



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA,
TAKİP SIRASINDA SÜRDÜRÜLEBİLİR HBA1C HEDEFLERİNİN
KARDİYOASKÜLER MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE
İLİşKİSİ

Dr. Ezgi Emre

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA,
TAKİP SIRASINDA SÜRDÜRÜLEBİLİR HBA1C HEDEFLERİNİN
KARDİYOYASKÜLER MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Ezgi EMRE

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAÖĞLU

Uz. Dr. Emre HOCA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen, mükemmel hocalığının yanında her zaman sevgisini hissettiğimiz, tez hazırlama sürecimin her aşamasında sabır ve ilgi gösteren, tezimin hazırlanmasında büyük emek sahibi çok değerli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra ATAÖĞLU'na,

Uzmanlık eğitim sürecimde kliniğinde yer almaktan onur duyduğum, bilgisi ve donanımı ile yol gösterici olan, en sıkıntılı dönemleri bile keyifli hale getirebilen çok değerli hocam Doç. Dr. Süleyman AHBAP'a

Yeni mezun bir doktor olarak göreve başladığım bu hastanede hekimlik nosyonu kazanmamda büyük emeği olan, desteğini hiç esirgemeyen ve sabırla öğreten, zarafetine hayran olduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Zeynep KARAALI'ye

Her zaman yanımızda hissettiğimiz, dahiliye sevgisi ve meslek aşkına hayran olduğum, tüm sorularımıza yanıt üreten ve yanımızda mücadele eden tez danışman uzmanım Uz. Dr. Emre HOCA'ya

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, dahiliye ve yandal uzmanlarımıza,

Arkadaşlıkları ile bana çok şey katan, tüm zorlukları ve güzel anıları paylaştığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarımıza,

Sevgi, destek ve emeğini her zaman hissettiğim, motivasyon kaynağım ve uzmanlığımın esas mimarı sevgili annem Beyaz Gül EMRE'ye,

Yol arkadaşım, sırdaşım, en büyük şansım biricik ablam Melek EMRE'ye

Ve isteyince neler yapılabileceğini gösteren, her zaman ve her koşulda güvenen, destekleyen, ilerlemek istediğim yola fener tutan dedem Hüseyin EMRE'ye

Teşekkür ederim.

“Kadınlarını geride bırakan toplum geri kalmaya mahkumdur” diyen, özgür ve hayatın her aşamasında söz sahibi olan “Cumhuriyet kadını”nı yetiştirmek için reformlar yapan ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK’e sonsuz minnetle...



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Diyabetes Mellitus Tanımı.....	3
Diyabetes Mellitus Tarihçe.....	3
Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji.....	4
Diyabetes Mellitus Semptomları.....	6
Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	6
Diyabetes Mellitus Sınıflandırma.....	9
• Tip 1 DM.....	9
• Gestasyonel DM.....	11
• Diğer spesifik diyabet tipleri.....	12
1. Monogenik diyabet sendromları.....	12
1.1. Neonatal diyabet.....	12
1.2. Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY).....	13
2. Pankreas hastalıklarına sekonder diyabet.....	13
3. Transplantasyonla ilişkili diyabet.....	14

• Tip 2 DM.....	14
1. Patogenez.....	14
2. Tedavi.....	16
2.1. Tarama.....	16
2.2. Yaşam tarzı değişiklikleri.....	17
2.2.1. Diyet.....	17
2.2.2. Egzersiz.....	17
2.3. Farmakolojik tedavi.....	17
2.3.1. Biguanid grubu ilaçlar.....	18
2.3.2. Sekretogog ilaçlar.....	19
2.3.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar.....	19
2.3.4. Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar.....	20
2.3.5. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri.....	20
2.3.6. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri.....	20
2.3.7. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri.....	21
2.3.8. İnsülinler.....	22
3. Komplikasyonlar.....	23
3.1. Akut komplikasyonlar.....	23
3.2. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	23
3.2.1. Diyabetik retinopati.....	23
3.2.2. Diyabetik nefropati.....	23
3.2.3. Diyabetik nöropati.....	24
3.3. Makrovasküler komplikasyonlar.....	24
3.3.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar.....	24
• Metabolik hafıza.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	41
LİMİTASYONLAR.....	47
SONUÇ.....	48

KAYNAKÇA.....	49
---------------	----



KISALTMALAR

ACEi.....:	Anjiotensin Coverting Enzim İnhibitörü
ADA.....:	Amerikan Diyabet Derneği
AF.....:	Atrial Fibrilasyon
ALT.....:	Alanin Aminotransferaz
APG.....:	Açlık Plazma Glukozu
ARB.....:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
AST.....:	Aspartat Aminotransferaz
BAG.....:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT.....:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DM.....:	Diabetes Mellitus
DPP4-i.....:	Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri
DSÖ.....:	Dünya Sağlık Örgütü
EPO.....:	Eritropoetin
GDM.....:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLP-1A.....:	Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HbA1c.....:	Glikozilenmiş Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGB.....:	Hemoglobin
HT.....:	Hipertansiyon
İKH.....:	İskemik Kalp Hastalığı
K.....:	Potasyum
KBH.....:	Kronik Böbrek Hasarı
KKY.....:	Konjestif Kalp Yetersizliği
KVH.....:	Kardiyovasküler Hastalık
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults (Erişkinlerde Latent Otoimmun Diyabet)
LDL.....:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MEN.....:	Multipl Endokrin Neoplazi
MODY.....:	Maturity Onset Diabetes Of The Young; Monogenik Diyabet

MPS.....:	Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi
Na.....:	Sodyum
OGTT.....:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	Plazma Glukozu
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLT.....:	Platelet
PPAR-γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ
SGLT2i.....:	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
SVH.....:	Serobrovasküler Hasar
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC.....:	White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)
TSH.....:	Tiroid Stimulan Hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri	7
Tablo 2: Prediyabetik ve asemptomatik hastalarda tarama kriterleri.....	8
Tablo 3: Gestasyonel diabetes mellitus taraması ve tanısı.....	8
Tablo 4: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	10
Tablo 5: Tip 1 ve Tip 2 DM'nin genel özellikleri.....	11
Tablo 6: Gestasyonel DM risk faktörleri.....	12
Tablo 7: Tip 2 DM farmakolojik tedavisi	18
Tablo 8: İnsülin preparatları.....	23
Tablo 9: Takip sırasında komplikasyon gelişen hasta sayısı.....	30
Tablo 10: Mikrovasküler komplikasyon ve risk faktörleri arasındaki ilişki.....	32
Tablo 11: Makrovasküler komplikasyon ve risk faktörleri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 12: Glukoz, üre, kreatinin, protein/kreatinin değerlerinin mikrovasküler komplikasyon ile ilişkisi.....	37
Tablo 13: Medikal tedaviler ve komplikasyonlar arasındaki ilişki	38
Tablo 14: Lojistik regresyon analizi	39
Tablo 15: Cox regresyon analizi	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Ülke gelir gruplarına göre diyabet prevalansı, 1980-2014.....	5
Şekil 2: Diyabet patofizyolojisinde uğursuz sekizli.....	16
Şekil 3: Oral antidiyabetik ajanların etki mekanizması.....	21
Şekil 4: Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler riske sebep olan faktörler.....	25
Şekil 5: Metabolik bellekte rol alan mekanizmalar	26
Şekil 6: Diyabet yaşı ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki.....	31
Şekil 7: Fenofibrat kullanımı ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki.....	31
Şekil 8: Diyabet yaşı, tüm hedef toplam ve komplikasyonların karşılaştırılması.....	33
Şekil 9: Diyabet yaşı, HbA1c hedef ve mikrovasküler komplikasyon arasındaki ilişki	34
Şekil 10: Diyabet yaşı ≥ 10 yıl olan hastalarla komplikasyonlar arasındaki ilişki.....	35
Şekil 11: λ HbA1c'nin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi....	35
Şekil 12: Toplam takip süresi ≥ 3 yıl olan hastalarda Kaplan Mayer analizi	40

ÖZET

Amaç: DM tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Patofizyolojiyi anlamak, komplikasyonların oluşmasını engellemek veya etkilerini geri çevirmek için uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Tip 2 diabetes mellitus tanılı, hastanemiz diyabet polikliniğinden takipli hastaları değerlendirdik. Hasta profili, risk faktörleri, uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran ve en az bir yıl takipleri devam eden tip 2 diabetes mellitus tanılı 124 hastanın dört yıl süresince tüm başvuruları incelendi. Hastaların yaşı, diyabet süresi, takip süresi, laboratuvar sonuçları, uygulanan medikal tedaviler ve kullanım süresi, gelişen komplikasyonlar not edildi. Hastaların sonuçları yıllık olarak değerlendirildi ve laboratuvar sonuçları yıl içerisindeki başvurularda elde edilen sonuçların ortalaması alınarak not edildi. HbA1c1(1. yıl HbA1c ortalaması), HbA1c2 (2. yıl HbA1c ortalaması), HbA1c3, HbA1c4 ve bunların aritmetik ortalaması alınarak HbA1c-toplam değeri elde edildi, bu değerlerin hedefte olup olmaması not edildi. λHbA1c [$\lambda\text{HbA1c}=(\text{HbA1c2}-\text{HbA1c1})/\text{HbA1c1}\times 100$] hesaplandı, değişmemiş/ azalmış veya artmış olmasına göre değerlendirildi. LDL1 (1. yıl LDL ortalaması), LDL2, LDL3, LDL4 ve LDL-toplam (LDL1, LDL2, LDL3 ve LDL4'ün aritmetik ortalaması) hedefte olup olmamasına göre değerlendirildi. λLDL [$\lambda\text{LDL}=(\text{LDL2}-\text{LDL1})/\text{LDL1}\times 100$] hesaplandı, azalmış/değişmemiş veya artmış olmasına göre gruplandırıldı. Risk faktörlerinin sayısı arttıkça komplikasyon geliştirme oranını karşılaştırmak için tüm risk toplam hesaplandı. Takip süresince elde edilen laboratuvar değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak HbA1c-toplam, LDL-toplam, trigliserit-toplam elde edildi, bu parametreler hedefte ise "0", hedefte değil ise "1" olarak gruplandırıldı. HbA1c-toplam hedef, LDL-toplam hedef, trigliserit-toplam hedefin aldığı değerler toplanarak tüm risk toplam hesaplandı. Sonuçlar 0, 1, 2, 3 şeklinde gruplandırıldı. Tüm bu parametreler mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 71'i kadın, 53'ü erkek toplan 124 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58 (min 35, max 80), yaş ortalamasında kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Cinsiyet ile diyabet komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.222$). İleri diyabet yaşı ile mikrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.046$) ve makrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.001$) saptandı. Diyabet tedavisinde HbA1c değerinin hedefte olmaması durumunda mikrovasküler komplikasyon geliştiren hasta sayısında artış görüldü. Risk faktörü sayısı artması ile mikrovasküler komplikasyon oranında artış saptandı ($p=0.057$). Birden çok risk faktörü olmasının, ileri diyabet yaşından daha fazla komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı. Diyabet yaşı artması ile orantılı olarak makrovasküler komplikasyon oranında belirgin artış saptandı ($p=0.001$). λ HbA1c artmış olması ile makrovasküler komplikasyon oranında belirgin artış saptandı ($p=0.036$). Hastanın takip süresi sonunda hala kontrol altına alınamayan LDL-kolesterol hedef değerinin, ilk yıllarda hedefte olmamasına nazaran daha fazla makrovasküler komplikasyonda artışa sebep olduğu saptandı ($p=0.049$). λ HbA1c'nin min. 1.069 max. 9.296 risk artışı oluşturduğu hesaplandı ($p=0.037$). HbA1c'deki yükselmenin makrovasküler komplikasyon riskini 3.1 kat artırdığı ve bu risk artışının yaş ve diyabet yaşından bağımsız olduğu saptandı.

Sonuç: Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda gelişen komplikasyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hem hastaların hayat kalitesi üzerindeki etkisi hem de bu hastaların sağlık sistemi üzerindeki yükü göz önüne alındığında komplikasyonların önlenmesi için yapılan planlamalar önem arz etmektedir. Çalışmamızda diyabet komplikasyonları ile HbA1c değişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda tanı anında uygun medikal tedavinin başlanması, hipergliseminin hızla kontrol altına alınması ve HbA1c'nin kontrol altında seyretmesi ile komplikasyonların önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: metabolik hafıza, diyabetes mellitus, diyabet komplikasyonları, kardiyovasküler mortalite, delta HbA1c

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are the most important causes of mortality and morbidity in patients with DM. Studies have been conducted for many years to understand the pathophysiology and to prevent the occurrence of complications or reverse their effects. In this study, the patients who were diagnosed with Type 2 diabetes mellitus and followed up in the diabetes outpatient clinic of our hospital were evaluated. We aimed to determine the relationship between patient profile, risk factors, treatment regimens and complications.

Materials and Methods: 124 type 2 diabetes patients who applied to the Haseki Training and Research Hospital Diabetes Polyclinic and were followed up for at least one year between 2018-2022 were included. Age of patients, duration of diabetes, follow-up period, laboratory results, medical treatments, duration of use and complications were recorded. The results of the patients were evaluated annually and the laboratory results were noted by taking the average of the results of the applications during the year. HbA1c-total value was obtained by taking HbA1c1 (1st year control HbA1c average), HbA1c2, HbA1c3, HbA1c4 and their arithmetic average, and it was noted whether these values were on target or not. λHbA1c [$\lambda\text{HbA1c}=(\text{HbA1c2}-\text{HbA1c1})/\text{HbA1c1}\times 100$] was calculated and evaluated according to whether it was unchanged/decreased or increased. LDL1 (1 year mean LDL), LDL2, LDL3, LDL4 and LDL-total were assessed according to whether they were on target. λLDL was calculated, grouped according to decreased/unchanged or increased. Total risk was calculated using the formula $\text{HbA1c-total target}+\text{LDL-total target}+\text{triglyceride-total target}$. Results were grouped as 0,1,2,3. All these parameters were compared with microvascular complications and macrovascular complications.

Results: The mean age of the patients is 58(min 35, max 80), there was no significant difference between the male and female genders in terms of mean age. No significant relationship was found between gender and diabetes complications ($p=0.222$).

It has been determined that the rate of development of microvascular complications and the rate of development of macrovascular complications increase with advancing diabetes age.

The number of patients who developed microvascular complications increased when the HbA1c value was not at the targeted level. An increase in the rate of microvascular complications was detected with the increase in the number of risk factors. It was determined that having more than one risk factor was associated more with the development of complications than advanced diabetes age. There was a significant increase in the rate of microvascular complications with increasing diabetes age. There was a significant increase in the macrovascular complication rate with the increase in λ HbA1c. It has been calculated that λ HbA1c creates a risk increase of minimum 1.069 and maximum 9.296 times ($p=0.037$). It was determined that a unit increase in HbA1c increased the risk of macrovascular complications by 3.1 times and this risk increase was independent of age and diabetes age.

Conclusion: Complications that develop in patients with type 2 diabetes mellitus are an important cause of mortality and morbidity. Considering both the impact on the quality of life of patients and the burden of these patients on the health system, planning to prevent complications is important. In our study, the relationship between diabetes complications and HbA1c changes were observed. Complications can be prevented in patients with type 2 diabetes mellitus by initiating appropriate medical treatment at the time of diagnosis, rapidly controlling hyperglycemia, and keeping HbA1c under control.

Key words: metabolic memory, diabetes mellitus, diabetes complications, cardiovascular mortality, delta HbA1c

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus değişik oranlarda insülin direncinin eşlik ettiği insülin sekresyonunda bozulma sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize durumdur. Tüm diabetes mellitus (DM) tanılı hastaların %90-95'ini tip 2 DM oluşturmaktadır. (1) Diyabet bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında önemli bir halk sağlığı sorunudur. (2) DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre “2000-2016 yılları arasında diyabetten erken ölümlerde %5'lik bir artış olduğu, 2019 yılında diyabet nedeniyle 1.5 milyon ölüm olduğu tahmin edilmektedir. 70 yaşından önce tüm ölümlerin %43'ü hiperglisemi ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin de içinde yer aldığı bulaşıcı olmayan hastalıklar global yıllık ölümlerin %74'ünü oluşturmaktadır. (3) Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet prevelansı %13-14'tür. TURDEP 2 çalışmasında diyabet prevelansı %16.5 ve bu hastaların %45.5'i yeni tanı almış, prediyabet prevelansı %30.8 olarak saptanmıştır. (4) Tüm yaşam boyunca diyabet riski 2000 yılından sonra doğan erkeklerde %32.8, kadınlarda %38.5'tir. Hastaların %50'si tanı anında asemptomatiktir. (1) Hastalar hiperglisemi semptomları veya diyabetik komplikasyonlar ile başvurabilirler. Uzun yıllar kötü kontrol edilen hiperglisemi pek çok komplikasyona neden olur. Vasküler komplikasyonların oluşmasında; süperoksit oluşumu, proteinkinaz c aktivasyonu, sorbitol birikiminin artması, eşlik eden HT (hipertansiyon), dislipidemi, arteryel mikrotrombüsler, hiperglisemi, hiperinsülinemi, vasküler otheregölasyonun bozulması altta yatan patolojilerdir.

Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatidir, bunlar diyabetin en sık görülen üç komplikasyonudur. Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda ateroskleroz, angina pectoris, miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak, konjestif kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığıdır. (5) DM tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hiperglisemi, dislipidemi, inflamasyon diyabet tanılı hastalarda aterosklerozu ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. (6) Hipertansiyon, obezite, sigara, ailede koroner arter hastalığı öyküsü ve albuminüri varlığı diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artıran diğer faktörlerdir. (7)

Patofizyolojiyi anlamak, komplikasyonların oluşmasını engellemek veya etkilerini geri çevirmek için uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Birçok kanıt elde edilmiş olsa da yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Biz de bu çalışmamızda Tip 2 diabetes mellitus tanılı, hastanemiz diyabet polikliniğinden takipli hastaları değerlendirdik. Hasta profili, risk faktörleri, uygulanan tedaviler ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanım

Diabetes Mellitus (DM), insülin salgısında veya etkisinde yetersizlik nedeniyle gelişen, hiperglisemi ile karakterize ve multisistemik etki gösteren kronik, progresif bir metabolik hastalıktır. (8)

Tarihçe

Diabetes ve Mellitus adı, Yunanca akıp giden anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus sözcüklerinden türetilmiştir. İlk kez M.S. 2. yüzyılda Kapadokya'lı Arateus çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçiya benzeterek hastalığa “Diabetes” adını vermiştir. (9)

DM'nin antik çağa kadar uzanan geçmişinin olduğunu gösteren kaynaklar mevcuttur. Antik çağdaki hekimler diyabetin ayırt edici özelliklerini gözlemlemiş ve tedavi yöntemleri önermişlerdir. Kahun papirüsünde (M.Ö. 2000) “Susamış bir kadının tedavisi”, Ebers papirüsünde aşırı susuzluk çeken, çok idrar yapan ve bitki özleriyle tedavi edilen hastalara dair metinler bulabiliriz. Ancak Ebers papirüsünün çevirmeni endokrinolog Paul Ghalioungui'ye göre bu metinlerde diyabet tanımı eksik ve yanlış olarak yorumlanmıştır. M.Ö. 5. yüzyılda cerrah Sushruta, Samhita adlı eserinde madhumeha (bal benzeri idrar) terimini kullanmış ve pirinç, tahıllar ve tatlılar gibi aşırı gıda tüketimiyle ilişkili olduğundan bahsetmiştir. M.S. 7. Yüzyılda Chen Chuan diyabette tatlı idrarı kaydetmiş ve hastalığın karakteristik özelliklerini tanımlamıştır. 8. yüzyıldan itibaren hekimler diyabetik hastaların fronküller, ülserler gibi cilt enfeksiyonları, görme problemleri geliştirmeye eğilimli olduklarını gözlemlemişlerdir. 11. yüzyılda ünlü Türk hekimi İbn-i Sina El-Kanun isimli kitabında diyabeti tanımlamış, diyabetik hastalarda kangren ve cinsel işlev bozukluğu gibi komplikasyonlardan bahsetmiştir. (10) 17. yüzyılda Thomas Willis diyabet hastalarında idrarın tatlı tadından bahsetmiş, diyabeti yeme alışkanlıkları ve psikolojik durumla ilişkilendirmiş ve diyabetik nöropatiyi tanımlamıştır.

İdrarın neden tatlı olduğunu 18. yüzyılda Dr. Matthew Dobson kanıtlamıştır. 19. yüzyılda Claude Bernard yaptığı birçok hayvan çalışması ile karaciğerin glukojenik etkisini göstermiş, glukoneogenez basamaklarını açıklamada yol gösterici olmuştur. (11) 19. yüzyılın sonlarında Minkowski ve von Mering tarafından yapılan hayvan deneyleri ile pankreasın, glukoz homeostazında önemli bir hormon merkezi olduğunu göstermiştir. (10) 20. yüzyılın ilk çeyreğinde Frederick Banting, Moses Barron' un "Langerhans adacıklarının diyabetle ilişkisi" hakkında yayınladığı makaleden etkilenmiş ve diyabet konusunda çalışmalara odaklanmış, Charles Best ile iş birliği yapmaya başlamıştır. Yaptıkları çalışmalarla insülini keşfetmiş ve bu keşifleri ile milyonlarca hastanın hayatta kalmasını sağlamış ve diyabet hastalarına normal bir yaşam sürme imkânı doğmuştur. Bu çalışmaları ile Nobel ödülüne sahip olmuşlardır. (12)

Daha sonraki yıllarda insülin saflaştırma yöntemleri ve yeni insülin formülasyonları geliştirilmiştir, halen gelişmeler devam etmektedir.

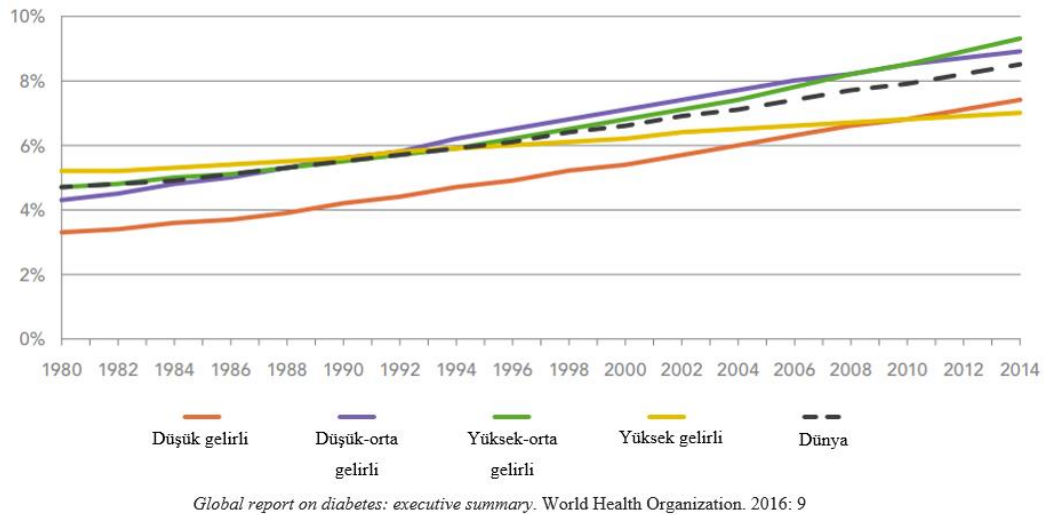
Epidemiyoloji

Diyabet bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık prevalansı ve vaka sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Global kilo alımı, obezite insidansının artması, inaktivite, şehirleşme ve yaş ortalamasının artması ile orantılı olarak diyabetli birey sayısı artmaktadır. Onat ve ark. yaptığı çalışma, Türk kadınlarında diyabetin ana belirleyicisinin abdominal obezite olduğunu göstermiştir. (13)

DSÖ verilerine göre "1980'de 108 milyon (%4.7) hasta, 2014'te 422 milyon (%8.5) hasta olduğu tahmin edilmektedir." Yine DSÖ verilerine göre "2000-2016 yılları arasında diyabetten erken ölümlerde %5'lik bir artış olduğu, 2019 yılında diyabet nedeniyle 1.5 milyon ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Tüm ölüm nedenleri arasında diyabet dokuzuncu sırada yer almaktadır." 70 yaşından önce tüm ölümlerin %43'ü hiperglisemi ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin de içinde yer aldığı bulaşıcı olmayan hastalıklar global yıllık ölümlerin %74'ünü oluşturmaktadır ve her yıl 30-69 yaşları arasında 15 milyondan fazla insanın erken ölümünden sorumlu tutulmaktadır. (3)

Tip 1 ve tip 2 DM için ayrı prevelans tahminleri olmamakla birlikte küresel vücut kitle indeksinde artış ile çocuk yaş grubunda da tip 2 DM sıklığı artmaktadır. TURDEP-II çalışması verilerine göre diyabet prevelansının göz ardı edilemeyecek ölçüde artış gösterdiği, epidemi olarak tanımlanabileceği görülmekte ve Türkiye’de 6.5 milyon diyabetlinin olduğu tahmin edilmektedir. TURDEP-I verileri ile kıyaslandığında diyabet prevelansının %90, obezitenin %40 artış gösterdiği görülmektedir. TURDEP-II ve TURDEP-I çalışmalarının diyabet prevelansları kıyaslandığında; son 12 yılda 2.13 kat artış, yılda %6.5 artış olduğu görülmektedir. (4) 2006 yılında Onat ve ark. yaptığı çalışma, 2.8 milyon diyabet tanılı hasta olduğu (35 yaş üstü nüfusun %11’i) ve bu hastaların 790 bininin <50 yaş olduğu tahmin edilmektedir. (13) Bu durumdan diyabet risk faktörlerinde artış sorumludur. Tüm dünyada diyabet prevelansı artmaktadır. Ancak şekil-1 de görüldüğü üzere son 10 yıldaki artış hızı düşük orta gelirli ülkelerde, gelişmiş ülkelerden daha fazladır.

Düşük ve orta gelirli ülkeler bulaşıcı olmayan hastalıkları taramak, teşhis etmek ve tedavi etmek için gereken donanıma sahip olmadıklarından erken ölümlerin %85’inin yükü bu ülkelerdedir. Diyabetin etkisini azaltmak için ulusal ve uluslararası politikalar geliştirilmiş, öneriler sunulmuştur. Ancak koordineli, çok bileşenli müdahaleler ile fark oluşturulabilir. (3)



Şekil-1: Ülke gelir gruplarına göre diyabet prevelansı, 1980-2014 (3)

Semptomlar

Diyabetin en sık görülen semptomları hiperglisemiye sekonder gelişir. Glukozüriye sekonder ortaya çıkan osmotik diürez, poliüri ve polidipsiye neden olur. Sekonder olarak ortostatik hipotansiyon, dehidratasyon oluşabilir. Ciddi dehidratasyon sonucu halsizlik, yorgunluk, mental durum değişiklikleri görülebilir. Semptomlar hiperglisemi derecesine göre değişkenlik gösterir. Bunlar dışında polifaji veya iştahsızlık, noktüri, ağız kuruluğu klasik diyabet semptomlarıdır. Açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı, bulanık görme daha az olarak görülebilir. (5)

Tanı Kriterleri

Diyabet şüphesi varlığında açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukoz düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Tablo 1’de güncel tanı kriterleri görülmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenen diyabet tanı kriterleri yaygın olarak referans alınmaktadır. Buna göre “ardışık iki ölçüm ile açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dl saptanması, diyabet semptomları olan bireyde günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl saptanması” tanı koydurucudur. Diyabet şüphesi olan fakat diğer testler ile aşikâr diabetes mellitus tanısı konulamamış hastalarda OGTT yapılması önerilmektedir. 75 gr glukoz ile standart OGTT ve test öncesi en az 8 saatlik açlık önerilmektedir. (7)

HbA1c, son 3 aylık dönemde kan şekeri ortalamasını gösteren, kronik glisemi belirteçidir. Glisemi kontrolünde standart biyomarker olarak kullanılmakta ve diyabetli hastanın yönetiminde önemli rol oynamaktadır. (14) HbA1c’nin standardizasyondaki sorunlar nedeni ile diyabet tanısında kullanılması uzun süre önerilmemiştir. Ancak yapılan çalışmalar ile prognostik önemi kanıtlanmış, diyabet tanı testleri arasında yerini almıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm laboratuvarların HbA1c ölçüm tekniklerinin “Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı” (NGSP) tarafından sertifika verilmiş olması, tahlil sonuçlarının “Diabetes Control and Complications Trial” çalışmasında kullanılan ve altın standart olan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile kalibre edilmiş olması gerekmektedir.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesinin 2008 yılında aldığı karar ile, evrensel standardizasyon kurallarına uyularak ölçülen HbA1c'nin, diyabet tanısı için eşik noktasını %6.5 olarak kararlaştırmışlardır. (7) Hemoglobinoopatilerde bazı HbA1c ölçüm yöntemleri ile açlık kan şekeri arasında diskordans olabilir, mümkünse interferans yapmayan ölçüm tekniği kullanılmalı ya da diğer tanı kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca orak hücreli anemi, gebelik, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, kanama veya kan transfüzyonu ya da EPO (eritropoetin) tedavisi, HIV tedavisi gibi eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran durumlarda HbA1c tanı testi olarak kullanılmamalıdır. (7)

Tablo1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri (7)

	<i>Aşikar DM</i>	<i>İzole BAG</i>	<i>İzole BGT</i>	<i>BAG+BGT</i>	<i>Yüksek risk grubu</i>
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-		-
HbA1c	≥%6,5	-	-		%5,7-6,4

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Fazla kilolu (VKİ ≥25 kg/m²) olup aynı zamanda bir veya daha fazla risk faktörü olan genç bireyler ve >45 yaş tüm yetişkinlerin açlık plazma glukoz düzeyi ile üç yılda bir taranması önerilmektedir. Risk faktörleri tablo 2’de görülmektedir. (15)

Amerikan Diyabet Derneği önceden diyabet tanısı olmayan tüm gebelere 24-28. gestasyon haftasında tarama ve tanı testi yapılmasını önermektedir. Tanı testi olarak iki aşamalı OGTT veya tek aşamalı OGTT yöntemlerinden biri kullanılabilir. Tarama ve tanı kriterleri tablo 3’te özetlenmiştir. (7)

Tablo 2: Prediyabetik ve asemptomatik hastalarda tarama kriterleri (15)

- Birinci derece akrabada diyabet
- Fiziksel inaktivite
- Irk/etnik köken
- Daha önce saptanan BAG, BGT veya HbA1c>%5.7-6.4
- GDM öyküsü, >4 kg bebek doğurma öyküsü
- Hipertansiyon
- HDL-kolesterol seviyesi ≤ 35 mg/dl ve/veya trigliserit seviyesi ≥ 250 mg/dl
- Polikistik over sendromu veya alkantozis nigrikans
- Vasküler hastalık öyküsü

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3: Gestasyonel diabetes mellitus taraması ve tanısı

Diyabet risk faktörü olan gebelerde birinci trimesterde tarama yapılmalıdır.

Tarama sonuçları normal ise diğer trimesterlerde tekrarlanmalıdır.

Gebeliğin 24-28. gestasyon haftasında tüm gebeler taranmalıdır.

Tek aşamalı yaklaşım

75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT

APG ≥ 92 mg/dl
1. saat PG ≥ 180 mg/dl
2. saat PG ≥ 153 mg/dl

- +

İki aşamalı yaklaşım

50 gr glukoz ile ön tarama testi
(Günün herhangi bir saatinde yapılabilir)

1. saat PG ≥ 180 mg/dl

1. saat PG =140-179 mg/dl

1. saat PG <140 mg/dl

Normal

+

+

Normal

GDM

100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT

APG ≥ 95 mg/dl
1. saat PG ≥ 180 mg/dl
2. saat PG ≥ 155 mg/dl
3. saat ≥ 140 mg/dl

≥ 2 değer yüksek

1 değer yüksek

-

GDM

Gebelikte bozulmuş glukoz toleransı

Normal

GDM tanılı tüm kadınlar doğumdan 6-12 hafta sonra OGTT ile ve 1-3 yılda bir açlık plazma glukozu ile taranmalıdır.

Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında 4 klinik tip yer almaktadır. Tablo 5’te detaylı olarak gösterilmiştir. Tip 1 DM, tip 2 DM ve GDM primer, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak tanımlanmaktadır. Hem tip 1 diabetes mellitus hem de tip 2 diabetes mellitus klinik özellikler, hastalık seyri konusunda değişkenlik görülebilen heterojen hastalıklardır. Sınıflandırma tedavi seçeneklerini değiştireceği için önemlidir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, çevresel ve genetik faktörler β hücre fonksiyonunun ilerleyici kaybına neden olur, bu durum hiperglisemi olarak kendini gösterir. (16)

Tip 1 DM:

Mutlak insülin eksikliği mevcuttur. Diyabet hastalarının %5-10’unu oluşturur. β hücre yıkımı %90 otoimmün, %10 idiyopatik nedenlidir. Adacık hücre otoantikorları (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA), anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD, GAD65), anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikorları (IA-2 ve IA-2 β) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8) pankreas β hücre yıkımının belirteçleri arasındadır. Açlık hiperglisemisi ilk kez saptandığında bu otoantikorlardan en az bir tanesi mevcuttur (hastaların %85-90’ında). Klinikte en sık anti-GAD kullanılır ve en uzun süre pozitif kalan otoantikordur. Tip1 DM güçlü HLA ilişkisine sahiptir (halotip DQB1 ve DRB1). Bazı araştırmalarda yüksek riskli popülasyonları belirlemek amaçlı kullanılmaktadır. Bu genler predispozan veya koruyucu rol alabilir. (16)

Genellikle genç yaşlarda ortaya çıkar (<30 yaş). Hastalığın okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönem olmak üzere üç pik dönemi vardır. Son zamanlarda ileri yaşlarda ortaya çıkan, yavaş seyirli LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun çocukluk çağı tip 1 diyabet ile benzer oranda görüldüğü bildirilmektedir.

