1. grup hastalarla 2. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.222$).
- 1. grup hastalarla 3. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.099$).
- 1. grup hastalarla 4. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.225$).
- 2. grup hastalarla 3. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.724$).
- 2. grup hastalarla 4. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.785$).
- 3. grup hastalarla 4. grup hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.492$).

Hastalar aldıkları diyabet tedavisi açısından değerlendirildiğinde;

- 1. gruptaki hastaların %15.2'si insülin, %76.1'i oral antidiyabetik (OAD), %8.7'si OAD + insülin kullanıyordu.
- 2. gruptaki hastaların %35.3'ü insülin, %41.2'si oral antidiyabetik (OAD), %23.5'i OAD + insülin kullanıyordu.
- 3. gruptaki hastaların %25'i insülin, %43.8'si oral antidiyabetik (OAD), %32.3'ü OAD + insülin kullanıyordu.
- 4. gruptaki hastaların %47.1'i insülin, %26.5'i oral antidiyabetik (OAD), %26.5'i OAD + insülin kullanıyordu.

Hastalar kan üre değerleri açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) üre değeri 22 mg/dl (8-43), 1.gruptaki hastaların ortanca (min-max) üre değeri 24 mg/dl (11-40), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) üre değeri 36 mg/dl (21-57), 3. gruptaki hastaların ortanca (min-max) üre değeri 31 mg/dl (18-63), 4. gruptaki hastaların ortanca (min-max) üre değeri 40 mg/dl (18-95) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.087$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).

- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 2. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 3. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.003$).
- 1. grup ile 4. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 2. grup ile 3. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.577$).
- 2. grup ile 4. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmedi ($p=0.192$).
- 3. grup ile 4. grubun üre değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmedi ($p=0.051$).

Hastalar kan kreatinin değerleri açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) kreatinin değeri 0.6 mg/dl (0.4-1.1), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) kreatinin değeri 0.7 mg/dl (0.5-1.1), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) kreatinin değeri 0.8 mg/dl (0.6-1.0), 3. gruptaki hastaların ortalama kreatinin değeri 0.8 mg/dl (0.6-1.2), 4. gruptaki hastaların ortalama kreatinin değeri 1.0 mg/dl (0.6-1.2) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.057$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.026$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.002$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 2. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.362$).
- 1. grup ile 3. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.079$).

- 1. grup ile 4. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 2. grup ile 3. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.485$).
- 2. grup ile 4. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.003$).
- 3. grup ile 4. grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.034$).

Hastalar total kolesterol değerleri asından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) total kolesterol değeri 179 mg/dl (105-283), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) total kolesterol değeri 187 mg/dl (124-491), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) total kolesterol değeri 165 mg/dl (123-274), 3. gruptaki hastaların ortanca (min-max) total kolesterol değeri 181 mg/dl (132-607), 4. gruptaki hastaların ortanca(min-max) total kolesterol değeri 195.5 mg/dl (122-420) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.057$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.526$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.477$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.005$).
- 1. grup ile 2. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi($p=0.073$).
- 1. grup ile 3. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.594$).
- 1. grup ile 4. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.329$).
- 2. grup ile 3. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.300$).
- 2. grup ile 4. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.015$).

- 3. grup ile 4. grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.218$).

Hastalar trigliserid değerleri asından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) trigliserid değeri 86 mg/dl (32-242), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) trigliserid değeri 147 mg/dl (48-683), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) trigliserid değeri 150 mg/dl (53-327), 3. gruptaki hastaların ortalama trigliserid değeri 138 mg/dl (70-1870), 4. gruptaki hastaların ortalama trigliserid değeri 134 mg/dl (55-882) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.002$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.003$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 2. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.832$).
- 1. grup ile 3. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.731$).
- 1. grup ile 4. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.965$).
- 2. grup ile 3. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.914$).
- 2. grup ile 4. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.863$).
- 3. grup ile 4. grubun trigliserid değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.765$).

Hastalar ürik asit değerleri asından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) ürik asit değeri 4.1 mg/dl (2-4.3), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) ürik asit değeri 4 mg/dl (2.1-8.5), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) ürik asit değeri 3.9 mg/dl (2.6-6.6), 3. gruptaki hastaların ortanca (min-max) ürik asit değeri 4.8 mg/dl (3.2-6.4), 4. gruptaki hastaların ortanca (min-max) ürik asit değeri 5 mg/dl (2.9-8.2) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.347$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.191$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.059$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.002$).
- 1. grup ile 2. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.520$).
- 1. grup ile 3. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.018$).
- 1. grup ile 4. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 2. grup ile 3. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.014$).
- 2. grup ile 4. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 3. grup ile 4. grubun ürik asit değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.655$).

Hastalar 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri açısından değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) proteinüri değeri 10.5 mg/24 saat (0.75-29), 2. gruptaki hastaların ortalama proteinüri değeri 19.2 mg/24 saat (3-29), 3. gruptaki hastaların ortalama proteinüri değeri 65 mg/24 saat (31-520), 4. gruptaki hastaların ortalama proteinüri değeri 139 mg/24 saat (32-3792) olarak tespit edilmiştir.

- 1. grup ile 2. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.108$).
- 1. grup ile 3. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 4. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 2. grup ile 3. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).

- 2. grup ile 4. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 3. grup ile 4. grubun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.447$).

Hastalar CRP değerleri açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) CRP değeri 3.1 mg/L(3.1-13.6), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) CRP değeri 3.7 mg/L (3-15), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) CRP değeri 3.1 mg/L (3-37), 3. gruptaki hastaların ortanca(min-max) CRP değeri 3.2 mg/L (3.1-24.6), 4. gruptaki hastaların ortalama CRP değeri 3.5 mg/L (3-150) olarak tespit edilmiştir.

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.019$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- 1. grup ile 2. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.210$).
- 1. grup ile 3. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmedi ($p=0.606$).
- 1. grup ile 4. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.413$).
- 2. grup ile 3. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.536$).
- 2. grup ile 4. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.541$).
- 3. grup ile 4. grubun CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.911$).

