



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

YENİ İNSÜLİN KULLANIMINA BAŞLANAN TİP 2 DM HASTALARINDA, İNSÜLİN
KULLANIMINI ETKİLEYEN BELİRTEÇLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ABDURREZZAK YILMAZ

DÜZCE-2015



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

**YENİ İNSÜLİN KULLANIMINA BAŞLANAN TİP 2 DM HASTALARINDA, İNSÜLİN
KULLANIMINI ETKİLEYEN BELİRTEÇLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ABDURREZZAK YILMAZ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Yusuf AYDIN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tansu SAV , değerli hocalarım Doç. Dr. Fatih ERMİŞ, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e, ihtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatını ve şansını bulduğum Prof. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Osman KAYAPINAR, Prof. Dr. Peri Meram ARBAK, Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Leyla YILMAZ AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Ege Güleç BALBAY, Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK, Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR' e

İstatistik çalışmalarında yardımları için Prof. Dr. Handan ANKARALI' ya

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, motivasyon kaynağım minik yavrularıma tüm kalbimle,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Abdurrezzak YILMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	10
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	12
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	15
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	17
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı.....	19
2.2. Sınıflama.....	19
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	21
2.2.2. Tip 2 Diyatese Mellitus.....	23
2.2.3. Sekonder Diyabet.....	24
2.2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	24
2.3. HbA1c	26
2.4. Tanı.....	27
2.5. OGTT Endikasyonları	28
2.6. Epidemiyoloji.....	29
2.7. Glisemik Kontrol.....	30
2.8. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	31
2.8.1. Akut komplikasyonlar.....	32
2.8.1.1 Diyabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom.....	33

2.8.1.2 Hipoglisemi.....	33
2.8.2. Kronik Komplikasyonlar.....	34
2.8.2.1 Diyabetik Retinopati	35
2.8.2.2. Diyabetik Nefropati	36
2.8.2.3. Diyabetik Nöropati	38
2.8.2.4. Diyabetik Ayak	40
2.9 Diyabet Tedavisinde İnsülin.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	58
5. BULGULAR.....	59
6. TARTIŞMA.....	78
7. SONUÇ.....	86
8. KAYNAKLAR.....	87

ÖZET

Giriş: Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada sıklığı artan, komplikasyonlarla seyredebilen, morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Tip 2 DM tedavisinde oral antidiyabetik ajanlar (OAD) ve insülin kullanılmaktadır. Tip 2 DM hastalarının gerek tanı gerekse takipte, kan glukoz takipleri ve 3 aylık şeker ortalamasını gösteren Hemogloblin A1c (HbA1c=A1c) değerlerine göre İnsülin kullanımı gerekmele birlikte hastaların %39'u ileride gerekse bile insülin kullanmak istememekte ve bunun en sık nedenleri insülin kullanımına alışmak, insülin korkusu, rakamları tanımamak, çevreden insülin hakkında olumsuz şeyler duymak olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bizde çalışmamızı insülin kullanımına ilk kez başlanan hastalarda, insülin grupları arasında hedef HbA1c, AKŞ, VKİ ortalamaları, insülini bırakma, insüline ara verme, insülin kullanımında doz atlama, zorluk yaşama oranları ve nedenlerini, hipoglisemi oranlarını ve gruplar arası farkları belirlemek amacıyla tasarladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza yeni insülin başlanan 125 hasta alındı. Hastalar, 1. grup bazal insülin, 2. grup karışım insülin, 3. grup bazal bolus insülin grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, aldıkları tedaviler, glisemik kontrol ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalara 10 soruluk bir anket yapıldı. İnsülin grupları arasında insülin kullanımını etkileyen belirteçleri, insülini bırakma, insüline ara verme, insülin kullanımında doz atlama ve zorluk yaşama nedenlerini belirlemek için sorular soruldu. İstatistiksel değerlendirmelerin tümü SPSS 18'de yapıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda insülin grupları arasında insülin kullanımını bırakma, ara verme, doz atlama, zorluk yaşama, hedef HbA1c 'ye ulaşma oranları, kategorik değişkenler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 125 hastadan 15 hasta (%13,2) insülin kullanımını bıraktı. İnsülin bırakma zamanlarında en sık ilk hafta bırakma oranı %60, 1-3 ay arası bırakma oranı %26.7 saptandı. Bırakma nedenlerinde en sık ilk 2 neden; alışmaktan + iğne yapmaktan korkuyorum %53.3, şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum %33.3 saptandı. 0 ve 3. ay kilo farkı değişimi bazal insülin grubunda ortalama -0.211 kg, karışım insülin