β hücre rezervinde %80-90 oranında azalma olduğunda klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Semptomların aniden ortaya çıkması tipiktir. Hastalar genellikle zayıf ya da normal kilodadırlar. Ancak son yıllarda “dual diyabet”, “hibrit diyabet”, “duble diyabet”, “tip 3 diyabet” olarak adlandırılan, fenotipik olarak tip 2 diyabete benzeyen tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. (7)

Tablo 4: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (16)

1. Tip 1 DM	
• İmmun aracılı • İdiopatik	
2. Tip 2 DM	
3. Gestasyonel DM	
4. Diğer Spesifik diyabet formları	
<u>Monogenik diyabet formları</u>	<u>İlaç veya kimyasal ajanlar</u>
• MODY 1 (HNF-4α) • MODY 2 (Glukokinaz) • MODY 3 (HNF-1α) • MODY 4 (IPF-1) • MODY 5 (HNF-1B) • MODY 6 (NeuroD1) • MODY 7 (KLF11) • MODY8 (CEL) • MODY 9 (PAX4) • MODY 10 (INS) • MODY 11 (BLK) • Mitokondriyal DNA • Neonatal DM • MODY 13 (KJN11) • MODY 14 (APLL1)	• Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (immunsupresif ilaçlar)
<u>İnsülinin etkisindeki genetik defektler</u>	<u>Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</u>
• Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Tip A insülin direnci • Rabson-Mendenhall sendromu	• Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi
<u>İmmun aracılı nadir diyabet formları</u>	
• Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu	
<u>Endokrinopatiler</u>	<u>Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</u>
• Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma	• Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu
<u>İnfeksiyonlar</u>	
• Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)	

Erişkin yaş grubunda, diyabet semptomları akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf ve aile öyküsü olan hastalarda da tip 1 diyabet araştırılmalıdır. (16) Tip 1 ve tip 2 DM tablo 5’te gösterilen bazı özellikleri ile birbirinden ayrılırlar.

Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalarda gluten enteropatisi, hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, addison hastalığı, myestenia graves, vitiligo, otoimmün hepatit, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. (poligladüler otoimmün sendrom) (7)

Tablo 5: Tip 1 ve Tip 2 DM’nin genel özellikleri (5)

Özellik	Tip 1	Tip 2
Başlama yaşı	<30	>30
Bağlantılı obezite	Hayır	Çok sık
Ketoasidoza yatkınlık (İnsülin tedavisi gerekir)	Evet	Hayır
Endojen insülin salgılanması	Saptanamayacak kadar düşük	Değişken düzeyde, insülin etkisine direnç de var
İkizlerde aynı anda ortaya çıkması	≤%50	>%90
Spesifik HLA-D antijenleriyle bağlantılı	Evet	Hayır
Tanıda adacık hücresi antikorları	Evet	Hayır
Adacık patolojisi	İnsülit, β hücrelerinin çoğunda selektif kayıp	Amiloid (amilin) birkimi sık
Retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik koroner damar hastalığı riskine eğilim	Evet	Evet
Hiperglisemi oral antidiyabetik ilaçlara yanıt veriyor	Hayır	Evet (başlangıçta pek çok hastada)

Gestasyonel DM:

Gebelikte başlayan ya da gebelikte tanı alan herhangi bir düzeyde insülin intoleransıdır. Risk faktörleri tablo 6’da görülmektedir. Özellikle tip 2 DM ve obezite prevelansında artışa sekonder olarak reproduktif dönem kadınlarda tip 2 DM tanısı ve gebeliğin erken dönemlerinde tanı almamış tip 2 DM tanılı gebe sayısında artış görülmektedir. Genetik yatkınlık ve gebelikte artan kortizol, östrojen düzeyleri özellikle üçüncü trimesterde insülin direncinde artışa neden olur. Bu nedenle diyabet semptomları olan ve gebelik planlayan kadınlar prekonsepsiyonel dönemde, prekonsepsiyonel dönemde taranmamış gebeler 15. gestasyon haftasından önce ilk prenatal vizitte açlık plazma glukozu ve HbA1c taranmalıdır.

İlk taramada patoloji saptanmayan hastalar 24-28. gestasyon haftasında OGTT ile taranmalıdır. (7) (tablo 3)

Tablo 6: Gestasyonel DM risk faktörleri (7)

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş prediyabet öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Gestasyonel diabetes mellitusun komplikasyonları, fetal anomali gelişme sıklığı ve mortaliteyi artırdığı unutulmamalı, tanı ve tedavi süreci çok dikkatli yönetilmelidir. (17) GDM genellikle asemptomatiktir, sıklıkla doğumu takiben düzelir. Sonraki gebeliklerde sıklıkla tekrarlar. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. ADA, GDM tanılı tüm kadınların doğumdan 6-12 hafta sonra OGTT ile ve 1-3 yılda bir açlık plazma glukoza ile taranmasını önermektedir. (18)

Diğer spesifik diyabet tipleri:

Diyabet hastalarının <%5 ini oluştururlar.

1. Monogenik diyabet sendromları:

1.1. Neonatal diyabet:

%80-90 oranında monogenik gen defektine bağlı olarak yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan, geçici ya da kalıcı olabilen diyabet formudur. Geçici diyabet kromozom 6q24'te bulunan genlerin aşırı ekspresyonu kaynaklıdır. Kalıtsal olanlar pankreas β hücrelerinde bulunan KATP kanallarındaki KCNJ11 (Kir6.2 subunit) ve ABCC8 (SUR1 subunit) mutasyonları ve INS (insülin gen) mutasyonları kaynaklıdır.

Hangi yaşta olursa olsun yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan diyabet varlığında mutlaka genetik test yapılması önerilmektedir. (16)

1.2. Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY):

Monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) genellikle gençlerde görülür (<25 yaş), otozomal dominant geçişlidir, aile öyküsü vardır (ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet). Hastalar normal ağırlıkta, pankreas rezervi yeterli ve insülin direnci yoktur. Temel problem, insülin sekresyonundadır. MODY tanılı hastalarda otoantikorlar genellikle negatif saptanır. (16) Ancak MODY tanılı hastalarda otoantikor pozitifliğini bildiren çalışmalar vardır. (19) Tedavide genellikle insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülin ile tedavi yeterli olur. (7)

Adolesan dönemde başlayan tip 1 diyabet ve genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları MODY ayırıcı tanısına girer. Tip 1 diyabet şüphesinde c-peptit düzeyi ve diğer otoantikorların varlığı ayırt edicidir. Genç yaşta başlayan, insülin direnci olmayan, sülfanilüre grubu ilaçlara iyi yanıt veren hastalarda MODY akla gelmelidir. MODY şüphesi olan hastalarda genetik tarama planlanabilir. (7)

2. Pankreas hastalıklarına sekonder diyabet:

Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet “tip 3c diyabet”, “pankreoprivik diyabet” olarak adlandırılmaktadır. Kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, hemakromatoz, kistik fibroz ve geçirilmiş pankreas cerrahisi tip 3c diyabetin en sık nedenleridir. En sık neden olarak kronik pankreatit görülmektedir.

Pankreas ekzokrin yetmezliğin gösterilmesi, görüntülemelerde pankreas patolojisi ve tip 1 diyabetle ilişkili otoimmünitenin olmaması ayırt edicidir. (16) Tanıda en spesifik ve sensitif indirekt pankreas fonksiyon testi olan fekal elastaz kullanılır.

Kistik fibroz ülkemizde nadir olarak görülse de tip 3c diyabet nedenlerindendir ve kistik fibröz tanılı hastalarda en sık görülen komorbidite diyabettir. Tanı alan hastalar 10 yaşından itibaren yılda bir açlık plazma glukozu veya OGTT ile taranmalıdır. Kistik fibroz ile ilişkili diyabet hastalarında komplikasyon riski yüksektir. (7)

3. Transplantasyonla ilişkili diyabet:

Transplantasyon sonrası yaş, aile öyküsü, immun supresif ilaç kullanımı gibi risk faktörleri nedeni ile posttransplant diabetes mellitus görülmektedir. Bu nedenle transplantasyon sonrası akut enfeksiyonun olmadığı ve stabil tedaviye geçildiği dönemde OGTT ile diyabet taraması yapılması önerilir. (7)

Tip 2 DM:

Hiperglisemi ile seyreden, göreceli insülin eksikliğinin eşlik ettiği durum olarak tanımlanabilir. “İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus” terminolojisi kliniği tanımlamada yetersiz kalması nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Tip 2 diabetes mellitus tüm diyabet vakalarının %90-95’ini oluşturmaktadır. (17)

Tip 2 diyabet genellikle erişkin yaşta başlar (>30). Hastalar sıklıkla fazla kiloludur (VKİ >25 kg/m²) ve hastalık başlangıcında genellikle semptom yoktur. Genellikle tanı anında insülin rezervleri yeterlidir, diyabetik ketoasidoz beklenmez. Hastalık yaşı ileri olanlarda insülin rezervinde azalma ve diyabetik ketoasidoz görülebilir. Son dönemde “ketoza eğilimli diyabet” olarak adlandırılan, daha genç yaşta diyabetik ketoasidoz ile başlangıç gösteren tip 2 diyabet kliniği ile seyreden diyabet vakaları tanımlanmıştır. Bu hastalar genellikle erkek, insülin direnci bulguları olan obez bireylerdir. (7)

1. Patogenez:

Pankreas β hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu, insülin direnci ve karaciğerde artmış glukoneogenez diyabette görülen metabolik anormalliklerdir. Patogenezde genetik, epigenetik, çevresel, davranışsal ve çevresel faktörler yer alır. (17) Yapılan bir meta-analizde PI3KR1, ESR1 ve ENPP1 genlerinin tip 2 diabetes mellitus gelişmesi ile yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca adipositokin sinyal yolu ve PPAR sinyal yolunun tip 2 DM genetik riskinde rol oynadığı gösterilmiştir. 20. Kromozom üzerindeki genler (özellikle HNF4A) tip 2 DM risk artışında önemli görünse de klinik etkisi kısmen açıklanabilmiştir (eksik kalıtsallık) Aynı çalışmada popülasyonlarda bildirilen genlerin heterojenliği görülmektedir. (20)

Klinik alışmalar tip 2 diabetes mellitusun eksik kalıtsallığını duyarlı gen lokusları ve çevresel faktörler arasındaki ilişki ile açıklamaktadırlar. Bir genetik defektin etkisi çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir. (21)

Genetik veya epigenetik faktörlerden kaynaklanan çeşitli mekanizmalar yetersiz insülin sekresyonuna neden olur. Beta hre rezervinin azalmasının nedenlerinden bazıları artmış apoptozis veya azalmış β hücre rejenerasyonu, uzun süren insülin direncine bağlı beta hücrelerinin tükenmesidir. (17) Yapılan bir çalışmada tip 2 DM tanısı konulduğunda β hücre rezervinin %50 azalmış olduğu, her yıl %4 kaybın progresif olarak devam ettiği gösterilmiştir. (22)

İnsülin direnci hedef dokularda insülin yanıtının yetersizliği olarak tanımlanabilir. Tip 2 diabetes mellitusun erken dönemlerinde insülin hipersekresyonu ile kompanse edilebilir. Karaciğerde insülin direnci glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalır. Açlık durumunda hiperinsülinemiye rağmen artmış glukoz üretimi, tip 2 DM hastalarında hipergliseminin temelini oluşturur. İskelet kası hücrelerinde insülin direnci, glukozun hücre içine alınmasında azalmaya ve postprandiyal hiperglisemiye neden olur.

Pozitif aile öyküsü tip 2 diyabet gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. (17) Ailede diyabet tanılı birey sayısındaki artış ile korele olarak sonraki nesillerde diyabet riski artar, diyabet görülme yaşı azalır. (7) Yapılan bir çalışmada tip 2 DM nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %27.9'unun bir ebeveyni ya da kardeşinin de tip 2 DM nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olduğu gösterilmiştir. (23) Güçlü ailesel yatkınlığı bilinmesine rağmen tip 2 diabetes mellitusun genetiği tam olarak tanımlanamamıştır. Bu durum kazanılmış faktörlerin insülin duyarlılığı ve glisemik kontrol üzerindeki etkisi ilişkilendirilmiştir. (24)

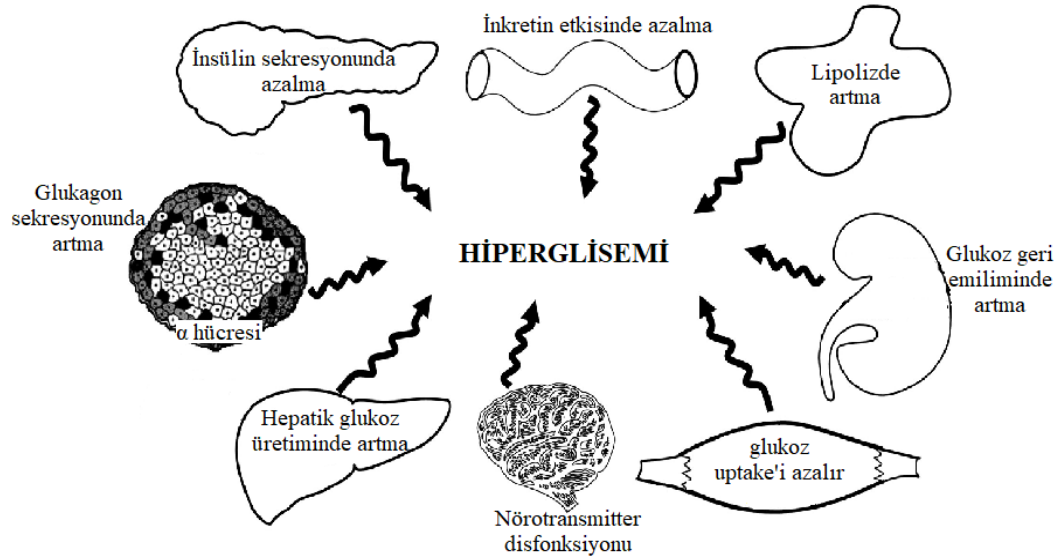
Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların çoğu genetik yatkınlığa sahip obez bireylerdir (hastaların >%90'ı kiloludur). Obezite insülin direncinde önemli bir yere sahiptir. Vücutta yağ dokusunun artması, abdominal obezite insülin direncinde önemli yere sahiptir. Visseral obeziteye artmış serbest yağ asidi konsantrasyonu eşlik eder ve normalde yağ depolanmayan birçok dokuda trigliserit depolanmasına neden olur. Bu durum birçok soruna neden olur:

1. Lipotoksititeye sekonder pankreas beta hücre disfonksiyonuna neden olur.
2. Serbest yağ asit yüksekliği periferik dokularda glukozun hücre içine alınmasını ve glikojen sentezini engeller.
3. Hepatik insülin direncine ve sekonder olarak hiperglisemiye neden olur.

Obezite ve tip 2 DM adipoz dokudan salınan adiponektinin salınımını azaltır. Adiponektin periferik dokuların insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca adiponektinin antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri vardır.

İnflamasyon, bağırsak mikrobiyatasındaki anormallikler ve immun düzensizlik diyabet patogeneğinde yer alan diğer önemli faktörlerdir. (17)

Diyabet patofizyolojisi şekil 2’de gösterildiği gibi, uğursuz sekizli olarak adlandırılan mekanizmalardan birini veya farklı kombinasyonlarını barındırabilir. (25)



Şekil 2: Diyabet patofizyolojisinde uğursuz sekizli

1. Tedavi:

1.1. Tarama

Ülkemizde diyabetik ve prediyabetik hastaların yarısını tanı almadığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle risk gruplarının belirlenmesi ve taranması önemlidir.