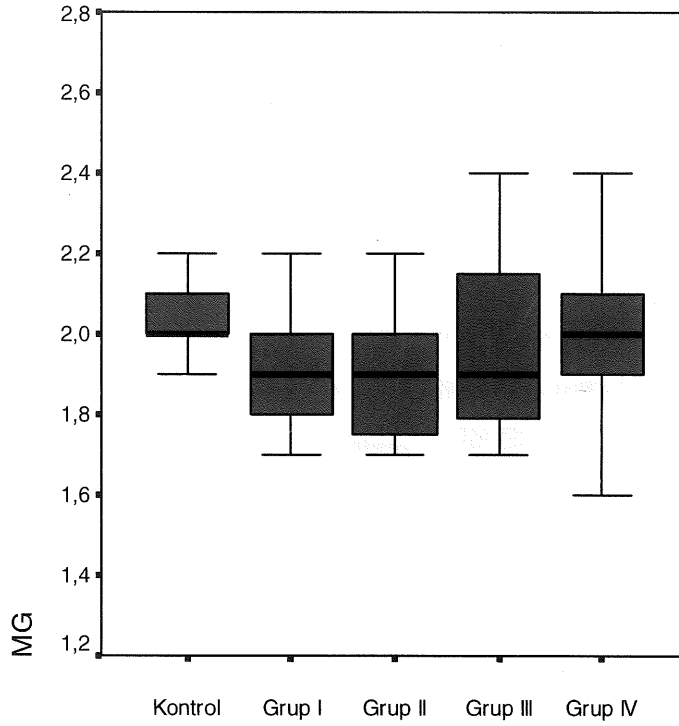
Hastalar serum total kalsiyum değerleri açısından değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) serum total kalsiyum değeri 9.3 mg/dl (3.7-10.3), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum total kalsiyum değeri 9.6 mg/dl (8.7-10.5), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum total kalsiyum değeri 9.3 mg/dl (8.9-10), 3. gruptaki

hastaların ortanca (min-max) serum total kalsiyum değeri 9.1 mg/dl (8.5-10.2), 4. gruptaki hastaların ortalama serum total kalsiyum değeri 9.5 mg/dl (8.5-10.2) olarak tespit edilmiştir.

Tüm gruplar total kalsiyum değerleri açısından karşılaştırıldığında grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.158$).

Hastalar serum Mg değerleri açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortanca (min-max) serum Mg değeri 2 mg/dl (1.7-2.4), 1. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum Mg değeri 1.9 mg/dl (1.5-2.3), 2. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum Mg değeri 1.9 mg/dl (1.3-2.6), 3. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum Mg değeri 1.9 mg/dl (1.7-2.4), 4. gruptaki hastaların ortanca (min-max) serum Mg değeri 2 mg/dl (1.5-2.4) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.1).

- Sağlıklı kontrol grubu ile 1. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 2. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı edildi ($p<0.001$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 3. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.031$).
- Sağlıklı kontrol grubu ile 4. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.084$).
- 1. grup ile 2. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.443$).
- 1. grup ile 3. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.839$).
- 1. grup ile 4. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.150$).
- 2. grup ile 3. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.432$).
- 2. grup ile 4. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.073$).
- 3. grup ile 4. grubun serum total magnezyum değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.398$).



Şekil 4.1. Gruplara Göre Magnezyum Düzeyleri

Çalışmaya alınan diyabetik olan ve olmayan tüm olgular değerlendirildiğinde;

- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile yaş değerleri arasında negatif yönde $r = -0.171$ düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0.013$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.055$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.403$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.587$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile AKŞ değerleri arasında negatif yönde $r = -0.280$ düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.001$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.314$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.764$).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0.155$).

- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.349).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.928).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.112).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile total kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.708).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.067).

Çalışmaya alınan diyabeti olan ve olmayan tüm olguların ortalama (min-max) serum total magnezyum düzeyleri kadınlarda 2 mg/dl (1.5-2.6), erkeklerde 2 mg/dl (1.3-2.4) olarak tespit edildi. Kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.215).

Tablo 4.1. Tüm Olgular İçerisinde Magnezyum Düzeyi ile Demografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	r	p
YAŞ	-0,171	0,013
BMI	-0,133	0,055
AKŞ	-0,280	<0,001
ÜRE	-0,070	0,314
CR	-0,021	0,764
TKOL	-0,098	0,155
LDL	-0,057	0,413
HDL	-0,058	0,398
TRIG	-0,065	0,349
Ü.ASİT	0,006	0,928
KALSIYUM	-0,026	0,708
CRP	-0,128	0,067

Çalışmaya alınan tüm diyabetik gruplar değerlendirildiğinde;

- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.456).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.298).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.403).

- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.587).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile AKŞ değerleri arasında negatif yönde $r = -0.190$ düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0.038).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.605).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.342).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.454).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.693).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.815).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.112).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile total kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.493).
- Olguların serum total magnezyum düzeyi ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0.864).

Tablo 4.2. Diyabetik Olgular İçerisinde Magnezyum Düzeyi ile Demografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	r	p
YAŞ	0,068	0,456
BMI	-0,095	0,298
Dm süre (yıl)	0,078	0,403
HBA1C	-0,051	0,587
AKŞ	-0,190	0,038
ÜRE	0,048	0,605
CR	0,087	0,342
TKOL	-0,069	0,454
LDL	-0,046	0,613
HDL	-0,032	0,725
TRIG	-0,036	0,693
Ü.ASİT	-0,022	0,815
24H/UP	0,145	0,112
KALSIYUM	-0,063	0,493
CRP	0,016	0,864

Diyabetik hasta grubunda kadınlarda ortalama (min-max) serum total magnezyum düzeyi 1.9 mg/dl (1.5-2.6), erkeklerde 2.0 mg/dl (1.3-2.4) olarak tespit edildi. Kadın ve erkek diyabetikler arasında serum total magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.358$).

Diyabetik tüm hasta gruplarında, hipertansiyonu olan ile hipertansiyonu olmayan hastalar serum total magnezyum düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hipertansiyonu olanlarla olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.576$).

Diyabetik tüm hasta grupları aldıkları diyabet tedavi çeşidi ile serum magnezyum düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; sadece insülin tedavisi görenlerin ortalama (min-max) serum total magnezyum düzeyi 1.9 mg/dl (1.3-2.4), sadece oral antidiyabetik ilaç kullananların ortalama (min-max) serum total magnezyum düzeyi 1.9 mg/dl (1.5-2.6), insülin+oral antidiyabetik kombine tedavi görenlerin ortalama (min-max) serum total magnezyum düzeyi 2 mg/dl (1.5-2.4) olarak tespit edilmiş olup, hastaların aldıkları diyabet tedavisi ile serum total magnezyum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.964$).

Tablo 4.3. Diyabetik Grup İçerisinde Cinsiyet, Hipertansiyon ve Kullanılan İlaça Göre Magnezyum Düzeyleri

Değişkenler	Magnezyum	p
Cinsiyet		0,358
<i>Kadın</i>	1,9 (1,5-2,6)	
<i>Erkek</i>	2,0 (1,3-2,4)	
Hipertansiyon		0,576
<i>Yok</i>	1,9 (1,5-2,4)	
<i>Var</i>	1,98 (1,3-2,6)	
Kullanılan İlaç		0,964
<i>İnsülin</i>	1,9 (1,3-2,4)	
<i>OAD</i>	1,9 (1,5-2,6)	
<i>İnsülin+OAD</i>	2,0 (1,5-2,4)	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluğa yol açan, çeşitli komplikasyonlara neden olan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

Diabetes mellitusun akut metabolik komplikasyonları ve kronik komplikasyonları vardır. Akut metabolik komplikasyonları arasında; diyabetik ketoasidoz ve ketoasidoz koması, hiperosmolar nonketotik diyabetik koma, laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi koması sayılabilir. Diabetes mellitus'un değişik organ ve sistemlerde oluşturduğu değişikliklere ise diyabetin kronik komplikasyonları (nöropati, nefropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonları (ateroskleroz ve sekelleri, felç, miyokard enfarktüsü gibi) ana başlıkları altında toplanmaktadır.