grubunda +0.990 kg, bazal bolus grubunda +2.460 kg olmuştur ($p>0,05$). İnsülin doz sayısı arttıkça hastaların ortalama kiloları artmıştır. Bazal insülin grubunda AKŞ değişimi ortalama -57 mg/dl, karışım insülin grubunda -68 mg/dl, bazal bolus grubunda -164 mg/dl olarak bulundu. İnsülin grupları ile HbA1c 7'nin altında olma oranı benzerdir ($p>0,05$). İnsülin doz sayısı arttıkça, hedefte olma oranı düşük bulundu. Bazal insülin grubunda %33.3 iken, bazal bolus grubuna gidildikçe düşmekte ve %14.8 çıkmıştır. İnsüline uyum konusunda hastaların zorluk yaşadıkları tespit edildi.

Sonuç: İnsülin kullanımında hastaların özellikle insülin doz sayısı ile ilişkili zorluklarının arttığını belirledik. Hastalara insülin başlanırken ,insülin grupları arasında hem doz sayısının daha az olması hem de hastaların kullanımı daha kolay olduğunu belirttikleri için ve hedefte hasta oranları daha yüksek olduğu için bazal insülin tedavisinin ilk planda tercih edilmesi kanatındayız. Sadece insülin çeşidi değil, insülin kullanımında ,hastaların şeker düşüklüğü korkusu ve kilo alma korkusu da bir engel teşkil ettiği için, bazal insülin tedavisi, diğer 2 insülin grubuna göre kilodaki nötr etkisi olması veya daha az kilo aldırma etkisi olması sebebiyle tercih edilebilir. Özellikle insülin başlandığı ilk zamanda insülin bırakma oranları daha fazla olduğundan dolayı, hastaların insülini kabullenmesi için duygusal desteğe ilaveten, hastalara o dönemde yoğun olmak üzere sürekli olacak eğitimler gereklidir. Diyabet farkındalığı ve bilincini arttırmak amacıyla toplumsal eğitim de gereklidir. Doktorun hastaya uygun bir tedavi vermesi ile birlikte, hastanın tedavi ve önerilere uyumu da büyük bir öneme sahiptir. Hastaların insülin kullanımına uyumu artarsa, hedef tedavinin sağlanması ve idamesi daha mümkün olacaktır.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a disease which can be seen with complications and causes mortality and morbidity with increasing frequency worldwide. Oral antidiabetic agents (OAD) and insulin are used in Type2 diabetes treatment. In diagnosis and follow-up of Type 2 diabetics, blood glucose monitoring and hemoglobin A1c (HbA1c = A1c) levels are used and insulin need is determined accordingly. Significant number of patients (%39) is unwilling to use insulin and the most common causes shown in studies are getting used to insulin use, fear of insulin, not recognizing the numbers and hearing unfavorable things from environment about insulin. We have designed to determine our work in patients who started insulin use, our HbA1c targets, FPG, BMI averages, release insulin, interruption of insulin, skip a dose of insulin use and difficulty survival rates and causes, hypoglycemia rates and inter-group differences.