1.2.Yaşam tarzı değişiklikleri

Diyabet önleme grubu tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada plesobo, metformin ve yaşam tarzı değişikliğinin etkileri karşılaştırılmıştır. Yaşam tarzı değişikliği olarak diyet düzenlemeleri ve orta yoğunlukta fiziksel egzersiz ile başlangıçtaki vücut ağırlığında en az %7 kayıp hedeflenmiştir. Diyabet insidansı pleseboya kıyasla yaşam tarzı değişikliği kolunda %58, metformin kolunda %31 azalma göstermiştir. Sonuçların cinsiyet, etnisite ve ırk farklılığı göstermemesi önemlidir. (26)

1.2.1. Diyet:

Hasta değerlendirilmeli ve beslenmedeki problemler belirlenmeli ve bireyselleştirilmiş tedavi hedefi oluşturulmalıdır. Diyetisyen ve hasta sürecini birlikte planlamalıdır. Hastanın beslenme davranışının değiştirilmesinde hastanın isteği, yaşam tarzı, hastanın yaşam tarzı değişikliği yapabilme yeteneği, var olan beslenme alışkanlıkları önemlidir, buna uygun öneriler sunulmalıdır. Hasta ve hasta yakınlarına beslenme öz yönetim eğitimi verilmelidir. (7)

1.2.2. Egzersiz:

Fiziksel inaktivite önemli bir diyabet risk faktörüdür. Egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Tek bir orta şiddette egzersizin glukozun hücre içine alınmasını %40 artırdığı gösterilmiştir. (27) Yapılan bir çalışmada artan fiziksel egzersiz ile kilo kaybı olmasa dahi insülin duyarlılığının artırdığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivite; insülin duyarlılığı ve glukozun hücre içine alınması, diyabet risk faktörlerinden inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde olumlu etkisi vardır. (28) Diyabetli hastalarda fiziksel aktivite komplikasyon gelişimini, kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi azaltır. Ayrıca direnç egzersizlerinin sarkopeni üzerine olumlu etkileri vardır. (7)

1.3.Farmakolojik tedavi:

Birinci basamak tedavi yaşam tarzı değişikliklerini ve metformin tedavisini içerir. Tedavi hastanın ihtiyacına, komorbitelerine uygun olarak bireyselleştirilmelidir. Engel bir durum söz konusu değilse tanı anında farmakoterapiye başlanılmalıdır. Tip 2 DM tanılı hastalarda farmakolojik tedavi tablo 7’de gösterilmiştir. (29)

Tablo 7: Tip 2 DM farmakolojik tedavisi

Birinci basamak tedavi kapsamlı yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisini içerir. (Hastanın ihtiyacına uygun olarak bireyselleştirilmelidir.)						
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yüksek risk göstergeleri, Kalp yetmezliği, Son dönem böbrek yetmezliği				Yok		
Var				Etki sağlayan ajanları dahil edin		
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık	Kalp yetmezliği	Son dönem böbrek yetmezliği		Hipoglisemiyi Azalt	Vücut ağırlığını azalt	Maliyeti ve erişimi göz önünde bulundur
GLP1 RA ya da SGLT2i	SGLT2i	KBH + albuminüri	KBH Albuminüri yok (eGFR<60 ml/min/1,73 m ²)	DPP4-i, GLP1 RA, SGLT2i, Tiazolidindion	GLP1 RA ve/ veya SGLT2İ	İnsülin, Sülfanilüre, Tiazolidindion
HbA1c hedefin üstünde		SGLT2i ya da GLP1 RA	Kardiyovasküler riski azaltmak için takip et	HbA1c hedefin üstünde		
*GLP1 RA + SGLT2i * Tiazolidindion		HbA1c hedefin üstünde				
		GLP1 RA+SGLT2i				
HbA1c hedefin üzerinde kalırsa, Hastanın komorbiditeleri, hasta merkezli tedavi faktörleri ve yönetim gereksinimlerine göz önüne alınarak tedaviyi yoğunlaştırın						

1.3.1. Biguanid grubu ilaçlar:

Metformin karaciğerde glukoneogenezi engeller, periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır. İntestinal glukoz absorpsiyonunu azaltır, kısmen iştahı baskılar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve hafif kilo kaybına sebep olması önemli avantajlarıdır. (7) Vasoprotektif ve antitrigliseridemik etki gösterir, lipid profili üzerinde olumlu etkileri vardır. AMP'ye bağımlı protein kinaz aktivasyonu ile lipolizi inhibe eder. (30) UKPDS çalışmasında metformin kullanan hastalarda kardiyovasküler olay riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (31)

Gastrointestinal irritasyon, abdominal kramp, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği sık görülen yan etkileridir. En korkulan yan etkisi ise laktik asidozdur. (insidans <1/10000/yıl) (7)

KBH (eGFR<30 ml/dk), karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu, kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, ileri evre konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık, periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme döneminde metformin kontrendikedir.

Gebelik döneminde metformin kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur, ancak yeterli kanıt olmaması ve uzun dönem sonuçların bilinmemesi nedeni ile kullanılması önerilmemektedir. (7)

1.3.2. Sekretogog ilaçlar:

Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfanilüre grubu (glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid, glibornurid, glikuidon) ve etki mekanizması benzer, etki süresi daha kısa olan glinid grubu (repaglinid, nateglinid) olmak üzere iki genel grup ilacı barındırır. Sülfanilüreler beta hücresi plazma membranı üzerindeki ATP aracılı potasyum kanallarına bağlanarak etki gösterir. İnsülin sekresyonunu artırır, hücre içine glukoz girişini sağlar. Glinidler postprandiyal hiperglisemide etkindir.

Hipoglisemi, kilo artışı sık görülen yan etkileridir. Daha nadir olarak alerji, deri döküntüleri, hepatotoksisite, hematolojik toksisite, porfiri atağının uyarılması görülebilir. (7) Kırılgan hastalarda (yaşlı, multimorbid hastalar) hipoglisemi riski göz önünde bulundurulmalı dikkatli kullanılmalıdır. (32)

1.3.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar:

Glitazon grubu ilaçlar pioglitazon ve rosiglitazonu içerir. Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır, insülin direncini azaltırlar. Etkisini PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ)'yı hücresel düzeyde aktive ederek gösterirler. (7) Avantajları monoterapide hipoglisemi riskinin düşük olması ve renal yetmezlikte kullanılabilesidir. (32)

Ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL-kolesterol artışı ve transaminazlarda yükselme bu grup ilaçların yan etkileridir. Kardiyovasküler olay riskinde artışa neden olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Graves oftalmopatisi olan hastalarda oftamopatiyi alevlendirebilir. Postmenopozal kadın ve ileri yaş hastalarda osteoporoz ve kırık riskinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Alanin amino transferaz (ALT) yüksekliği, konjestif kalp yetersizliği (KKY), gebelik, tip 1 diyabet, makula ödemi, adolesanlar ve çocuklar, mesane kanseri hastaları veya mesane kanseri açısından şüpheli olanlarda kullanımı kontrendikedir.

Kronik ileri böbrek yetersizliğinde ödem riski nedeniyle tercih edilmemektedir. (7)

1.3.4. Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar:

Akarboz ve miglitol bu grubun üyesidir. İntestinal α -glukozidazı inhibe eder, karbonhidratların intestinal mukozadan emilimini ve yıkımını bloke eder, postprandiyal glukoz ve insülin artışını engellerler. En önemli avantajları postprandiyal hiperglisemide etkin olması, hipoglisemi riskinin düşük, kilo alımı üzerine etkisinin nötr olmasıdır. (7)

1.3.5. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A):

Eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid, tirzepatid bu grupta yer alır. GLP-1 reseptörlerinde aktivasyon sonucunda β hücrelerinde glukoz duyarlılığını artırır, glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunda artışa neden olur. α hücrelerinde glukagon sekresyonunu baskılar. Gastik boşalmanın yavaşlaması ve doyumluk hissi üzerine etkilidir. Hipoglisemi riski düşük ve kilo kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Liraglutid ve semaglutid obezite tedavinde kullanılırlar ve nonalkolik steatohepatitte olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkta olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Bulantı, kusma, diyare sık görülen yan etkileridir. Konstipasyon, karın ağrısı, kalp hızında minimal artış, pankreatit ve safra taşı oluşumu daha nadir görülen yan etkileridir.

Pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü, aşikâr gastrointestinal hastalık, ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) öyküsü, gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

1.3.6. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ, gliptinler):

Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin bu grupta yer alır. DPP-4'ü inhibe eder, GLP-1 ve GIP düzeylerini artır.

Glukoza bağımlı olarak insülin sekresyonunu arttıırırlar ve postprandiyal hiperglisemide etkindirler. Glukagon sentezini baskırlar. Hipoglisemi riskleri düşük, kilo alımı üzerine etkileri nötrdür.

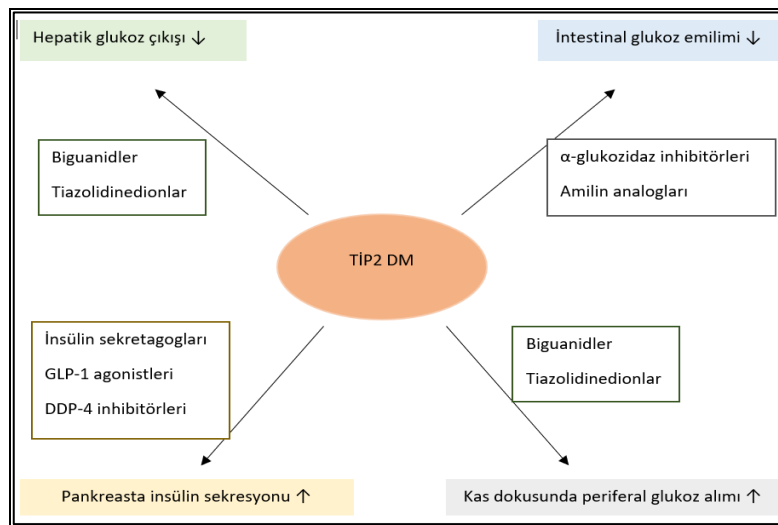
Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, eklem ağrıları, baş ağrısı sık görülen yan etkileridir. Saksagliptin kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışı artırır. Pankreatit, bullöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit daha nadir görülen yan etkileridir.

Karaciğer yetersizliği, ağır böbrek yetersizliği, gebelik ve laktasyon, kalp yetersizliğinde kontrendikedir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. (7)

1.3.7. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri: (glukoretikler/gliflozinler)

Kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin bu grupta yer alır. Renal proksimal tubulusda SGLT 2'yi inhibe eder, renal glukoz reabsorbsiyonunu azaltır, glukozüriyi artırır. (7) Hiperglisemi üzerine etkileri insülin bağımsız, hipoglisemi riski düşük, kilo kaybı üzerinde olumlu etkileri vardır. (32) Albuminüriyi azaltması önemli özelliklerindendir. Kardiyovasküler hastalık ve renal yetmezlikte olumlu etkileri vardır.

Poliüri, dehidratasyon, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, baş dönmesi, başlangıçta LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar artış, genitoüriner enfeksiyonlar sık görülen yan etkileridir. Fournier gangreni nadiren görülebilir. (7)



Şekil 3: Oral antidiyabetik ajanların etki mekanizması (17)

Şekil 3'te oral antidiyabetik ilaçların kan glukozunu düşürme mekanizması özetlenmiştir. (17)

1.3.8. İnsülinler

Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda deforme insülin sekresyonun düzeltilmesi, hipergliseminin kontrolü ve gluko-lipotoksitenin kontrolünü sağlamak için insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. İnsülinopeni olan hastalarda hiperglisemi düzeltmesinin yanında, insülinopeniye sekonder olarak ortaya çıkan metabolik bozukluklar ve katabolik süreç üzerinde de olumlu etkisi vardır. (7) UKPDS 49 çalışması ile gösterilmiştir ki “çoğu hastada, glisemik kontrolün sağlanmasında monoterapi yetersiz kalmaktadır. Hastaların >%50'sinin kombine tedavi ihtiyacı olmaktadır. Tanı anından 9 yıl sonra hastaların %75'inin kombine tedaviye ihtiyacı olacaktır. Diyabet yaş >9 olan hastaların çoğunda kombine oral anti diyabetik tedavi, glisemik hedefi sağlamakta yetersiz kalacak ve hastaların insülin ihtiyacı oluşacaktır”. Bu durum ilerleyici beta hücre kaybı ile açıklanabilir. (33)

Basal insülin, oral antidiyabetik ilaçlarla kombine olarak veya başlangıç tedavide tek başına kullanılabilir. Tedavi dozları hastanın vücut ağırlığı (0.1-0.2 ünite/kg/gün) ve hiperglisemi seviyesi dikkate alınarak titre edilir, bireysel doz saptanır. Temel etkisi hepatik glukoneogenezi baskılamak ve gün boyu açlık kan şekeri kontrolünü sağlamaktır. Bu amaçla uzun etkili insülinler veya NPH insülin kullanılabilir. Çoğu hastada glisemik hedeflere ulaşmak için prandiyal insülin ihtiyacı oluşur. İnsülin tedavisinde hastanın ihtiyaç duyduğu öğün ve bireyselleştirilmiş tedavi dozunu belirlemek için evde kan şekeri takibi ve HbA1c ölçümü gereklidir. Hastanın ihtiyacına göre kullanılmak üzere GLP1 RA ile kombine edilmiş insülin formları ve mix insülin formları mevcuttur. Tablo 8'de kullanılan insülin preperatları özetlenmiştir.

Tetkiklerinde açlık kan şekeri ≥ 300 mg/dl veya HbA1c >%10 veya hiperglisemi semptomları veya katabolizma yanıtı olan hastalarda insülin tedavisine başlayıp, glukoz toksitesini kırmak, glukoz toksisitesi düzeldikçe tedavi rejiminin revize edilmesi önerilmektedir. (29)

Tablo 8: insülin preparatları (29)

Hızlı Etkili	Lispro Glulisine Aspart İnhaler İnsülin
Kısa Etkili	Human Regular
Orta Etkili	Human NPH
Konsantre Human Regüler İnsülin	U-500 Human Regular İnsulin
Uzun Etkili	Glargine Detemir Deglutec
Mix İnsülin	NPH/Regular 70/30 Lispro 50/50 Lispro 75/25 Aspart 70/30
Mix İnsülin/GLP1 RA	Glargin/Lixisenatid Degludec/Liraglutide

3. Komplikasyonlar:

3.1. Akut komplikasyonlar:

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olmak üzere dört başlık altında değerlendirilir.

3.2. Mikrovasküler komplikasyonlar:

3.2.1. Diyabetik retinopati:

Diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkili vasküler bir komplikasyondur. Tip 2 DM tanılı hastalarda, tanı anından itibaren göz dibi muayenesi önerilmelidir. Optimal glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid kontrolü retinopati riskini ve retinopati gelişen hastalarda ilerleme hızını azaltır. (7)

3.2.2. Diyabetik nefropati:

Önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Tip 2 DM tanılı hastalar tanı anından itibaren diyabetik böbrek hastalığı açısından taranmalıdır. Tam idrar tahlili ve spot idrarda albümin/kreatinin oranı ile tarama yapılır. Persistan olarak proteinüri saptanan hastada, hipertansiyon saptanmasa dahi ACEi veya ARB verilebilir. Kronik böbrek hastalığına gidişi önlemek veya geciktirmek için iyi glisemik kontrol sağlanmalıdır. (7)

3.2.3. Diyabetik nöropati:

Diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Tip 2 DM tanılı hastalar tanı anından itibaren diyabetik nöropati açısından taranmalıdır. Periferik duysal polinöropati, mononöropati veya otonom nöropati şeklinde görülebilir. Diyabetik ayak sorunları ve amputasyonlar için önemli bir hazırlayıcı faktördür.

3.3. Makrovasküler komplikasyonlar:

3.3.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar:

Diabetes mellitus tanılı hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalık olup ölümlerin %60-75'i bu nedenle gerçekleşmektedir. Koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerinden biri diyabettir. En az yılda bir kardiyovasküler risk faktörleri açısından taranmalıdır. Bunlar;

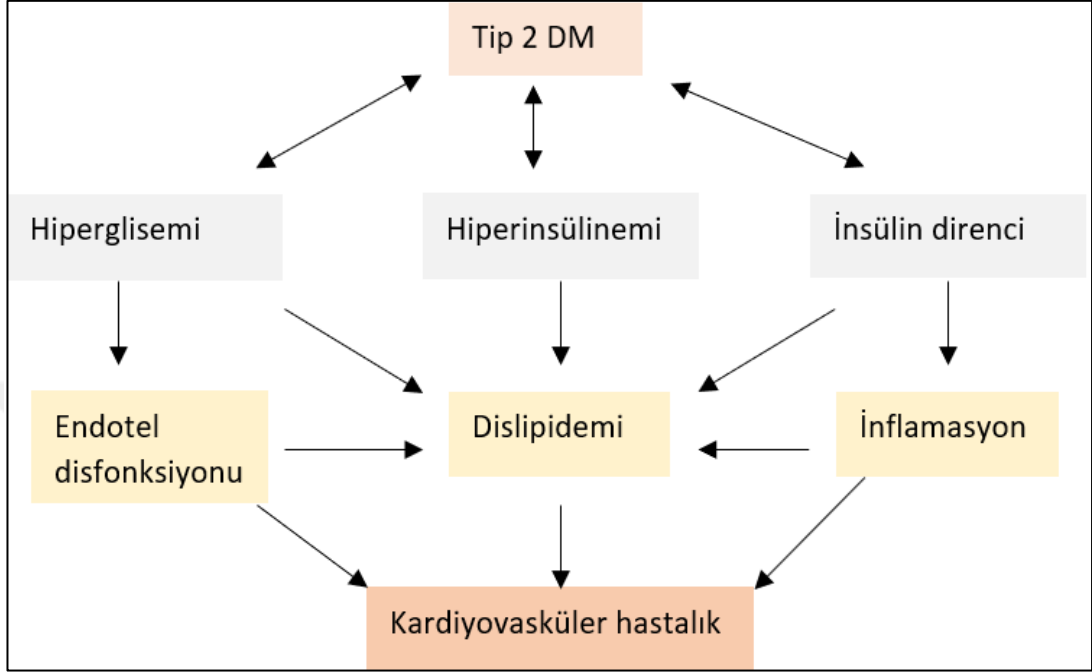
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Obezite/fazla kilolu olma
- Sigara kullanımı
- Ailede koroner arter hastalığı öyküsü
- Persistan albuminüri varlığıdır. (7)

Diabetes mellitusun kardiyovasküler riski artırma mekanizması şekil 4'te görülmektedir. (34) Diyabetik hastalarda lipid profilinde bozukluk KVH riskinde artış ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol seviyesi sık görülen dislipidemi paternidir.