1921 yılında, Banting ve Best'in insülini keşfetmeleriyle Diabetes mellitusun akut metabolik komplikasyonları için çare bulunmuştur fakat nöropati, hızlanmış ateroskleroz, nefropati ve retinopatiden oluşan kronik komplikasyonlar hala hekim ve hasta için problem olmaya devam etmektedir.

Diyabetin kronik komplikasyonlarından en çok araştırılan ve üzerinde en çok durulan komplikasyonlarından biride diyabetik retinopatidir. Çünkü diyabetik retinopati en önemli körlük sebebidir (55,57-59). İnsülin tedavisiyle birlikte hastaların yaşam süresi uzamış ve buda diyabetik retinopati ve körlük insidansının artmasına yol açmıştır (60). Wagener adlı araştırmacı diyabetik retinopati oranını 1921 yılında %8.5, 1934 yılında %17.7 ve 1945 yılında ise %30.6 bulmuştur. Günümüzde bu oran daha da artmış ve iyi bir muayene ile yaklaşık %50 civarında olduğu düşünülmektedir (60).

Diyabetik nefropati olarak adlandırılan klinik sendrom; persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, glomerül filtrasyon hızında progresif azalma ve kardiovasküler morbidite-mortalitede artışla karakterizedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati "sessiz epidemi" olarak adlandırılmaktadır. ABD'de yeni son dönem böbrek yetmezliği olgularının yaklaşık %40'undan diyabetik nefropati sorumludur. Tip 1 ya da Tip 2 Diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %20-30'unda nefropati ortaya çıkar. Diyabet hastalarındaki SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Diyabetik nefropati patogenezinin hemodinamik faktörler, metabolik faktörler, oksidatif stres ve renal hipertrofi sorumlu tutulmaktadır (10).

Magnezyum, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birçok enzimatik reaksiyonda, iyon olarak çok önemli rol oynar. Vücuttaki 300'den fazla enzimi aktive eder ve enerji transferinde, depolanmasında ve kullanılmasında önemli bir yer tutar (92,108,109). Çalışmamızda diyabetik hastalarda diyabetik nefropati ve retinopati ile serum magnezyum düzeyi arasında ilişki araştırılmış ve sonuçları tartışılmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olgularının serum total magnezyum düzeyleri diyabetik hasta gruplarının serum total magnezyum düzeyi ile karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubunun serum total magnezyum düzeyi 1. ve 2. grup diyabetik hastaların serum total magnezyum düzeyinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç daha önce yapılan birçok çalışmanın sonucu ile uyumludur (92,96,98,117-120,140-153). Bazı araştırmacılar ise diyabette serum total magnezyumunu normal (154,155) ve yüksek (156) bulmuştur. Sağlıklı kişilerde serum magnezyum seviyelerinin oldukça sabit olduğunu varsayarsak (155) hipomagnezemi ile alakalı önemli klinik durumlar şunlardır; diyabetik ketoasidoz (92,109,116-120,144), alkolizm (108,109,116, 118), karaciğer sirozu (118), konjestif kalp yetmezliği (118), diüretik, kardiyak glikozid ve antineoplastik ilaç kullanımı (118), uzun süreli total parenteral beslenme (109), malnütrisyon, kronik ishal ve malabsorbsiyon (108,109,118), akut tübüler nekroz (108,109,118), barsak rezeksiyonu ve postoperatif dönemler (108,109,118), akut pankreatit (109,118), paratroid disfonksiyon (118,153) ile hipokalemik durumlar ve iskemik kalp hastalığı (116,145,157). Hipomagnezeminin görülebileceği diğer bazı nadir sebepler ise radyasyon enteriti, kısa barsak asendromu, masif transfüzyon, enfeksiyöz gastroenterit, villöz adenom ve Bartter's sendromudur. Akut veya kronik renal yetmezlik ise en önemli hipermagnezemi sebebidir (96, 109,118). Bizim çalışmamızda, magnezyumun serum değerlerini etkileyebilecek bu durumlar anamnez, aile öyküsü, fizik muayene ve gerekli tetkikler ile ekarte edildi.

Sağlıklı kontrol grubunun serum total magnezyum düzeyi 3. grup diyabetik hastaların serum total magnezyum düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.031$). Sağlıklı kontrol grubunun serum total magnezyum düzeyi ile 4. grup diyabetik hastaların serum total magnezyum düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.084$). Yani diyabetik nefropatisi olan hastaların serum total magnezyum düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha düşüktür. Bu sonuçlar daha önce yapılan birçok çalışma ile uyumludur (128-131). Buna karşılık hem diyabetik nefropati hem de diyabetik retinopatisi olan grubun serum total magnezyum düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Corsenello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalar normoalbuminürik,

mikroalbuminürik ve proteinürik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu 3 grup hastanın serum ionize magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bununla beraber aynı çalışmada mikroalbuminürisi veya proteinürisi olan hastaların serum ionize magnezyum düzeyleri normoalbuminürik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada diyabetik hastalarda aşikar veya gizli nefropatinin, nefropatisi olmayan diyabetik hastalara göre magnezyumun renal tutulumunu bozabileceği, bunda nefropatisi olan hastalardaki magnezyum eksikliğine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada değişik derecede diyabetik nefropatisi olan hastalarda serum veya plazma total magnezyum düzeyinin vücudun total magnezyum düzeyini yansıtmada iyi bir gösterge olmadığı, bunun yerine hücre içi magnezyum düzeyinin total vücut magnezyum düzeyini yansıtmada daha hassas olduğu belirtilmiştir (131). Buna göre bizim çalışmamızda her iki komplikasyonu da olan hasta grubunda serum total magnezyum düzeyini anlamlı olarak düşük bulamamamız muhtemelen serum ionize magnezyum düzeyi yerine serum total magnezyum düzeyini çalışmış olmamızdan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda retinopatisi olan ve olmayan diyabetik hastaların serum total magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.443$). Bu konuda yapılan çalışmalardan bazılarının sonuçları bizim sonuçlarımızla uyumlu iken (117,160,161), çoğu araştırmacı retinopatisi olanların serum magnezyum düzeylerini retinopatisi olmayanlara göre düşük bulmuştur (98,120,148,149,152,158,159,162).

Çalışmamızda nefropatisi olan ve olmayan hastaların magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.839$). Oysaki bu konuda yapılan çalışmalarda nefropatisi olan diyabetiklerin serum magnezyum düzeyleri, nefropatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır (128-131).