Materials and Methods: 125 patients were enrolled in our study that just started insulin use. Patients were divided into 3 groups according to their insulin group; group 1 basal insulin, group 2 mix insulin, Group 3 basal bolus insulin. The demographic characteristics of the patients, comorbidities, treatments, and glycemic control and laboratory parameters were recorded. Patients completed a questionnaire with 10 questions. We were asked questions to determine markers affecting the use of insulin, causes of release insulin, insulin pause, skip the dose of insulin use. All statistical analyzes were performed on SPSS 18 and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In our study, no significant difference is found between insulin groups in terms of stopping or pausing insulin use, skipping doses, experiencing difficulties, reaching target HbA1c rates and categorical variables ($p > 0.05$). From 125 patients, 15 patients stopped insulin (%13.2). When insulin release in the first week of the most common 60% dropout rate, the dropout rate between 1-3 months was observed in 26.7%. The most common reason for discontinuation in the first two reasons; I'm scared of needles being used to 53.3%, I do not make insulin because the sugar is normal or low 33.3%. The 0th and 3rd months average exchange weight difference - 0.211 kg of basal insulin group, mix insulin group +0.990 kg, +2.460 kg of basal-bolus group ($p > 0.05$). Insulin dose increased, the number of patients of average weight has increased. Mean change in FPG of basal insulin group -57 mg/dl, in a mixture of insulin group -68 mg/dl, in basal-bolus group -164 mg/dl. Insulin group were similar to the rate of HbA1c is below 7 ($p > 0.05$). Insulin used the number of doses increased, the rate being the target was low. The rate was 33.3% in the basal insulin group, falling to hinterland rate of basal-bolus group and reached 14.8%. Of patients were found to have difficulty in complying with the insulin.

Conclusion: Of patients with the use of insulin have identified challenges particularly associated with the increased number of insulin dose. When starting insulin to the patient, we opinion, be preferred in the first basal insulin therapy for both is less than the number of doses and patients because they indicate that it is easier to use and have higher proportions of patients in the target between insulin groups. Just not the kind of insulin, as an obstacle in the use of insulin in patients with glucose decrease fear and fearful of gaining weight, basal insulin therapy may be preferred to the other insulin group due to have a neutral effect in weight or influence mind less weight gain. Especially for the first time since starting insulin release more insulin ratio, in addition to emotional support for the patient acceptance of insulin, there will be continuous including intensive training is required in patients at that time. Public education and awareness in order to increase awareness of diabetes is also required. Insulin therapy and monitoring, with an appropriate treatment to give the physician to the patient, patient compliance with the therapy and suggest that it is of great importance. If the patients improve adherence to the use of insulin, achieving treatment goals for patients and maintenance it will be more possible.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ABD: Amerike Birleşik Devletleri

ACE: Angiotensin-Converting Enzim - angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACE inhibitor)

ADA: American Diabetes Association – Amerikan Diyabet Birliği

AKŞ: Açlık kan şekeri=APG

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Ark: Arkadaşları

ATP: Adenozin Trifosfat

β: Beta

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

B12: Vitamin B 12 (kobalamin)

BUN: Kan üre azotu

Ca⁺²: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin mono fosfat

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial – Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik nöropati

DNA: Deoksiribonükleik asit

DRS: Diyabetik Retinopathy Study

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLUT: Glukoz Taşıyıcısı

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HbA1c: Hemoglobin A1c= A1c

HHS: Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom

HPLC: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi

HT: Hipertansiyon

IA-2: Anti-tirozin fosfataz antikor

IA-2 β: Anti fognin antikoru

ICSA: Adacık hücresi yüzey antikoru

IGF-1: insülin-benzeri büyüme faktörü-1

IP3: İnoзитol Trifosfat

IU: İnternational Unit

İAA: Anti-insülin antikor

İAE: İdrar Albümin Ekskresyonu

IDF: International Diabet Federation – Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFG: İmpaired Fasting Glucose