Diyabetik hastalarda mikroalbuminürinin varlığı vasküler hasarın erken göstergelerindendir. Mikroalbuminüri kardiyovasküler hasar için bağımsız risk faktörüdür. KVH'a eşlik eden renal hastalığın varlığı kardiyovasküler ölümleri arttırır. (35)

Risk azaltmada temel faktörler; iyi glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid kontrolüdür. Hastaların kardiyovasküler hastalık açısından riski belirlenmeli ve uygun medikal tedavi başlanılmalıdır. (7) Yapılan çalışmada erken tanı konulması ve agresif dislipidemi tedavisinin KVH şiddeti ve insidansını azaltacağı gösterilmiştir. (35)

ACCORD çalışması ile, kardiyovasküler hastalık açısından çok yüksek riskli olan hastalarda yoğun glukoz düşürmenin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. (36)



Şekil 4: Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler riske sebep olan faktörler

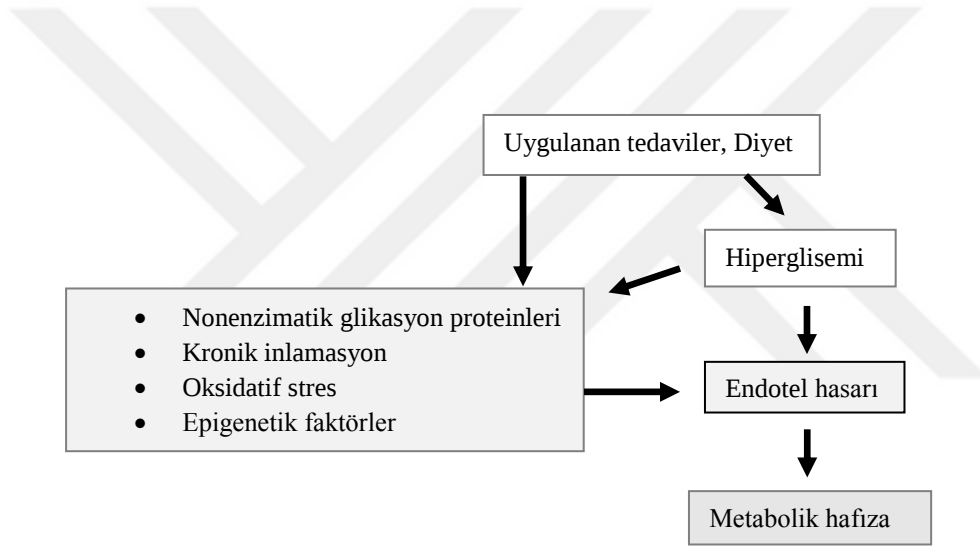
Literatürde hiperglisemi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmamış olsa da ilişkili olabileceğine dair güçlü çalışmalar mevcuttur. DM tanılı hastalarda tüm risk faktörleri ve tüm metabolik anormallikler agresif şekilde tedavi edilmelidir. (37)

Metabolik hafıza:

Glisemik kontrolün sağlanmasından sonra da diyabetik komplikasyonların devam etmesidir. Birçok geniş ölçekli çalışmada diabetes mellitusun tanı anından itibaren diyabet komplikasyonlarının geliştiği, glisemik kontrol yeniden sağlansa dahi riskin devam ettiği gösterilmiştir. (34) UKPDS çalışmasında ortalama 5 yıl takip edilen ve yoğun tedavi uygulanan hastaların mikrovasküler komplikasyon oranında %14, makrovasküler komplikasyon gelişim oranında %6 azalma saptanmıştır.

UKPDS çalışması tanı anında yoğun tedavi ile hızlı glukoz kontrolünün, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda önemli ölçüde azalmaya sebep olduğunu göstermektedir. (31)

Epigenetik, oksidatif stres, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve kronik inflamasyon olmak üzere metabolik hafıza gelişiminden sorumlu dört mekanizma vardır. Şekil 5’te metabolik bellekte rol alan mekanizmalar özetlenmiştir. (38) Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki, iyi metabolik kontrol çok erken başlatılırsa hiperglisemiye sekonder gelişen oksidatif stres ve nitrik oksit salınımının önlenebileceğini, metabolik kontrol sağlanması geciktirilirse bunu sağlamanın zorlaşacağı gösterilmiştir. (39)



Şekil 5: Metabolik bellekte rol alan mekanizmalar

Hiperglisemi endotel hücrelerinde ve hedef organlarda erken hasara neden olur, bu durum da diabetes mellitus komplikasyonlarının gelişimini destekler. İyi glisemik kontrol sağlandığında dahi komplikasyon gelişebilir. Metabolik hafıza teorisi göz önüne alınarak hiperglisemi saptandığı anda yoğun tedavi verilmesi önerilmektedir. (38)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli olarak planlandı. Maddi yönden destek amacıyla proje destek başvurusu yapılmadı. SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı (Karar No:57-2022)

Çalışmaya 01.09.2018-31.03.2019 tarihleri arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran ve en az bir yıl takipleri devam eden tip 2 diabetes mellitus tanılı 124 hasta dahil edildi. Hasta verileri hastanemiz Bilgi Yönetim Sistemi'nde kayıtlı bilgiler kullanılarak elde edildi. Hastaların 31.07.2022 tarihine kadar tüm başvuruları incelendi. Hastaların yaşı, diyabet süresi, laboratuvar sonuçları, uygulanan medikal tedaviler ve kullanım süresi, gelişen komplikasyonlar not edildi. Diabetes mellitus süresi 0-5 yıl, 6-9 yıl, ≥ 10 yıl şeklinde not edildi. Laboratuvar sonuçlarından WBC, Hgb, PLT, açlık kan şekeri, HbA1C, üre, kreatinin, AST, ALT, Na, K, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, TSH, spot idrarda protein/kreatinin değerleri not edildi. Hastaların medikal tedavileri metformin, DPP-4 inh., sülfanilüre, SGLT 2 inh., akarboz, pioglitazon, basal insülin, kısa etkili insülin, mix insülin şeklinde gruplandırılarak not edildi. Hastaların diyabet yaşı ve ilaç kullanım süreleri anamnez bilgileri ve ilaç kullanım raporları incelenerek belirlendi. Komplikasyonlar diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve kardiyovasküler olay şeklinde not edildi. Kardiyovasküler olay üç başlık altında değerlendirildi; 1- kardiyovasküler olay yok ve/veya kanıt yok (anamnez, ekg, efor, mps) 2- kardiyovasküler olay geçirmiş (İKH, KKY, AF) 3- ölüm. Diyabetik nefropati hastaların serum protein/kreatinin oranı ve serum kreatinin düzeyi değerlendirilerek belirlendi.

Hastalar çalışmaya dahil edildiği ilk başvuru tarihinden itibaren toplam takip süresi belirtildi. Hastaların sonuçları yıllık olarak değerlendirildi ve laboratuvar sonuçları yıl içerisindeki tüm başvurulardaki sonuçların ortalaması alınarak not edildi. HbA1c1(1. yıl kontrol HbA1c ortalaması), HbA1c2 (2. yıl kontrol HbA1c ortalaması), HbA1c3, HbA1c4 ve bunların aritmetik ortalaması alınarak HbA1c-toplam değeri elde edildi.

Çalışmamızda HbA1c hedef değeri %7 kabul edildi. HbA1c1, HbA1c 2, HbA1c 3, HbA1c 4, HbA1c-toplam değerleri hedefte olup olmamasına göre değerlendirildi, sonuçlar hedef aralıkta ise “0”, hedefin üzerinde ise “1” olarak gruplandırıldı.

HbA1c’deki değişimler ile komplikasyon ilişkisini belirleyebilmek adına “ $(HbA1c2-HbA1c1)/HbA1c1 \times 100$ ” formülü ile $\lambda HbA1c$ hesaplandı. $\lambda HbA1c$ azalmış veya değişmemiş ise “0”, artmış ise “1” olarak gruplandırıldı. LDL-kolesterol değeri de LDL1 (1. yıl ortalama LDL), LDL2, LDL3, LDL4 ve bunların aritmetik ortalaması alınarak LDL-toplam olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hedef LDL-kolesterol değeri 100 mg/dl olarak kabul edildi. LDL1, LDL2, LDL3, LDL4 ve LDL-toplam değerleri hedef LDL ile karşılaştırıldı, sonuçlar hedef aralıkta ise “0”, hedefin üzerinde ise “1” olarak gruplandırıldı. λLDL değeri $(LDL2-LDL1)/LDL1 \times 100$ formülü ile hesaplandı. λLDL azalmış veya değişmemiş ise “0”, artmış ise “1” olarak gruplandırıldı. Diğer laboratuvar parametrelerinden trigliserit hedef değeri 150 mg/dl kabul edildi. Hastaların bir yıl içerisindeki başvurularından en az birinde kullandığı medikal tedavi, yıllık kontrolde kullanıyor olarak kabul edildi.

Risk faktörlerinin sayısındaki artış ile komplikasyon geliştirme oranını karşılaştırmak için tüm risk toplam hesaplandı. Takip süresince elde edilen laboratuvar değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak elde edilen HbA1c-toplam, LDL-toplam, trigliserit-toplam parametreleri hedefte ise “0”, hedefte değil ise “1” olarak gruplandırıldı. HbA1c-toplam hedef, LDL-toplam hedef, trigliserit-toplam hedefin aldığı değerler aritmetik olarak toplanarak tüm risk toplam hesaplandı (takip süresince hedefte olması) ve 0, 1, 2, 3 sonuçları elde edildi. Bu sonuçlar 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı. Tüm bu parametreler mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar ile karşılaştırıldı.

Tip 1 DM, GDM ve başvuru anında böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kardiyovasküler hastalık ve malignite öyküleri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Takip süresi bir yıldan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, std. sapma, ortanca, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için kişi sayısı ve yüzde kullanıldı.

Her bir grupta değerlerin dağılımının normal olup olmadığına, Kolmogorov-Smirnov Z testi ile bakıldı. Gruplardaki verilerin normal dağılım olmadığı durumda tanı grupları arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım olan sayısal verilerde ikili karşılaştırmalarda student T test kullanıldı. Eğer dağılım normal değilse ikili karşılaştırmalar da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri değerlendirirken Ki-kare testi kullanıldı. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasında fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, deltaHbA1c (yüksek olma) ve diyabet yaşı (10 yıl ve üstü)] makrovasküler komplikasyon varlığı üzerine etkisi regresyon ile değerlendirildi, Backward Stepwise metodu ile incelendi. Surveyans analiz değerlendirilmesinde Kaplan-mayer ve Cox regresyon analizi yapıldı. Değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, delta HbA1c (yüksek olma), delta LDL-kolesterol (yüksek olma) ve diyabet yaşı] makrovasküler komplikasyon varlığı üzerine etkisi Cox regresyon ile incelendi. $p < 0.05$ veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

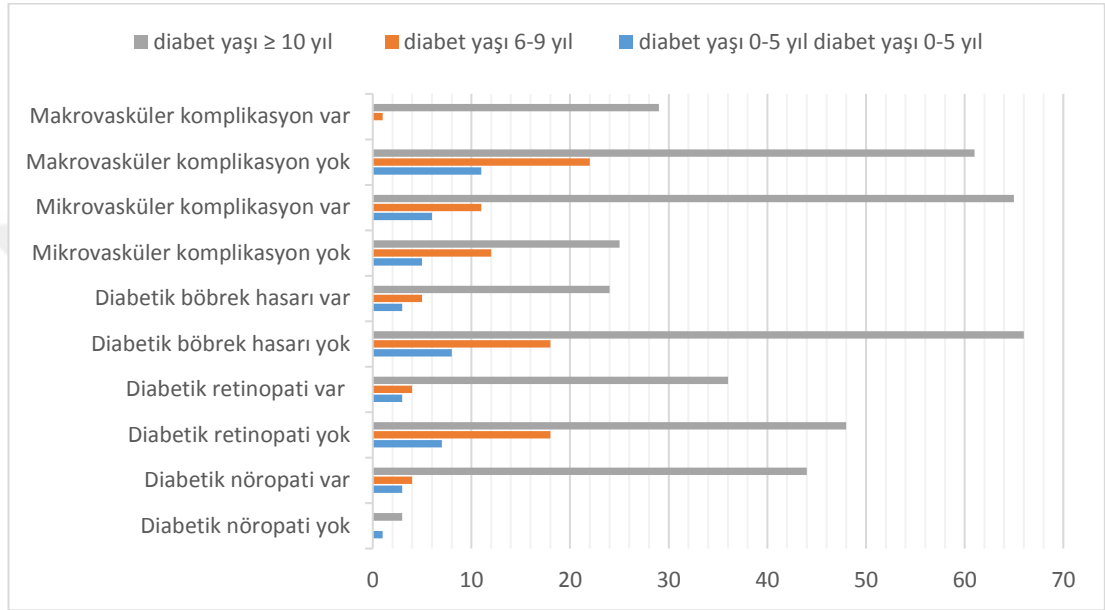
Çalışmamıza 71'i kadın, 53'ü erkek toplan 124 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58 (min 35, max 80), erkek cinsiyette yaş ortalaması 57.87±9.13, kadın cinsiyette yaş ortalaması 58.52±9.23 idi. Yaş ortalamasında kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar diyabet süresine göre gruplandırıldığında 0-5 yıl 10 hasta, 6-9 yıl 22 hasta, ≥10 yıl 84 hasta bulunmaktadır. Hastaların diabetes mellitus yaş ortalaması 12 (min 0, max 39) idi. Diyabetik retinopati 43 hastada pozitif, 73 hasta negatif saptandı. 8 hastanın göz dibi muayenesi ile ilgili bilgi yoktu. Diyabetik nöropati 51 (16 erkek, 35 kadın) hastada pozitif, 4 hastada negatif saptandı. 69 hastanın nöropati açısından anamnez bilgileri yetersizdi. Cinsiyet, diyabetik nöropati riskinde fark oluşturmamaktadır (p=0,086).

Tablo 9: Takip sırasında komplikasyon gelişen hasta sayısı

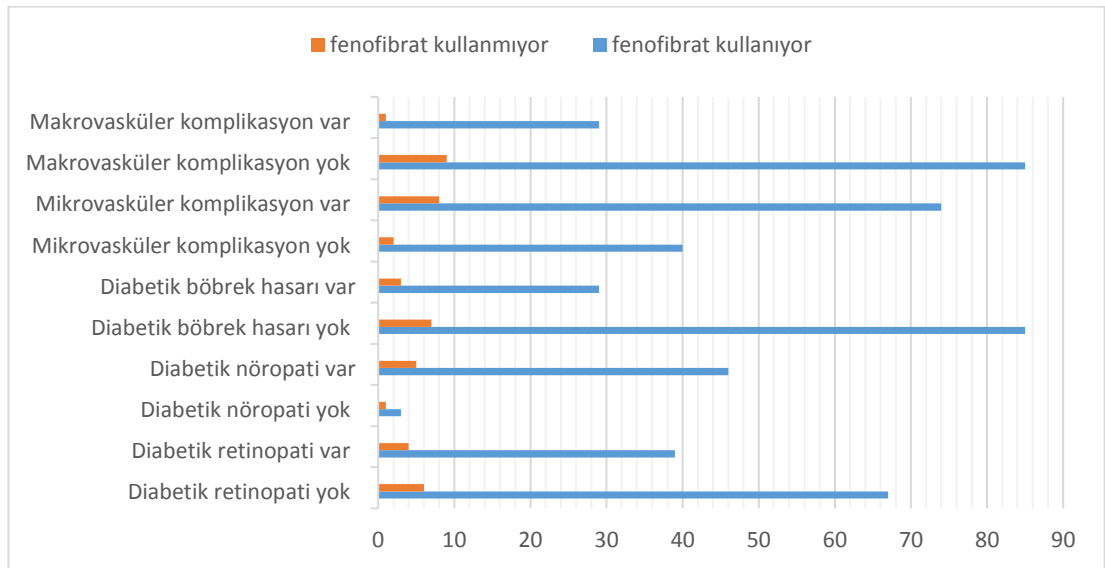
<i>Gelişen komplikasyonlar</i>	<i>Yok</i>	<i>Var</i>	<i>Bilgi yok</i>
Kardiyovasküler sağlık			
• KVVH	94		
• KVVH veya KKY		29	
• Ölüm		1	
Diyabetik retinopati	73	43	8
Diyabetik nöropati	4	51	69
Diyabetik böbrek hasarı	92	32	
Mikrovasküler komplikasyon	42	82	
Makrovasküler komplikasyon	94	30	
Mikrovasküler+makrovasküler komplikasyon	34	90	

Birinci yıl kontrolde periferik arter hastalığı, iKH, SVH öyküleri olan 8 hasta, hiperlipidemi tanılı 89 hasta (%71.8), hipertansiyon tanılı 88 hasta (%71) vardı. Tablo 9'da görüldüğü gibi takip süresince 32 hastada diyabetik böbrek hasarı, 82 hastada mikrovasküler komplikasyon, 30 hastada makrovasküler komplikasyon saptandı. Takip süresince 32 hastada diyabetik böbrek hasarı gelişti.