Magnezyum insan hücrelerinde dördüncü en yüksek miktarda bulunan mineraldir ve plazma konsantrasyonu sağlıklı bireylerde belli sınırlarda sabit tutulur. %55 kadarı fosfat ve karbonata bağlı olarak kemiklerde, %27'si de kaslarda bulunur. Geri kalanının çoğu yumuşak dokularda ve vücut sıvılarındadır. Total vücut magnezyumunun sadece %1 kadarı kanda bulunur ve insan vücudu kandaki magnezyum düzeyini sabit tutmak için çok yoğun çalışır (93-95). Plazmadaki magnezyumun %55'i serbest, %13'ü kompleks ve %32'si proteine bağlı formdadır (92). Magnezyumun serbest ionize bölümü asidozda artar, alkolozda ise azalır ve proteine bağlanır. Plazma ve hücre içi magnezyum konsantrasyonları bazı faktörlerce sıkı bir şekilde regüle edilir. Bu faktörlerin en önemlilerinden biride insülin (165). İn vitro ve in vivo çalışmalar göstermiştir ki, insülin, magnezyumun hücre dışından hücre içi boşluklara

kaymasını düzenlemektedir. Gösterilmiştir ki; hücre içi magnezyum konsantrasyonunda, insülinin aktivitesini ayarlama, kalsiyum bağımlı eksitasyon-kontraksiyon olayını düzenlemede etkilidir ve düz kas hücresinin depolarizasyon stimulusuna cevabını azaltır (165). Tip 2 diyabetli ve hipertansif hastalarda bulunduğu gibi, düşük hücre içi magnezyum konsantrasyonu, insülin reseptör seviyesinde defektif tirozin kinaz aktivitesine neden olur ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Bu iki olayda insülin aktivitesinin azalmasından ve insülin direncinin artmasından sorumludur. Bu bulgulara dayanarak Barbagallo ve arkadaşları çalışmalarında plazma magnezyumun düzeyi yerine hücre içi magnezyum konsantrasyonunun ölçülmesinin önemini vurgulamış ve bunu kullanmışlardır (165). Yine aynı şekilde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Pediatri bölümünden Şimşek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yeni tanı almış diyabetik çocuklarda serum, eritrosit ve idrar magnezyum konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmış (164). Diyabetiklerin eritrosit magnezyum konsantrasyonları kontrol grubundakilerden anlamlı olarak düşük çıkarken, serum magnezyum konsantrasyonları arasında anlamlı fark saptanmamış. Sonuç olarak diyabetiklerde, eritrosit magnezyum konsantrasyonu, serum magnezyum konsantrasyonundan daha önce azalmakta ve serum magnezyum seviyeleri hücre içi ve hücre dışı şift sayesinde sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bu nedenle serum magnezyum düzeyi ölçümündense eritrosit magnezyumunun ölçülmesi önerilmektedir (164). Sjogren ve arkadaşlarının diyabetikler ve kontrol grubunun serum, iskelet kası hücresi ve eritrosit içi magnezyum seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada, hücre içi magnezyumunun kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır (146). Yine birçok araştırmacı çalışmalarında hücre içi veya eritrosit içi magnezyum konsantrasyonlarını kullanmışlardır (144,146,164-169).

Bizim çalışmamızda serum magnezyum düzeyleri ölçülmüştür. Retinopati ve nefropati kronik komplikasyonlardır. Bu kronik süreç içinde serum magnezyum konsantrasyonları, hücre içi ve hücre dışı şift nedeniyle regüle edilmiştir. Retinopatili ve retinopatisiz, nefropatili ve nefropatisiz hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat hücre içi magnezyum miktarı ölçüldüğü takdirde retinopati ve nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak düşük çıkacağı düşünülmektedir ve yapılacak yeni çalışmalarla bu durum tespit edilebilir.

Kan glukoz değeri gibi gün içinde değişiklik gösteren parametreler, retinopatinin aksine, serum magnezyum konsantrasyonunda negatif yönde değişikliğe neden olur. Zamrazil ve arkadaşları da yaptıkları, diyabetik, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar ve kontrol grubunda oral glukoz tolerans testi sırasında kan şekeri ve magnezyum değerlerini ölçtüğü çalışmada bu sonucu göstermişlerdir (170). Yine kan şekeri ile serum magnezyum değeri

arasındaki negatif ilişki birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (142,143,168,171). Bizim çalışmamızda da, bu sonuçlara paralel olarak, tüm olguların serum magnezyum düzeyleri ile açlık kan şekeri düzeyleri arasında negatif yönde $r = -0.280$ düzeyinde ($p < 0.001$), tüm diyabetik olguların serum magnezyum düzeyleri ile açlık kan şekeri düzeyleri arasında negatif yönde $r = -0.190$ düzeyinde ($p = 0.038$) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Kan şekeri değeri akut değişiklikleri, glukozüri ve osmotik diürez nedeniyle nefropati yokluğunda Mg klirensini artırarak serum magnezyum düzeyini düşürmektedir.

HbA1c değeri son 3 aylık kan şekeri ortalamasını göstermesi sebebiyle serum magnezyum değerinde değişikliğe yol açmaz. HbA1c ile serum magnezyum düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kötü metabolik kontrolün diyabetli hastalarda magnezyum eksikliği için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Hiperglisemi ve glukozüri böbrekte magnezyumun tübüler absorpsiyonunu azaltır ve böbrekten magnezyum kaybına neden olur (136). Yapılan bir çalışmada serum HbA1c değeri ile ionize magnezyum değerleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada mikroalbuminürisi ve aşikar proteinürisi olan diyabetik nefropatili hastalarda serum HbA1c değeri yüksek olarak bulunmuş, HbA1c ile serum ionize magnezyum düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, nefropatili olan hastalarda HbA1c değerinin yüksek olmasına bağlanmıştır (131). Bu çalışmanın ters yönünde sonuçları olan çalışmalarda mevcuttur. Walti ve arkadaşlarının 109 tip 2 diyabetli ve 156 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre diyabetlilerde düşük magnezyum seviyesi saptanırken, HbA1c ile serum magnezyum düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (163). Bizde çalışmamızda serum total magnezyum düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık ($p = 0.587$). HbA1c değeri son 3 aylık kan şekeri ortalamasını gösteren bir değer olması nedeniyle ve bu 3 aylık süreçte, hücre içi-dışı magnezyum şifti nedeniyle, serum magnezyum düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen hücre içi magnezyum miktarında düşme olması muhtemeldir.