Cinsiyet ile diyabet komplikasyonları (makrovasküler komplikasyon+ mikrovasküler komplikasyon) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0.222$) İleri diyabet yaşı ile mikrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.046$) ve makrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Şekil 6’da diyabet yaşı ve diyabet komplikasyonları arasında ilişki görülmektedir.



Şekil 6: Diyabet yaşı ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki



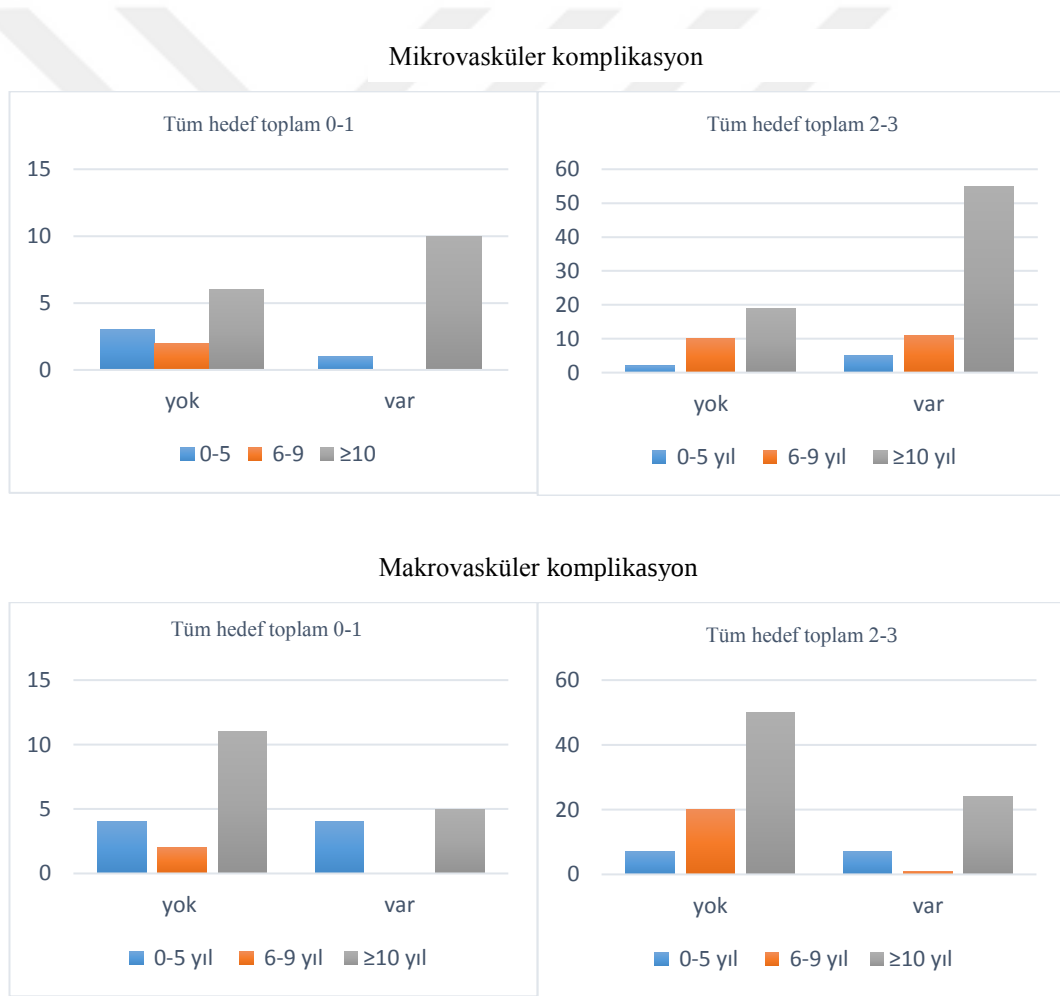
Şekil 7: Fenofibrat kullanımı ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki

Şekil 7’de gösterildiği gibi fenofibrat kullanımı, trigliserit ortalama değerini hedefte olması ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Diyabet tedavisinde HbA1c değerinin hedefte olmaması durumunda mikrovasküler komplikasyon geliştiren hasta sayısında artış görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Mikrovasküler komplikasyonların risk faktörleri ile ilişkisi tablo 10’da görülmektedir.

Tablo 10: Mikrovasküler komplikasyon ve risk faktörleri arasındaki ilişki

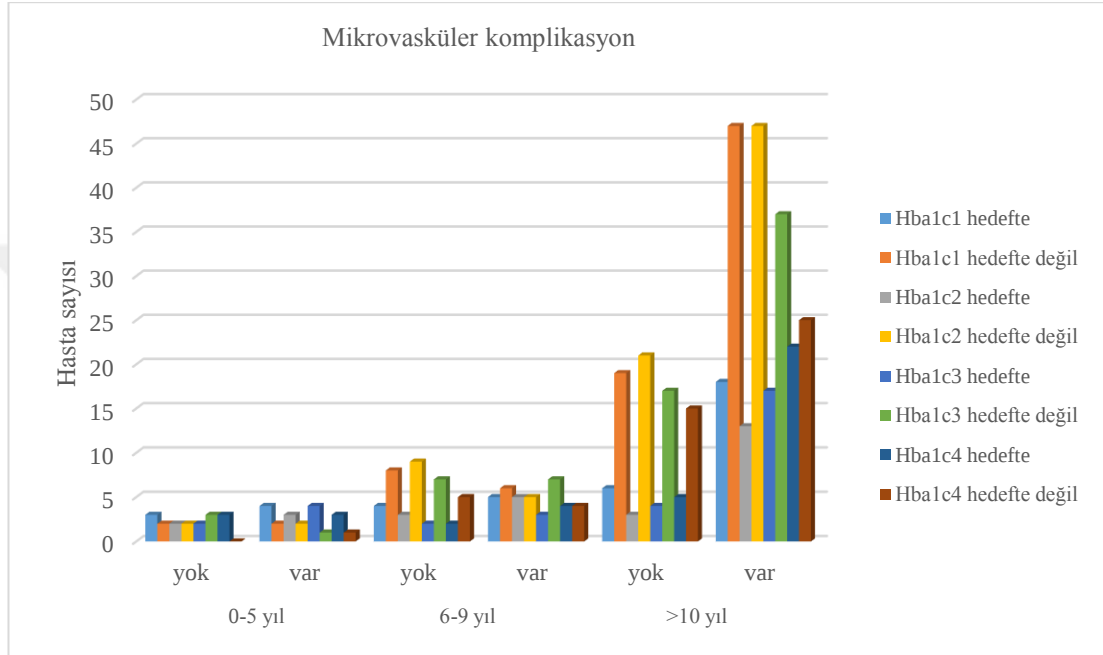
		Mikrovasküler Komplikasyon		
		Yok	Var	P değeri
Cinsiyet	Erkek Kadın	21 21	32 50	0.243
Diyabet süresi	0-5 yıl 6-9 yıl ≥10 yıl	5 12 25	6 11 65	0.046
TG ortalama	0 1	22 20	41 41	0.803
Fenofibrat	0 1	40 2	74 8	0.336
Hba1c-toplam hedef	0 1	12 30	24 58	0.936
λHba1c	0 1	15 25	29 46	0.903
Hba1c 1	0 1	13 29	27 55	0.825
Hba1c 2	0 1	8 32	21 54	0.349
Hba1c 3	0 1	8 27	24 45	0.215
Hba1c 4	0 1	10 20	29 30	0.157
Tüm hedef toplam	0 1 2 3	1 10 14 17	0 11 46 25	0.079
LDL1 hedef	0 1	11 31	27 55	0.443
LDL2 hedef	0 1	6 34	8 67	0.500
LDL3 hedef	0 1	8 27	9 60	0.203
LDL4 hedef	0 1	5 25	11 49	0.845
LDL-toplam hedef	0 1	3 39	3 79	0.394

Diyabet yaşı 0-5, 6-9 ve ≥ 10 yıl olarak gruplandırılan hastalar tüm hedef toplam (HbA1c-toplam hedef+ LDL-toplam hedef+ trigliserit-toplam hedef) değerleri 0-1 ve 2-3 olarak gruplandırıldı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ilişkisi karşılaştırıldı. Risk faktörü sayısı artması ile mikrovasküler ile komplikasyon oranında artış saptandı ($p=0.057$). Tüm hedef toplam 2-3 olanlarda, 0-1 olanlara göre daha fazla mikrovasküler komplikasyon görüldü ($p=0.078$). Toplam hedef değer komplikasyon ilişkisi diyabet yaşı ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da şekil 8’de görüldüğü gibi birden çok risk faktörü olmasının, ileri diyabet yaşından daha fazla komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı.



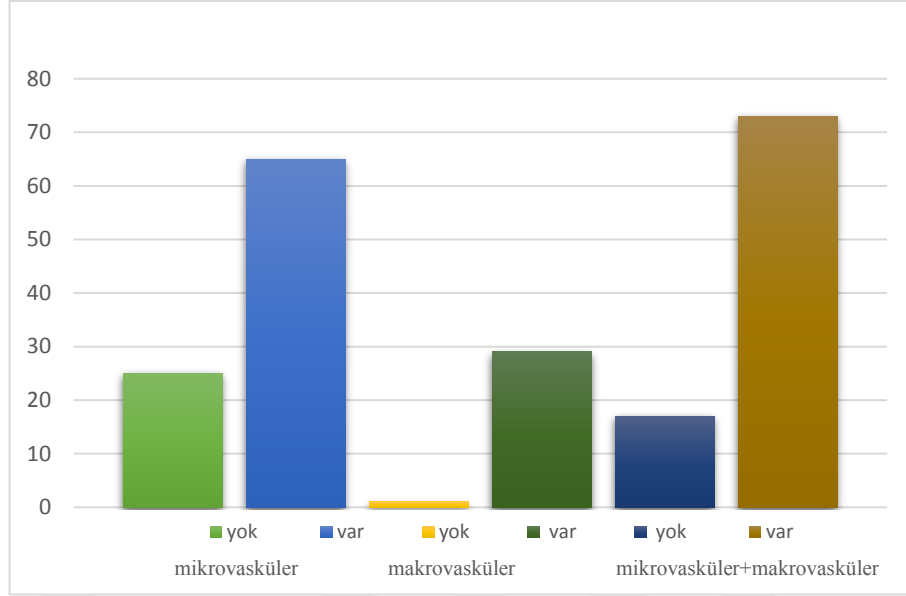
Şekil 8: Diyabet yaşı, tüm hedef toplam ve komplikasyonların karşılaştırılması

HbA1c1, HbA1c2, HbA1c3 ve HbA1c4'ün hedefte olup olmaması ile diyabet yaşı ve mikrovasküler komplikasyon arasındaki ilişki karşılaştırılmış hastaların dağılımı şekil 9'da gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da diyabet yaşı artışı ile mikrovasküler komplikasyon arasındaki doğru orantı, HbA1c hedefte olmadığında artan mikrovasküler komplikasyon oranı grafikte görülmektedir.



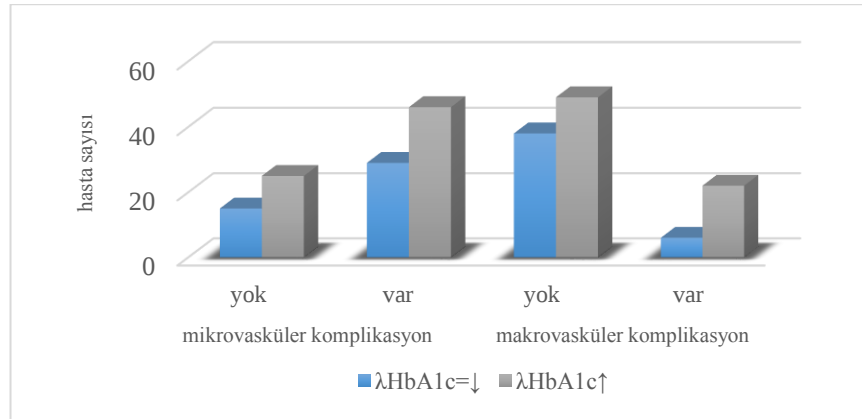
Şekil 9: Diyabet yaşı, HbA1c hedef ve mikrovasküler komplikasyon arasındaki ilişki

Diyabet yaşı artması ile orantılı olarak makrovasküler komplikasyon oranında belirgin artış saptandı ($p=0.001$). Diyabet yaşı ≥ 10 yıl olan hastalarda komplikasyon gelişme oranları değerlendirildiğinde; mikrovasküler komplikasyon ($p=0.020$) ve makrovasküler komplikasyon ($p=0.001$) oranında belirgin artış saptandı. Diyabet yaşı ≥ 10 yıl olan hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların birlikte görülme oranında artış saptandı ($p=0.001$). Sonuçlar şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: Diyabet yaşı ≥ 10 yıl olan hastalarla komplikasyonlar arasındaki ilişki

HbA1c'nin bir önceki yıl HbA1c değerine göre oransal olarak artmış olması (λ HbA1c), azalmış veya aynı kalmış olması ile karşılaştırıldığında makrovasküler komplikasyon oranında belirgin artış saptandı ($p=0.036$). λ HbA1c'nin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi şekil 11'de görülmektedir. Hastanın takip süresi sonunda hala kontrol altına alınamayan LDL-kolesterol hedef değerinin, ilk yıllarda hedefte olmamasına nazaran daha fazla makrovasküler komplikasyonda artışa sebep olduğu saptandı ($p=0.049$). Makrovasküler komplikasyon ve risk faktörleri arasındaki ilişki tablo 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: λ HbA1c'nin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi

Tablo 11: Makrovasküler komplikasyon ve risk faktörleri arasındaki ilişki

		Makrovasküler Komplikasyon		P değeri
		Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek Kadın	41 53	12 18	0.727
Diyabet süresi	0-5 yıl 6-9 yıl ≥10 yıl	11 22 61	0 1 29	0.001
TG ortalama	0 1	47 47	16 14	0.751
Fenofibrat	0 1	85 9	29 1	0.276
Hba1c-toplam hedef	0 1	29 65	7 23	0.431
λHba1c	0 1	38 49	6 22	0.036
Hba1c 1	0 1	30 64	10 20	0.885
Hba1c 2	0 1	23 64	6 22	0.597
Hba1c 3	0 1	23 57	9 15	0.418
Hba1c 4	0 1	30 37	9 13	0.752
Tüm hedef toplam	0 1 2 3	1 16 44 33	0 5 16 9	0.862
LDL1 hedef	0 1	29 65	9 21	0.930
LDL2 hedef	0 1	11 76	3 25	0.786
LDL3 hedef	0 1	12 68	5 19	0.500
LDL4 hedef	0 1	9 59	7 15	0.049
LDL-toplam hedef	0 1	3 91	3 27	0.152

Plt1, Plt2, Plt3, Plt4, AST1, AST2, AST3, AST4, ALT1, ALT2, ALT3, ALT4, TG-toplam, TG1, TG2, TG3, TG4, total kolesterol1, total kolesterol2, total kolesterol3, total kolesterol4, LDL-kolesterol1, LDL-kolesterol2, LDL-kolesterol3, LDL-kolesterol4, HDL-kolesterol1, HDL-kolesterol2, HDL-kolesterol3, HDL-kolesterol4 parametreleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon arasındaki ilişki karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamsız saptandı. Glukoz, üre, kreatinin, protein/kreatinin değerlerinin takip süresindeki yıllık ortalamaları mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile karşılaştırıldı. Tablo 12’de gösterildiği gibi üre ve protein/kreatinin oranının yüksekliği mikrovasküler komplikasyon oranında artış ile ilişkili saptandı.