Obezite ve kan yağlarının yüksekliği hem diyabet gelişimi için risk faktörüdür hem de insülin rezistansını artırır ve tip 2 diyabetle birlikteliği sık görülür. BKİ ve kan yağlarının serum magnezyum değerleriyle karşılaştırıldığı pek çok çalışma vardır. Bazı araştırmacılar, BKİ ve kan yağlarının magnezyum ile negatif ilişkisi olduğunu savunurken (143,172,173), kimileri oral magnezyum tedavisi sonrası kontrol edilen kan trigliserid değerlerindeki düşme ile bunu göstermişlerdir (143,173). Verkaaik ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kan lipid değerleri ile magnezyum değerleri arasında bir ilişki bulamadıkları gibi, 3 ay süre ile tip 2 diyabetli hastalara verdikleri oral magnezyum tedavisi sonrası HbA1c ve plazma lipid değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da diyabetik

olguların magnezyum düzeyleri ile BKİ, total kolesterol, trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu değerlerin diyabetle yakından ilişkili olması ve birlikteliklerinin çok sık görülmesi sebebiyle ancak diyabet varlığında serum magnezyum değerlerini etkileyeceği düşünülmektedir.

Barbagallo ve Resnick 2007 de yayınladıkları makalelerinde iyonize magnezyum düzeyini düşmesinin, iyonize kalsiyum değerlerinde artışa neden olduğunu, bununda diyabet ve hipertansiyon gelişiminde rol oynadığını belirtmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda serum total magnezyum düzeyleri ile serum total kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.493$). Bizim çalışmamızda kalsiyum ve magnezyum için serum total düzeyleri ölçüldüğünden, iyonize ölçümlerde olan anlamlılık tespit edilememiştir.

CRP sistemik inflamasyon göstergesi olarak kanda yükselir. Yüksek CRP konsantrasyonu kardiovasküler hastalıklar, insülin rezistansı ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir (133). Song ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada magnezyum alım miktarına göre hastaların serum CRP düzeyleri karşılaştırılmış, magnezyum alımı yüksek olan grupta serum CRP düzeyleri daha düşük olarak tespit edilmiştir (134). Guerro-Romero'nun 2002 yılında yaptığı çalışmada diyabeti ve hipertansiyonu olmayan hastalarda serum magnezyum düzeyi düşük olan hastalarda, CRP değerleri yüksek olarak bulunmuş, özellikle obez veya fazla kilolu hastalarda bunun daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (135). Bizim çalışmamızda ise sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik tüm hasta grupları arasında CRP değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak diyabetik hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında arada anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tip 2 diyabetli ve hipertansif hastalarda bulunduğu gibi, düşük hücre içi magnezyum konsantrasyonu, insülin reseptör seviyesinde defektif tirozin kinaz aktivitesine neden olur ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Bu iki olay da insülin aktivitesinin azalmasından ve insülin direncinin artmasından sorumludur (165). Birçok araştırmacı çalışmalarında hipomagnezeminin, insülin direncini artırıcı, insülin sekresyonu ve aktivitesini azaltıcı etkisini göstermiştir (140,145,167,169). Nagase'de diyabetik, hipertansif ve iskemik kalp hastalığı olan olgular üzerinde yaptığı çalışmasında, kötü kontrollü diyabetik hastaların serum magnezyum düzeylerini, iyi kontrollü hastaların serum magnezyum değerlerinden daha düşük bulmuştur ve magnezyum eksikliğinin, insülin direnci nedenlerinden biri olduğunu belirtmiştir (145). Bizim çalışmamızda hastaların açlık kan şekeri değerleriyle serum total magnezyum düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptanırken, hastaların HbA1c

değerleri ile serum total magnezyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Diyabetik hastalarda oral magnezyum desteğinin insülin sekresyon ve sensitivitesini artıracak düşüncesi halen tartışmalı bir durumdur. Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda oral magnezyum desteğinin insülin sensitivitesi ve metabolik kontrol ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (137). Yine Barbagallo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetik hastaların magnezyum ile desteklendiklerinde kan glukoz düzeyleri ve dokularda glukoz oskidasyonunda düzelmeler olduğu belirtilmiştir (138). Bu çalışmaların tersi yönde sonuçları olan bir çalışmada, hipomagnezemisi olan tip 2 diyabetli hastalarda günlük 600 mg magnezyum oksid replasmanı yapılmış, bu replasmanın sadece lipid profili üzerine faydalı olduğu görülmüştür (139). Yokota çalışmasında tip 2 diyabeti olan hastalara yüksek magnezyum içeriği olan su ile desteklemiş, sonuç olarak insülin direncinde azalma tespit etmiştir (173).

Diyabetik hastalarda magnezyum desteğinin faydalı etkileri görülmekte birlikte, magnezyum tedavisinin dozu ve süresi hakkında net bir görüş birliği yoktur. 1992 yılında Amerikan Diyabet Derneği magnezyum desteğini hipomagnezemisi kanıtlanmış vakalarda ve koroner arter hastalığı, aşırı alkol kullanımı, uzun süreli parenteral beslenme, gebelik gibi hipomagnezemi riski yüksek diyabetik vakalarda önermekte iken günümüzde magnezyum replasmanını magnezyumun serum konsantrasyonlarının düşük tespit edilmesi durumunda önermektedir.

Komplikasyonu olan ve olmayan diyabetik hastalarda magnezyum desteği verilmesi konusunda bir konsensus olmamasına karşılık yapılan birçok büyük çalışmada magnezyum desteğinin insülin direnci ve lipid profili üzerine olumlu etkisi olduğu gösterildiğinden, diyabetik hastalara magnezyum desteği önerilmiştir (132). Bu bulgular eşliğinde diyabetik hastalar hipomagnezemiden korunmalı ve gerekirse magnezyum desteği önerilebilir.

6. ÖZET

Diyabet akut ve kronik komplikasyonları olan bir metabolizma hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda diyabetik nefropati ve retinopatisi olan hastalarda düşük serum magnezyum düzeylerinin bulunması, hipomagnezeminin diyabetin kronik komplikasyonlarının başlangıç veya progresyonunda, diyabetin regülasyonunda etken olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda birçok çalışmalar yapılmıştır.

Diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatili hastalarda serum magnezyum düzeyi ile ilgili çalışmaların çoğunda serum total magnezyum düzeyi yerine serum ionize magnezyum düzeyi veya hücre içi magnezyum düzeyi kullanılmıştır. İyonize magnezyum ve hücre içi magnezyum düzeyinin total serum magnezyum ölçümünden daha hassas olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda olguların serum total magnezyum düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmaya Ocak 2008 ve Aralık 2008 ayları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye polikliniğine başvuran daha önce Tip 2 Diabetes mellitus tanısı almış, 38 ile 85 yaş arasındaki, 61 kadın ve 61 erkek olmak üzere toplam 122 diyabetik hasta ile, başka nedenlerle polikliniğe başvuran, 50 kadın ve 40 erkek olmak üzere toplam 90 non diyabetik olgu alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgular diyabetik ve non diyabetik olarak ayrıldıktan sonra, diyabetik grup kendi içinde dört gruba ayrılmıştır.