Tablo 12: Glukoz. Üre, kreatinin, protein/kreatinin değerlerinin mikrovasküler komplikasyon ile ilişkisi

	P değeri	GA	95.0% GA	
			Min	Max
Glukoz1	0.894	7.472	-15.795	13.7896
Glukoz2	0.366	8.638	-24.956	9.2708
Glukoz3	0.648	8.250	-12.587	20.1381
Glukoz4	0.549	10.349	-14.343	26.8094
Üre1	0.000	1.448	-8.377	-2.636
Üre2	0.015	1.786	-7.967	-0.883
Üre3	0.003	1.894	-9.623	-2.101
Üre4	0.060	2.140	-8.339	0.171
Kreatinin1	0.157	0.036	-0.121	0.020
Kreatinin2	0.199	0.036	-0.116	0.024
Kreatinin3	0.126	0.035	-0.125	0.016
Kreatinin4	0.043	0.047	-0.190	-0.003
Protein/kreatinin1	0.019	10.856	-47.519	-4.332
Protein/kreatinin2	0.095	19.252	-70.765	5.773
Protein/kreatinin3	0.208	179.065	-582.194	128.324
Protein/kreatinin4	0.027	89.881	-384.129	-23.657

Hastaların takip süresince kullandığı medikal tedaviler ve gelişen komplikasyonlarla ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamsız saptandı. İlaç kullanım durumu ve komplikasyonlarla ilişkisi tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13: Medikal tedaviler ve komplikasyonlar arasındaki ilişki

İlaç/ kullanım durumu		Mikrovasküler komplikasyon		P değeri	Makrovasküler komplikasyon		P değeri
		Yok	Var		Yok	Var	
Metformin1	0	1	5	0.361	4	2	0.592
	1	41	77		90	28	
Metformin2	0	1	4	0.518	3	2	0.407
	1	40	78		90	28	
Metformin3	0	2	6	0.655	5	3	0.347
	1	33	68		78	23	
Metformin4	0	3	8	0.649	8	3	0.816
	1	27	52		60	19	
DDP4i1	0	17	32	0.876	37	12	0.951
	1	25	50		57	18	
DDP4i2	0	16	29	0.691	37	8	0.195
	1	25	53		56	22	
DDP4i3	0	12	26	0.931	32	6	0.148
	1	23	48		51	20	
DDP4i4	0	9	22	0.530	25	6	0.415
	1	21	38		43	16	
Sülfanilüre1	0	25	61	0.089	65	21	0.930
	1	17	21		29	9	
Sülfanilüre2	0	25	62	0.093	66	21	0.920
	1	16	20		27	9	
Sülfanilüre3	0	23	57	0.212	61	19	0.967
	1	12	17		22	7	
Sülfanilüre4	0	21	48	0.290	52	17	0.939
	1	9	12		16	5	
SGLT2i1	0	35	76	0.108	85	26	0.558
	1	7	6		9	4	
SGLT2i2	0	29	66	0.226	70	25	0.360
	1	12	16		23	5	
SGLT2i3	0	22	57	0.122	58	21	0.278
	1	13	17		25	5	
SGLT2i4	0	19	43	0.421	47	15	0.935
	1	11	17		21	7	
Akarboz1	0	29	51	0.450	61	19	0.877
	1	13	31		33	11	
Akarboz2	0	29	54	0.586	64	19	0.577
	1	12	28		29	11	
Akarboz3	0	26	56	0.876	63	19	0.771
	1	35	74		20	7	
Akarboz4	0	23	46	1.000	52	17	0.939
	1	7	14		16	5	
Pioglitazon1	0	35	69	0.908	80	24	0.508
	1	7	13		14	6	
Pioglitazon2	0	31	69	0.252	76	24	0.834
	1	10	13		17	6	
Pioglitazon3	0	27	56	0.867	63	20	0.916
	1	8	18		20	6	
Pioglitazon4	0	26	46	0.264	53	19	0.391
	1	4	14		15	3	

Tablo 14: Lojistik regresyon analizi

		P değeri	OR	95% GA	
				Min	Max
Adım 1	Yaş (yıl)	0.391	1.022	0.972	1.075
	DM yaşı (≥10 yıl olması)	0.010	14.822	1.880	116.878
	λ%HbA1c (yükselme)	0.021	3.400	1.199	9.641

Bağımsız değişken: yaş, DM yaşı, λ%HbA1c değişimi

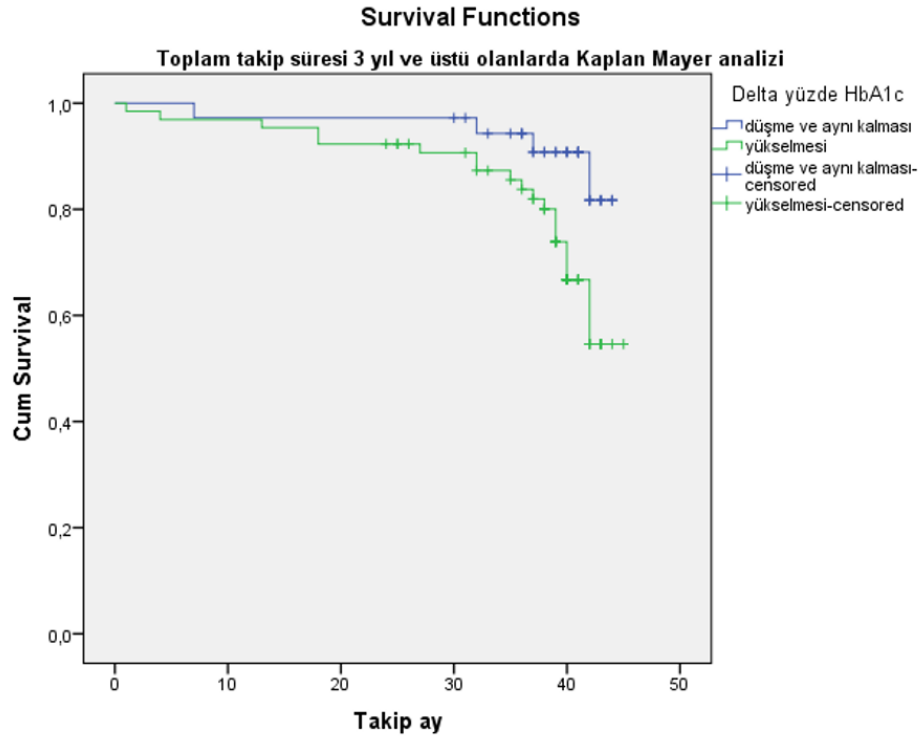
Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasında fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin yaş, λHbA1c (yüksek olma) ve diyabet yaşı (≥10 yıl) makrovasküler komplikasyon varlığı üzerine etkisi regresyon ile incelendiğinde Backward Stepwise metodunda diyabet yaşı (p=0.010 OR=14.822) ve λHbA1c (yüksek olma) (p=0.021 OR=3.400) en etkili risk faktörleri olarak saptandı. Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 15: Cox regresyon analizi 3 yıl üstü takip edilen hastalarda

		P değeri	GA	95.0% GA	
				Min	Max
Adım 1	Yaş	0.102	1.040	0.992	1.090
	Diyabet yaşı (≥10 yıl olması)	0.029	9.405	1.255	70.495
	λ%LDL	0.956	0.976	0.416	2.294
	λ%HbA1c	0.038	3.151	1.068	9.293
Adım 2	Yaş	0.101	1.040	0.992	1.090
	Diyabet yaşı (≥10 yıl olması)	0.029	9.386	1.254	70.250
	λ%HbA1c	0.037	3.152	1.069	9.296

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan regresyon modelinin [yaş, λ HbA1c (yüksek olma), λ LDL-kolesterol (yüksek olma) ve diyabet yaşı (≥ 10 yıl)] makrovasküler komplikasyon varlığı üzerine etkisi Cox regresyon analizi ile incelendi. Backward Stepwise metoduna göre diyabet yaşı (≥ 10 yıl) ($p=0.029$ OR=9.386) ve λ HbA1c (yükselmesi) ($p=0.037$ OR=3.152) en etkili risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuçlar tablo 15'te gösterilmiştir. HbA1c'deki yükselmenin makrovasküler komplikasyon riskini 3.152 kat artırdığı ve bu risk artışının yaş ve diyabet yaşından bağımsız olduğu saptandı.



Şekil 12: Toplam takip süresi ≥ 3 yıl olan hastalarda Kaplan Mayer analizi

Takip süresine göre 2 yıl ve altı olan vaka sayımız azdı ve makrovasküler komplikasyon ve mortalite birleşik sonuç değerlendirmek üzere yapılan surveyans analizinde anlamlılık tespit edilmedi. ($p>0.05$) Fakat takip süresi ≥ 3 yıl olan vakalarda yaptığımız Kaplan Mayer ve Log Rank analizi sonucu HbA1c yüksek kalması riski artırmaktadır. ($p=0.026$)

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon ve mikrovasküler komplikasyon önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda makrovasküler komplikasyon varlığı % 23.4 ve mikrovasküler komplikasyon varlığı % 66.1 olarak tespit edildi. Makrovasküler komplikasyon ve mortaliteyi birleşik son sonuç olarak aldığımızda Diyabet süresi 10 yılın üstünde olmasından bağımsız olarak başlangıca göre ilk senede HbA1c deki yükselme birleşik sonucumuzu 3.4 kat artırdığını bulduk. Özellikle takip süresi 3 yıl ve üstü olan hastalarımızda cox regresyon analizinde hasta yaşından ve Diyabet yaşından bağımsız olarak makrovasküler komplikasyon ve mortalitenin birlikte değerlendirdiğimiz birleşik son noktamızda delta HbA1c'nin (yükselmesi) 3.1 kat risk artırdığını bulduk.

Diyabet tanılı hastalarda mortalite ve morbidite gelişiminde komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. Komplikasyon gelişiminde risk faktörlerini saptamak, erken müdahalelerle komplikasyon gelişimini engellemek için birçok çalışma yapılmıştır. “Cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilebilir mi?” sorusu araştırılmış, cinsiyet faktörünün komplikasyon gelişimi üzerindeki etkisini aydınlatmak için birçok çalışma yapılmıştır. Kautzky-Willer ve ark. yaptığı çalışmada erkeklerde diyabet riskinin kadınlardan daha fazla olduğu, daha genç yaşta ve obezite seviyesinde teşhis edildiklerini saptanmıştır. (40) Glechner ve ark. yayınladığı meta-analizde yaşam tarzı müdahaleleri ile prediyabet tanılı hastaların. tip 2 diabetes mellitusa ilerleme oranı her iki cinsiyet için de düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların kilo kaybı, açlık plazma glukozu ve tokluk plazma glukozunda değişim, birinci ve üçüncü yıl kontrollerde her iki cinsiyet için benzer saptanmıştır. Erkek ve kadın cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (41) Shen ve ark. yayınladığı meta-analizde ise diyabet tanılı hastalarda kronik böbrek hastalığına gidişte cinsiyet risk faktörü olarak değerlendirilmiş ancak cinsiyet farklılığının riski artırdığına dair kanıt bulunamamıştır. (42) Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyet arasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oluşturmada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Mortalite ve morbidite riski belirlemede HbA1c ve açlık kan şekerinin kullanılabilirliği ve etkililiği konusunda araştırmalar yapılmıştır. Selvin ve ark. yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda açlık plazma glukozu ve HbA1c'nin kardiyovasküler hastalık riski için prognostik değerini araştırmış, HbA1c oranında artışla korele olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu saptanmıştır (HbA1c<%5 ise risk 0.96, HbA1c>%6.5 ise risk1.95). Açlık plazma glukozu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. >%6 HbA1c değerinin KVH ve ölüm riskini belirlemede yararlı klinik belirteç olarak kullanılabileceğinden bahsetmiştir. (43)

Diedrichs ve ark. yaptığı çalışmada diabetes mellitus tanısı olmayan hastalar uzun dönem takip edilmiş, hastaların HbA1c fark (takip HbA1c-başlangıç HbA1c) değerleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki karşılaştırılmış, HbA1c'deki herhangi bir artış için risk oranı 5.03 (min1.4-max 17.9) ve %0.3'lük bir HbA1c artışı için 1.99 (min 1.3-max 3.0) saptanmıştır. (44)

Dongen ve ark. yaptığı gözlemsel çalışmada farklı modellerle kurgulanmış gerçek yaşam verilerinde HbA1c'deki %0.1 oranında artış ventriküler fibrilasyon riskinde altı kat artış ile ilişkilendirilmiştir. (45)

Khaw ve ark. yaptığı gözlemsel çalışmada diyabet ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırılmıştır. HbA1c<%5 olanlarda kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranları en düşük saptanmıştır. HbA1c'de %1'lik bir artış herhangi bir nedenden ölümlerle karşılaştırılmış, erkeklerde 1.24 ve kadınlarda 1.28 kat rölatif risk artışı saptanmıştır. (46)

Tüm bu çalışmalar takip süresince HbA1c'deki artışın kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığını göstermektedir. Çalışmamızda dört yıllık takip süresince; yıllık kontrollerde, her bir takip yılı boyunca elde edilen HbA1c ortalamaları değerlendirilmiş ve kontrollerde hedefte olmaması ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde anlamlı fark oluşturmamıştır. Hastanın tüm başvurularında elde edilen HbA1c değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak elde edilen HbA1c-toplam değerinin hedefte olmaması ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olmaması; hastalarımızın diyabet yaşlarının ileri olması ve takip süresinin kısa olması ile açıklanabilir.

Takip süresince HbA1c hedefte olmamasına rağmen komplikasyon gelişiminde fark oluşmaması, ileri diyabet yaşı olan hastaların birçoğunda önceden komplikasyon gelişmiş olmasından kaynaklanabilir. Yeni tanı ve komplikasyon gelişmemiş diyabet hastaları ile yapılacak gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HbA1c'deki değişimin komplikasyonlarla ilişkisini göstermek için λ HbA1c hesaplanmıştır. λ HbA1c, birinci ve ikinci kontrol arasında HbA1c'deki değişimin yüzde olarak ifade ediliş şeklidir. λ HbA1c “azalmış/değişmemiş” veya “artmış” olarak gruplandırılmış. HbA1c'nin artmış olması makrovasküler komplikasyon riskini belirgin artırmıştır ($p=0.036$). Bu durum bize HbA1c'nin bir önceki yıla göre oransal artışının, azalması veya aynı kalmasına göre mortalite ve morbidite üzerine etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir. HbA1c'nin hedefte olması ve bu seyrinin sürdürülebilir olması makrovasküler komplikasyon riskinde belirgin azalma sağlayacaktır. Hipergliseminin erken kontrol altına alınmasının komplikasyon gelişimini azaltacağına dair çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmamızda hasta popülasyonunun çoğunluğunu ileri diyabet yaşı olan hastalar oluşturmakta idi. Yeni tanı diyabet hastalarında erken müdahale ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir. Yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda diyabet yaşı 0-5 yıl, 6-9 yıl, ≥ 10 yıl olarak gruplandırıldı. Diyabet yaşı ile mikrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.046$) ve makrovasküler komplikasyon gelişme oranında artış ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diyabet yaşı ile orantılı olarak komplikasyon gelişme riskinin arttığı görülmektedir. Birçok çalışmada diyabet süresi ile komplikasyon gelişimi arasında bizim çalışmamızda da olduğu gibi diyabet süresinin riski artırdığını göstermişlerdir.

Irakundunda ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada, diyabet komplikasyonlarının risk faktörleri araştırılmış, tanı süresi DM komplikasyonları ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. (47)

Faselis ve ark. yaptığı çalışmada mikrovasküler komplikasyonların risk faktörleri araştırılmış; hiperglisemi, HT, hiperlipidemi ve diyabet süresinin ileri olması, ortak risk faktörü olarak saptanmıştır. (48)

Diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, gelişen komplikasyonlara müdahale edebilmek için kullanılabilecek etkin medikal tedaviler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Medikal tedavilerin etkin glisemik kontrol sağlaması, kardiyovasküler mortaliteyi azaltması, yan etki profilinin güvenli olması istenmektedir.

Tsapas ve ark. oral antidiyabetik (OAD) ilaçların etkinliklerini ve yan etkilerini değerlendirdikleri meta-analizde kardiyovasküler hastalık riski düşük hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır. Metformin ile kombine OAD kullanan kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda tedaviye eklenen semaglutid, empagliflozin, liraglutid, eksenatid ve dapagliflozin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmıştır, semaglutid, empagliflozin ve liraglutid kardiyovasküler mortaliteyi azaltmıştır. SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği nedeni hastane yatışlarını ve son dönem böbrek yetmezliğini azalttığı saptanmıştır. (49)

Scirica ve ark. yaptığı çalışmada plaseboya kıyasla saksagliptin tedavisinin kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış oranında artış saptanmıştır. (50)

Tzolukai ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada OAD ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Metformin ve birinci kuşak sülfanilüreler, ikinci kuşak sülfanilüreler ile monoterapi karşılaştırıldığında, sülfanilüre grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde önemli bir artış saptanmıştır. İkinci kuşak sülfanilüreler konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. (51)

Maru ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada metformin ve sülfanilüre monoterapisi, diğer antidiyabetik ajanlarla kombinasyon tedavilerini karşılaştırılmış, kalp yetmezliği en sık sülfanilüre grubunda ortaya çıkmıştır. Diyabet tanısından sonraki ilk yılda tüm farmakolojik tedaviler artmış kalp yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiş ve bu riskin sonraki yıllarda azalacağından bahsetmiştir. Bu durum diyabet ciddiyeti, tanıya kadar geçen hiperglisemi zamanı ve hastanın tedavi ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. (52)

Hung ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada metformin, gliburid ve glimepirid monoterapilerinin kardiyovasküler hastalık ilişkisi değerlendirilmiş, risk en fazla gliburid kolunda saptanmıştır. (53)

Simpson ve ark. yaptığı sülfanilürelerin mortalite ile ilişkisini araştıran retrospektif çalışmada metformine nazaran gliburid ve yüksek doz birinci kuşak sülfanilüreler daha fazla mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Akut iskemik olayın neden olduğu mortalitede de ilişki benzer saptanmıştır. Bu bulgular ışığında kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda sülfanilüre tedavisinin dikkatli bir değerlendirme sonrası verilmesini önermişlerdir. (54)

Bell ve ark. yayınladığı metinde sülfanilürelerin, pankreas β hücrelerine spesifik olmaması, kardiyomiyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde de ATP'ye duyarlı potasyum kanallarına bağlanmaları ile oluşturdukları etkiler kardiyovasküler hastalık riskini artırmaları ile ilişkilendirilmiştir. (55)

UKPDS 34 çalışmasında metformin kullanan hastalarda diyabetle ilişkili ölüm için %42 ve tüm nedenlere bağlı mortalite için %36 risk azalması vardı. Yoğun medikal tedavi verilen hastalarda sülfanilüre ve insüline göre metformin kullanan vakalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Sülfonilüre ve metformin kombinasyonu alan hastalarda diyabetle ilişkili ölüm riskinde artış görülmemiş, aksine %5'lik bir risk azalması saptanmıştır. (56)

Çalışmamızda dört yıllık takip süresince oral antidiyabetik ilaç kullanımı ve mikrovasküler-makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır (Tablo 13). Değerlendirdiğimiz hasta dosyalarından gerekli bilgilerin sınırlı elde edilmesi özellikle ilaç başlangıcından sonra kullanım süreleri, ne sebeple ilaç eklendiği veya değiştirildiği ve hastaların tedavi uyumunun bilinmemesi nedeniyle literatür ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiş olduğunu düşünüyoruz. Yine hastaların medikal tedavileri incelendiğinde, tedavi yoğunlaştırma yapılmadan önce yaşam tarzı değişikliği önerileri sunulmakla birlikte hastalarımızın buna ne kadar uyduğu verilerimizde değerlendirilmemiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri, uygun zamanda medikal tedavi değişikliği ve tedavi uyumunun değerlendirileceği prospektif bir çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Diyabet tanılı hastalarda komplikasyon gelişiminde risk faktörlerinin kümülatif etkisi görülür. Bağımsız değişkenlerin saptanması, en etkili risk faktörünün tespit etmek için yapılan çalışmalar merak uyandırmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları etkin tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır.

İsveç'te yapılan bir çalışmada, diyabet tanılı hastalar yaş ve risk faktörlerinin (yüksek HbA1c düzeyi, yüksek LDL-kolesterol düzeyi, albüminüri, sigara ve HT) varlığına göre gruplandırılmış komplikasyon gelişim riski açısından karşılaştırılmıştır. Cox regresyon analizi kullanılarak bağımsız değişkenler elde edilmiştir. Çalışma sonucunda diyabetli hastalarda, hedef aralığın dışındaki HbA1c düzeyi, inme ve akut miyokart enfarktüsünün en güçlü belirleyicisi, sigara içmek mortalitenin en güçlü göstergesi olarak saptanmıştır. (57). Bizim çalışmamız retrospektif olması sebebiyle sigara ve alkol kullanımı verilerine ulaşamamıştır.

Çalışmamızda hastaların yaş, diyabet yaşı ≥ 10 yıl, λ HbA1c (yüksek olma, ikinci yıl kontrolde birinci yıl kontroldeki değerine göre oransal olarak artmış olması) ve makrovasküler komplikasyon varlığı üzerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde diyabet yaşı ($p=0.010$ OR=14.822) ve λ HbA1c (yüksek olma) ($p=0.021$ OR=3.400) en etkili risk faktörleri olarak saptandı. (Tablo 14)

Takip süresi 3 yıl ve üstü olan vakalarımızı yaş, ilk yıldaki HbA1c'deki değişim (yüksek olması). LDL-kolesterol'deki değişim ve diyabet yaşı (≥ 10 yıl) risk faktörü olarak kabul ettiğimiz. Cox regresyon analizinde (tablo 15) HbA1c'deki yüksek olmasının makrovasküler komplikasyon riskini 3.1 kat artırdığı ve bu risk artışının yaş ve diyabet yaşından bağımsız olduğu saptadık. ($p=0.037$).

Çalışmamızın sonuçları literatür verileri ile uyumlu saptanmıştır. Diyabet yaşı ile korele olarak komplikasyon gelişme oranında artış olacaktır. HbA1c'nin erken kontrol altına alınması ve kontrolün devamlılığının sağlanması ile özellikle makrovasküler komplikasyonların önüne geçilebilir. Vakanın başlangıçtaki HbA1c değerinin yükselmesinin engellenmesi yeni makrovasküler komplikasyon gelişimini engeller.

Glisemik kontrol sağlandığında dahi komplikasyon riski devam etmektedir. "metabolik hafıza" terminolojisini aydınlatmak için bir çok çalışma yapılmıştır. DCCT ve UKPDS çalışmaları bu konuda kıymetli çalışmalardır.

Diyabet komplikasyonları ve kontrol çalışması (DCCT), diyabet komplikasyonları ve epidemiyolojisi (EDIC) çalışmaları standart tedavi ile takip edilen hastaların yoğun tedavi rejimi alan hastalara göre komplikasyon riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir, erken glisemik kontrolün makrovasküler olaylara ilerleme üzerindeki etkisi bu çalışmalarda gösterilmiştir. (58,59) Yine UKPDS çalışmasında HbA1c değeri benzer seyir göstermesine rağmen yoğun tedavi alan grupta, zamanla daha az vasküler komplikasyon ve daha az olumsuz sonuç görüldüğü gösterilmiştir. (31) STENO2 çalışmasında tip 2 diabetes mellitus tanılı ve mikroalbuminüri olan hastalarda yoğun medikal tedavi rejimi ile kardiyovasküler olaylarda azalma olduğu gösterilmiştir. (60) VADT çalışmasında uzun süreli kötü kontrollü tip 2 diabetes mellitusta, yoğun tedavi ile hedef HbA1c hedefine ulaşılsa da majör kardiyovasküler olay riskinde önemli bir azalma olmadığı saptanmıştır. (61) Tüm bu çalışmaların sonucunda elde ettiğimiz bulgular, hipergliseminin erken vasküler hasara neden olduğunu doğrulayıp, diyabet komplikasyonlarının gelecekte ortaya çıkışını destekler. Hiperglisemi iyi kontrol edildiğinde de komplikasyonlar gelişebilir. “Metabolik hafıza” göz önünde bulundurarak hipergliseminin erken ve yoğun tedavisi önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızın bu çalışmalardan farkı diyabet süremizin uzunluğudur.

Limitasyonlar:

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Veriler hasta dosyaları ve hastane yönetim bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Çalışmamızda özellikle diyabetik nöropati açısından fizik muayene bulguları, diyabetik retinopati için göz dibi muayenesi bilgileri eksik, ayrıca hastaların komorbiditeleri, vücut ağırlığı ve ek ilaç, sigara kullanım durumu, ilaç kullanım sürelerine ilişkin bilgiler hasta notlarında yetersiz olabilir.

SONUÇ

Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda gelişen komplikasyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hem hastaların hayat kalitesi üzerindeki etkisi hem de bu hastaların sağlık sistemi üzerindeki yükü göz önüne alındığında komplikasyonların önlenmesi için yapılan planlamalar önem arz etmektedir.

Çalışmamızda diyabet komplikasyonları ile HbA1c değişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. HbA1c'deki bir birim yükselmenin makrovasküler komplikasyon riskini 3.1 kat artırdığı ve bu risk artışının yaş ve diyabet yaşından bağımsız olduğu saptanmıştır.

Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda tanı anında uygun medikal tedavinin başlanması, hipergliseminin hızla kontrol altına alınması ve takiplerde HbA1c'nin kontrol altında tutulması ile gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilebilir. Vakanın başlangıçtaki HbA1c değerinden bağımsız olarak yükselmesinin engellenmesi yeni makrovasküler komplikasyon gelişimini engeller.

KAYNAKÇA

1. Stern. Scott D.C.. at all. Semptomdan tanıya kanıta dayalı bir rehber. Lange. 3. baskı. 2018
2. Onat. Altan. et al. "Prevalence. incidence. predictors and outcome of type 2 diyabetes in Turkey." *Anadolu Kardiyol Derg* 6.4 (2006): 314-21.
3. World Health Organization. Global report on diyabetes: executive summary. No. WHO/NMH/NVI/16.3. World Health Organization. 2016.
4. Satman. İlhan. et al. "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diyabetes and prediyabetes in Turkish adults." *European journal of epidemiology* 28.2 (2013): 169-180.
5. Beers. Mark H.. et al. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. Merck research laboratories. 1999.
6. Mazzone T.. at all. Addressing cardiovascular disease risk in diyabetes: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008 May 24; 371(9626): 1800–1809.
7. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı. Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022
8. Bağrıaçık. N. "Diyabetes mellitus: Tanımı. tarihçesi. sınıflaması ve sıklığı." *Diyabetes Mellitus Sempozyumu* (1997): 9-18.
9. Laios. K.. Karamanou. M.. Saridaki. Z. et al. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diyabetes. *Hormones* 11. 109–113 (2012).
10. Karamanou. Marianna. et al. "Milestones in the history of diyabetes mellitus: The main contributors." *World journal of diyabetes* 7.1 (2016): 1.
11. Furdell. Elizabeth Lane. *Fatal thirst: diyabetes in Britain until insulin*. Brill. 2009.
12. Banting. Frederick Grant. et al. "Pancreatic extracts in the treatment of diyabetes mellitus." *Canadian Medical Association Journal* 12.3 (1922): 141
13. Onat. Altan. et al. "Prevalence. incidence. predictors and outcome of type 2 diyabetes in Turkey." *Anadolu Kardiyol Derg* 6.4 (2006): 314-21.
14. American Diyabetes Association. "Diagnosis and classification of diyabetes mellitus." *Diyabetes care* 37.Supplement_1 (2014): S81-S90.
15. Kasper. Fauci. at al. *Harrison İç Hastalıkları cep kitabı*. Nobel tıp kitapevleri. 2019
16. Care. Diyabetes. "Care in Diyabetes—2022." *Diyabetes Care* 45 (2022)
17. Porth. C. M.. *patofizyolojinin temelleri*. Palme yayıncılık. 2018
18. American Diyabetes Association. "12. Management of diyabetes in pregnancy." *Diyabetes care* 38.Supplement_1 (2015): S77-S79.
19. Urbanová. J.. et al. "Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diyabetes is associated with later diyabetes onset and higher HbA1c level." *Diyabetic medicine* 31.4 (2014): 466-471.
20. Hale. Paul J.. Alfredo M. López-Yunez. and Jake Y. Chen. "Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diyabetes." *BMC Systems Biology* 6.3 (2012): 1-10.

21. Franks. Paul W., Ewan Pearson, and Jose C. Florez. "Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects." *Diabetes care* 36.5 (2013): 1413-1421.
22. Matthews. D. R., et al. "UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years." *Diabetic medicine* 15.4 (1998): 297-303.
23. Hemminki. Kari, et al. "Familial risks for type 2 diabetes in Sweden." *Diabetes care* 33.2 (2010): 293-297..
24. Gerich. John E. "Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 78, No. 4. Elsevier. 2003.
25. DeFronzo. Ralph A. "From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus." *Diabetes* 58.4 (2009): 773-795.
26. Knowler. William C., et al. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." (2002): 393.
27. Ross. Robert. "Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity?." *Diabetes Care* 26.3 (2003): 944-945.
28. Duncan. Glen E., et al. "Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults." *Diabetes care* 26.3 (2003): 557-562
29. Draznin. Boris, et al. "9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022." *Diabetes Care* 45.Supplement_1 (2022): S125-S143.
30. Padhi. Santwana, Amit Kumar Nayak, and Anindita Behera. "Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 131 (2020): 110708.
31. Holman. Rury R., et al. "10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes." *New England journal of medicine* 359.15 (2008): 1577-1589.
32. Andreas F. H Pfeiffer, et al. The Treatment of Type 2 Diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jan; 111(5): 69–82.
33. Turner. Robert C., et al. "Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)." *Jama* 281.21 (1999): 2005-2012.
34. Galicia-Garcia. Unai, et al. "Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus." *International journal of molecular sciences* 21.17 (2020): 6275.
35. Battisti. Wendy P., Joanne Palmisano, and William F. Keane. "Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease." (2003): 1174-1181.
36. ACCORD Study Group. "Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes." *New England Journal of Medicine* 364.9 (2011): 818-828.

37. Davidson. Jaime A.. and Christopher G. Parkin. "Is hyperglycemia a causal factor in cardiovascular disease? Does proving this relationship really matter? Yes." *Diabetes care* 32.suppl_2 (2009): S331-S333.
38. Testa. Roberto. et al. "The “metabolic memory” theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications." *Nutrients* 9.5 (2017): 437.
39. Kowluru. Renu A.. Saiyeda N. Abbas. and Sarah Odenbach. "Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy: effect of reinstitution of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats." *Journal of Diabetes and its Complications* 18.5 (2004): 282-288.
40. Harreiter. Jürgen. and Alexandra Kautzky-Willer. "Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes." *Frontiers in endocrinology* 9 (2018): 220
41. Glechner. Anna. et al. "Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis." *Primary care diabetes* 12.5 (2018): 393-408.
42. Shen. Yanjue. et al. "Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis." *Endocrine* 55.1 (2017): 66-76.
43. Selvin. Elizabeth. et al. "Glycated hemoglobin. diabetes. and cardiovascular risk in nondiabetic adults." *New England Journal of Medicine* 362.9 (2010): 800-811.
44. Diedrichs. H.. Pfister. R.. Clement. Z. et al. Delta-glycated hemoglobin: A novel independent risk factor for cardiovascular events in patients without diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 32. 564–567 (2009).
45. Van Dongen. Laura H.. et al. "High haemoglobin A1c level is a possible risk factor for ventricular fibrillation in sudden cardiac arrest among non-diabetic individuals in the general population." *EP Europace* 22.3 (2020): 394-400.
46. Khaw. Kay-Tee. et al. "Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk." *Annals of internal medicine* 141.6 (2004): 413-420.
47. Iradukunda, Angelique, et al. "Diabetic Complications and Associated Factors: A 5-Year Facility-Based Retrospective Study at a Tertiary Hospital in Rwanda." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 14 (2021): 4801.
48. Faselis, Charles, et al. "Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus." *Current vascular pharmacology* 18.2 (2020): 117-124.
49. Tsapas. Apostolos. et al. "Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis." *Annals of internal medicine* 173.4 (2020): 278-286.
50. Scirica. Benjamin M.. et al. "Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus." *New England Journal of Medicine* 369.14 (2013): 1317-1326.
51. Tzoulaki. Ioanna. et al. "Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database." *Bmj* 339 (2009).

52. Maru, Shoko. et al. "Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in the UK primary care setting." *Diabetes care* 28.1 (2005): 20-26.
53. Hung, Yi-Chih. et al. "Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 29.8 (2013): 673-679.
54. Simpson, Scot H., et al. "Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study." *Cmaj* 174.2 (2006): 169-174.
55. Bell, David SH. "Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events?." *Cmaj* 174.2 (2006): 185-186.
56. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)." *The Lancet* 352.9131 (1998): 854-865.
57. Rawshani, Aidin. et al. "Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* (2018).
58. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus." *New England journal of medicine* 329.14 (1993): 977-986.
59. for the Diabetes. The Writing Team, and Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. "Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study." *JAMA: the journal of the American Medical Association* 290.16 (2003): 2159.
60. Gæde, Peter. et al. "Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 358.6 (2008): 580-591.
61. Duckworth, William. et al. "Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes." *New England journal of medicine* 360.2 (2009): 129-139.