- 1.grup: Diyabeti olup diyabete bağlı komplikasyonu olmayan hastalar
- 2.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik retinopatisi olan hastalar
- 3.grup: Diyabeti olup yalnızca diyabetik nefropatisi olan hastalar
- 4.grup: Diyabeti olup diyabetik retinopati ve nefropatisi bir arada olan hastalar

Yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tüm diyabetik hasta gruplarının serum total magnezyum düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun serum total magnezyum düzeyine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak diyabetik hasta grupları kendi arasında değerlendirildiğinde retinopati ve nefropatisi olmayan diyabetik hastalar ile diyabetik retinopatisi ve/veya nefropatisi olan hastaların serum total magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç olgularda iyonize magnezyum yerine total magnezyum düzeyinin çalışılması ile ilişkili olabilir.

Magnezyum ve diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki anlaşıldıkça magnezyumun tedavide kullanılıp kullanılamayacağı düşünülmüş ve bu konuda bazı çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında diyabetik hastalara magnezyum desteğinin insülin direnci ve lipid

profilini düzeltici etkisinin olduğu belirtmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu görüş desteklenmemektedir.

Bu sonuçlar ve son bilgiler eşliğinde diyabet hastalar hipomagnezemi açısından yakından izlenmelidir. Hipomagnezemi tespit edilen diyabetik hastalara magnezyum desteğı önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Atabek E. Kapadokyalı Arateaus. TDC Yayınları, 1973, 4-9.
2. Sarafzadeh AS, M.D., Sarafian N, Ph.D., Von Gladis A, Ph.D. Ibni Sina (Avicenna): Historical vignette, Neurosurg Focus 2001: 11.
3. Doç. Dr. Mustafa Yenigün, Bilim Tarihi Uzmanı Neslihan Ener. Diabetes mellitusun tarihçesi. Her yönüyle diabetes mellitus. Doç.Dr. Mustafa Yenigün. İstanbul Nobel Tıp Kitapları, 2001: 3-6.
4. Engलगau MM, Thompson T, Herman WH. Comparison of Fasting and 2-Hour Glucose and HbA1c level for Diagnosis Diabetes; Diagnostic Criteria and Performance Revisited. Diabetes Care 1997;20:785-91.
5. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2007 klavuzu.
6. ADA (American Diabet Association) 2008.
7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. 1997; 20 (suppl.1) 1183-97.
8. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Categories of Glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
9. World Health Organization. WHO study group, Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1985; 727: 1-113.
10. Prof. Dr. Metin Özata, Yrd. Doç. Dr. Arif Yöner. Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2006. S: 277.
11. King H, Rewers M. WHO and Hoc Diabetes Reporting group: Global estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:155-177.
12. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-524.

13. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group: diabetes epidemiology study in turkey: first step data results. *Diabetes* 47(suppl.1):1998;A384,1480.
14. Davidson MB. *Diabetes mellitus diagnosis and treatment*, 4th ed. WB Saunders Company, 1998.
15. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-86.
16. Bennet PH, Rewers M, Knowler WC, Epidemiology of diabetes mellitus. "H.Rifkin (ed), textbook of diabetes, fifth ed., London Appleton Lange 1998,s.373-400.
17. Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, Wang J-X, Yang W-Y, An Z-X, Hu Z-X, Lin J, Zhong J, Cao H-B, Liu P-A, Jiang Y-Y, Wang J-P, Zheng H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
18. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M, Veneman T, Pang-burn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992;326:22-29.
19. Reaven GM, Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
20. Porte D Jr. Beta cells in type 2 diabetes. *Diabetes* 1991;40:166-80.
21. Kahn SE, Iprigeon RL, Mcculloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
22. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes. Errors of metabolism of methods. *Diabetologia* 1993;36:1326-31
23. Del Prato S, Leonetti E, Simonson DC, Sheehen P, Matsuda M, DeFronza RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 1994;37:1025-35.

24. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: KPMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen (eds), International textbook of diabetes mellitus, New York, John Wiley and Sons Ltd, 1997;31:635-89.
25. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1169-73.
26. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;317:350-57.
27. Doç. Dr.Yüksel Altıuntaş. Tip 2 diyabetes mellitusun patogenezi. Her yönüyle diabetes mellitus. Doç. Dr. Mustafa Yenigün (ed). İstanbul Nobel Tıp Kitapları Ltd.Şti. 2001;219-36.
28. Turne RC, Holman RR, Mathews DR, Hockaday TDR, Peto J. Insulin deficiency ABD insulin resistance in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. Metabolism 1979;28:1086-89.
29. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989;38:387-95.
30. Mithieux G, Vidal H, Zitoun C, Bruni N, Daniala N, Minassian C. Glucose-6-phosphatase activity increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. Metabolism 1989;45:892-96.
31. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. Kidney Int 2001;60:2041-2055.
32. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. Kidney Int 2001;59:702-709.
33. Mogensen CE. Concluding remarks: diabetic nephropaty nin type 2 diabetes: new directions for diagnosis and treatment, London, Science Pres Ltd. 2002,117-120.
34. HOPE Study investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259.

35. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;325:837-853.
36. Prof. Dr. Akpolat T, Prof. Dr. Utaş C, Prof. Dr. Süleymanlar G. *Nefroloji el kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi 2007.s:245.
37. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease; evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:1377-1407.
38. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patient with microalbuminuria.
39. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WT, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661.
40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
41. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S90-S97.
42. HOPE: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
44. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.

45. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De-Hoff RM, Marks RG, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patient with coronary artery disease: international Verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
46. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catazaro D. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000;58:2084-2092.
47. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-549.
48. Bayraktar MZ. Diyabetik retinopatinin epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, Bölüm 1, s:1-9. İstanbul, 2000.
49. Fishman GA, Rhee AJ, Blair NP. Blood-retinal barrier function in patient with cone or cone-rod dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:545-8.
50. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. In: *Retina*, ed, Ryan JS, The CV Mosby Co., 1989, St Louis, Chapter 71, p.327-401.
51. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. Diabetic retinopathy, more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(2):S253-S262.
52. Fong DS, Lioyd A, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care* 2004;27:S884-S87.
53. UKPDS and DCCT. Intensive diabetes management. *Diabetes Educ* 2002;28(5):735-40.
54. Aiello LM, Cavallerona J. Diabetic retinopathy. Bardin CW (ed) *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, fifth edition, Mosby, St. Louis 1994;436-446.
55. Newel Frank W. Diabetes mellitus and retinopathy. *Ophthalmology, Principles and Concepts* 1986,493-503.
56. Davis Matthew D. Diabetes mellitus. *The eye in systemic disease*, 1990,79-85.
57. Büyükdevrim S. Diabetes mellitus. *İç hastalıkları*, 1992,190-207.

58. Berkow R. Vascular retinopathies-diabetic retinopathy. The Merck Manual Fifteenth Edition 1987,2230-2232.
59. Foster DW. Diabetes mellitus. Harrison's Principles of internal medicine, 10th Edition 1985,662-678.
60. Ballantyne A, Michaelson Isaac C. Diabetic retinopathy. Textbook of the fundus of the eye, 1962,170-181.
61. Alberti KGMM, Hockaday TDR. Diabetes mellitus. Oxford textbook of medicine, second edition, 1987,9.51-9.101.
62. Andreoli TE, Culpepper RM, Thompson CS, Weinman EJ. Diabetes mellitus and retinopathy. Cecil Essentials of Medicine 1986;248:494.
63. Özbek A. Diabetes mellitus. İç hastalıkları, 1990;59-84.
64. Spalton DJ. Retinopathies. Oxford textbook of medicine, second edition 1987,23.1-23.21.
65. Vaughan D. Asbury T. Diabetic retinopathy. General Ophthalmology 148-150.
66. Chen MS, Kao CS, Chang CJ, Wu TJ, Fu CC, Chen CJ, Tui TY. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among non insulin dependent diabetic subjects. Am J Ophthalmol 1992;114(6):723-730.
67. Hamman RF, Mayer EJ, Moo Young GA, Hildebrandt W, Marshall JA, Baxter J. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM. San Louis Valley, Diabets Study. Diabets 1989 Oct;38(10):1231-7.
68. Ballard DJ, Metton LJ, Dwyer MS, Trautman JC, Chu CP, O'Fallon WM, Plambo PJ. Risk factors for diabetic retinopathy. A population based study in Rochester, Minnesota. Diabetes Care 1986 Jul-Aug;9(4):332-342.
69. Malone JI, Grizzard J, Espinoza LR, Archenbach KE. Pediatrics. Risk factors for diabetic retinopathy in youth 1984 June;73(6):756-761.
70. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992 Dec;15(12):1875-1891.
71. Barbosa J, Saner B. Do genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? Diabetologia 1984;27:487-492.

72. Frank RN, Hoffman NH, Poger MJ, et al. Retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes of short duration. *Diabetes* 1982;31:874-882.
73. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-532.
74. Palmberg P, Smith M, Waltman S, et al. The natural history of retinopathy in insulin dependent juvenile onset diabetes. *Ophthalmology* 1981;88:613-618.
75. Haris MI, Klein R, Welborn TA, Kuiniman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 year before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-819.
76. Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-268.
77. Estacio RO, Mc Farling E, Biggersaff S, Jeffers BW, Jonhson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947-953.
78. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP. Hyperglycemia, blood pressure and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados eye studies. *Ophthalmology* 2005;112:799-805.
79. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and proggression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications research group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
80. UKPDS: Effect of intensive blood glucose control with metformin on comlications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective diabets study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
81. UKPDS: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
82. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular comlications in type 2 diabetes: UKPDS. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *BMJ* 1998;317:703-713.

83. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S94-102.
84. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. *Diabetes Care* 1993;16:S48-55.
85. Cohen RD. Lactic acidosis: New perspectives on origins and treatment. *Diabetes Rev* 1994;2:86.
86. Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycemia management of type 1 and type 2 diabetes. *Daibetologia* 2002;45:937-48.
87. Enis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994;1:115-26.
88. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patient with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:131-153.
89. Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:817.
90. Bağrıaçık N, Ersan E, Kalkan G, Yalçinkaya M. Antalya diyabet taraması. *Türk Diyabet Yıllığı* 1983;5:13:51-65.
91. Widdowson EM, McCance RA, Spray CM. The chemical composition of human body. *Clin Sci* 1951;10:113-125.
92. Elamin A, Tuvemo T. Magnesium and insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10(3):203-209.
93. Rude RK. Magnesium deficiency. A cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res* 1998;13:749-58.
94. Webster PO. Magnesium. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1305-1312.
95. Heaton FW. Magnesium in intermediary metabolism. In: *Magnesium in Health and Disease*. Canatin M, Seelig M. Eds. 1976, p 43-55. New York. SP Medical and Scientific books.
96. Stutzman FL, Amatuzio DS. Blood serum magnesium in portl cirrhosis and diabetes mellitus. *J Lab Med* 1953;41:215-219.

97. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2003. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, release 16. Nutrient Data Laboratory Home.
98. Tuvemo T, Gebre Mehdin M. The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus. *Pediatrician* 1985;12(4):213-219.
99. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D Fluoride. National Academyn Pres. Washington, DC, 1999.
100. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An Update On Physiological, Clinical, and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294:1-26.
101. Ladefoget K, Hesso I, Jarnum S. Nutrition in short-bowel syndrome. *Scand J Gastroentrol. Suppl* 1996;216:122-31.
102. Rude KR. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:377-95.
103. Spencer H, Lesniak M, Gatza CA, Osis D, Lendr M. Magnesium absorption and metabolism in patient with chronic renal failure and in patients with normal renal function. *Gastroenterol* 1980;79:26-34.
104. Seeling MS. Magnesium requirements in Human Nutrition. *J Med Soc NJ* 1982;70:849-854.
105. Quarne GA, Disks JH. The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol* 1986;9:257-269.
106. Kesteloot H, Joosens JV. The relationship between dietary intake and urinary excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium. *J Hum Hypertens* 1990;4:527-533.
107. Greger JL, Smith SA, Snedeker SM. Effect of dietary calcium and phosphorus magnesium, manganese and selenium in adult males. *Nutr Res* 1981;1:315-325.
108. Berkelhammer C, Bear RA. A Clinical approach to common electrolyte problems. 4. Hypomagnesemia *Can Med Assoc J* 1985;132(4):360-368.
109. Elin RJ. Magnesium metabolism in Health and disease. *Dis Mon* 1988; 34(4):161-218.
110. Waterlow JC. Protein Energy Malnutrition. London, Edwin Arnold, 1992.

111. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical preview. *Am J Kidney Dis* 1994;24:737-754.
112. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutation Res* 2001;475:113-121.
113. Kobrin SM, Goldfarb S. Magnesium Deficiency. *Semin Nephrol* 1990;10:525-35.
114. Durlach J, Altura BM. Magnesium, diabetes and carbohydrate metabolism. *Magnesium* 1983;2:173-336.
115. Polissa G, Sgambato S, Gambaedella A, Pizza G, Tesauo P, Varricchio H, D'Onofrio F. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1161-7.
116. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of cardiovascular system. I. Clinical aspects. *Magnesium* 1985;4(5-6):226-224.
117. Ewald U, Gebre Mehdin M, Tuvemo T. Hypomagnesemia in diabetic children. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72(3):367-371.
118. Iseri CT, Freed J, Bures AR. Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med* 1975;58:837-846.
119. Mather HM, Nisbet JA, Burton GJ, et al. Hypomagnesemia in diabetes. *Clin Chim Acta* 1979;95:235-242.
120. Mc Nair P, Christiansen C, Madsbad S, Binde C. Hypomagnesemia a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1978;27:1075-77.
121. Elisaf M, Bairaktari E, Kalaitzidis R, Siamopoulos K. Hypomagnesemia in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:244-6.
122. Abbott L, Nadler J, Rude RK. Magnesium deficiency in alcoholism: Possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1076-82.
123. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:542-5.
124. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: Possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int* 1996;6:453-61.

125. Rhian M Touyz. Causes of hypomagnesemia. *Frontiers in Bioscience* 2004 May 1;9: 1278-1293.
126. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparation. *Magnes Res* 2001;14:257-62.
127. Xing JH, Soffer EE. Adverse effect of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
128. Pickup JC, Chusney GD, Crook MA, Viberti GC. Hypomagnesaemia in IDDM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diabetologia* 1994;37:639-640.
129. Allegra A, Corsonello A, Buemi M, D'Angelo R, Di Benedetto A, Bonanzinga S, Cucinotta D, Ientile R, Corica F. Plasma, erythrocyte and platelet magnesium levels in type 1 diabetic patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *J Trace Elem Med Biol* 1997;11:154-157.
130. Arslanoglu I, Gunoz H, Bundak R, Saka N. Hypomagnesaemia in childhood IDDM and risk of nephropathy. *Diabetologia* 1995;38:629.
131. Corsenello A, Ientile R, Buemi M, Cucinotta D, mauro VN, Macaione S, et al. Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or clinical proteinuria. *Am J Nephrol* 2000;20(3):187-92.
132. Barbagallo M, Dominguez J, Resnick L. Magnesium metabolism in hypertension and type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Ther* 2007;14:375-385.
133. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493.
134. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28(6):1438-1444.
135. Guerra-Romero F, Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetologia* 2002;39:209-213.
136. McNair P, Chirstensen MS, Christiansen C, Madsband S, Tranbol JB. Renal hypomagnesemia in human diabetes mellitus: Its relation to glucose homeostasis. *Eur J Clin Inverst* 1982;12:81-85.

137. Rodrigue-Moran M, Guerrero-Romeo F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26(4):1147-52.
138. Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effects of glutathione on red blood cell intracellular magnesium. Relation to glucose metabolism. *Hypertension* 1999;34:76-82.
139. Lal J, Vasudev K, Kela AK, Jain SK. Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2003;51:37-42.
140. Yokota K. Diabetes Mellitus and magnesium. *Clin Calcium* 2005 Feb;15(2):203-12.
141. Pham PC, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham, HV, Miller JM, Yanagawa N, Pham, PT. Lower, serum magnesium, levels are associated with more Rapid, decline of renal function, in patients with DM type 2. *Clin Nephrol* 2005 Jun;63(6):429-36.
142. Ekin S, Mert N, Gündüz H, Meral I. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2003 Sep;94(3):193-201.
143. Lal J, Vasudev K, Kela AK, Jain SK. Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2003 Jan;51:37-42.
144. Norris CR, Nelson RW, Christopher MM. Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and DKA. *J Am Vet Med Assoc* 1999 Nov 15;215(10):1455-9.
145. Nagase N. Hypertension and serum magnesium in the patients with diabetes and coronary heart disease. *Hypertens Res* 1996 Jun 19; Suppl 1: S65-8.
146. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988;224(5):461-6.
147. Fort P, Lifshitz F. Magnesium status in children with IDDM. *J Am Coll Nutr J* 1986;69-78.

148. Grafton G, Bunce CM, Sheppard MC, Brown G, Baxter MA. Effect of Mg on Na-Dependent Inositol Transport. Role for Mg in etiology of diabetic complications. *Diabetes* 1992 Jan;41:35-39.
149. Hatwal A, Gujral AS, Bhatia RP, Agrawal JK, Bajpai HJ. Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta Ophtalmol Copenh* 1989 Dec;67(6):714-176.
150. Schwarz P, Sorensen HA, Memsen G, Fries J, Transbol I, Mc Nair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in DM, a tri sodium citrate clamp study. *Acta Endocri Copenh* 1992 Mar; 26(3):260-263.
151. Sheehan JP. Magnesium deficiency and DM. *Magnes Trace Elem* 1991-92;10(2-4):215-219.
152. White JR, Campbell RK. Magnesium and DM. A review *Ann Pharmacother* 1993 Jun;27(6):775-780.
153. Workman ML. Magnesium and phosphorus. The neglected electrolytes. *HACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1992 Aug;3(3):655-663.
154. De Leeuw I, Vertommen J, Abs R. The magnesium content of trabecular bone in diabetic subjects. *Biomedicine* 1979;29:16-17.
155. Yajnik CS, Smith RF, Hockaday TDR, Ward NI. Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. *Bri Med J* 1984;288:1032-1034.
156. Beckett AG, Lewis JG. Serum magnesium in diabetes mellitus. *Clin Sci* 1959;18:597-604.
157. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Healt Syst Pharm* 2004 Aug 1;61(15):1569-76.
158. Jialal I, Joubert SM. The biochemical profile in Indian patients with NIDDM in the young with retinopathy. *Diabetes Metab* 1985 Aug;11(4):262-5.
159. Shahid SM, Rafique R, Mahboob T. Electrolytes and sodium transport mechanism in diabetes mellitus. *Pak J Pharm Sci* 2005 Apr;18(2):6-10.
160. Jacober SJ, Fisher G, Lery J. Plasma magnesium in type 1 DM: Relation to retinopathy and nephropathy and the effect of insulin pump therapy. *Diabetes* 1987;36(Supp 1):107A.

161. Mather HM, Levin GE. Magnesium status in diabetes. *Lancet* 1979;1:924.
162. Ceriello A, Guigliano D, Dellorusso P, Passariello N. Hypomagnesemia in relation to diabetic retinopathy. *Diabetes Can* 1980;5:558-559.
163. Walti MK, Zimmermann MB, Spinaz GA, Hurrell RF. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003 May 17;133(19-20):289-92.
164. Simsek E, Karabay M, Kocabay K: Assessment of status in newly diagnosed diabetic children: measurement of erythrocyte magnesium level and magnesium tolerance testing. *Turk Pediatr* 2005 Apr-Jun;47(2):132-7.
165. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Poalisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003 Feb-Jun;24(1-3):39-52.
166. Barbagallo M, Gupta RK, Dominguez LJ, Resnick LM. Cellular ionic alterations with age: relation to hypertension and diabetes. *J Am Geriatr Soc* 2000 Sep;48(9):1111-6.
167. de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin requiring Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1998 Jun;15(6):503-7.
168. Simeckova A, Zamrazil V, Cerovska J, Stolba P. Changes of calcemia and magnesemia during OGTT in relation to glucose tolerance. *Endocr Regul* 1994 Dec;28(4):205-9.
169. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magn Res* 2004 Jun;17(2):126-36.
170. Zamrazil V, Simeckova A, Vana V, Bednar J, Vondra K. Changes in magnesium and ionized calcium serum levels in disorders of glucose tolerance. *Vnitr Lek* 1990 Jun;36(6):531-6.
171. White JR, Campbell RK. Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993 Jun;27(6):775-80.
172. Guerrero-Romero F, Rodriguez- Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2002 Dec;39(4):209-13.
173. Yokota K, Kato M, Lister F, Li H, Hayakawa T, Kikuta T, Kageyama S, Tajima N. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004 Oct;23(5):506-509.