IGT: İmpaired Glucose Tolerance

İRS-1: İnsulin Reseptör Subtrat -1

K+: Potasyum

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiovasküler Hastalıklar

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

Kre: kreatinin

LADA: erişkinlerin geç otoimmün diyabeti

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MODY: Maturity onset diabetes of the young – Gençlerde görülen erişkin tip diyabet formları

Mg: Magnezyum

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program – Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

NPL: Nötral Protamin Lispro

OAD: Oral anti diyabetik ilaç

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PASW: Powerful Statistics Software

PH: Power of Hydrogen

RIA: Radyo İmmün Ölçüm

SC: Subkutan

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TIA: Geçici İskemik Atak

TKŞ: tokluk kan şekeri

TSH: Tiroit uyarıcı hormon

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II

UKPDS: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması

VKİ: Vücut kitle indeksi

WESDR: Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy

WHO: Dünya sağlık örgütü

Zn⁺²: Çinko

TABLolar

Tablo 1 : ADA Etyolojik Ağırlıklı Sınıflama

Tablo 2 : Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 3 : İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo 4 : Olgularda Kadın- Erkek oranı

Tablo 5 : Kadın ve erkeklerde insülin gruplarının hasta sayıları ve hastaların yaş ortalamaları

Tablo 6 : Tüm olguların demografik verileri

Tablo 7 : Tüm olguların kategorik değişkenleri

Tablo 8 : Anket soruları, cevapları ve genel oranlar

Tablo 9 : Kategorik değişkenler

Tablo 10 : Kategorik değişkenler-2

Tablo 11 : İnsülin bırakan hastaların demografik verileri

Tablo 12 : İnsülin kullanımını bırakan hastaların insülin gruplarına dağılımı

Tablo 13 : İnsülin bırakan hastaların bırakma süreleri ile insülin gruplarının karşılaştırması

Tablo 14 : İnsülin kullanımı bırakan hastaların nedenlerinin karşılaştırılması

Tablo 15 : İnsülin grupları ile insüline ara verenlerin karşılaştırılması

Tablo 16 : İnsüline ara veren hastaların nedenleri ile medeni durum ilişkisi

Tablo 17 : İnsülin grupları ile insülin kullanımında zorluk yaşamının karşılaştırılması

Tablo 18 : İnsülin grupları ile doz atlama oranlarının karşılaştırılması

Tablo 19 : İnsülin bırakma durumu ile hasta yaşı, Diyabet süresi, OAD yılı ve VKİ ilişkisi

Tablo 20 : İnsülin grupları arasında bazal kg, VKİ, laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 21 : İnsülin bırakma durumunun 0.ay laboratuvar değerleriyle ilişkisi

Tablo 22 : İnsülin gruplarında 0.ve 3.ay VKİ, AKŞ, HBA1C fark değerlerinin incelenmesi

Tablo 23 : İnsülin gruplarının 3.aydaki HBA1C 7 değerine göre hedefteki oranları

Tablo 24 : İnsülin bırakanların 3.aydaki HBA1C farkları

Tablo 25 : İnsülin grupları arasında hipoglisemi ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1. TEMD Tip 2 DM’de tedavi algoritması - 2015

Şekil 2: İnsülin molekülünün 3 boyutlu yapısı

Şekil 3: İnsülin molekülünün yapısı

Şekil 4: İnsülin sentezi ve sekresyonu

Şekil 5: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Şekil 6: İnsülin Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

DM, tüm dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında anormalliklerle ve bunlara eşlik eden klinik ve biyokimyasal bulgularla karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM'de daha belirgin olmak üzere, DM genetik özellikleri ile ailenin geçmişi ve geleceğini ilgilendirir. Tip 2 DM tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturur. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın lojistik işbirliği ile gerçekleştirilmiş Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nin saha araştırması Ocak 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımı ile tamamlanmıştır. 2011'de yayınlanan bu çalışmaya göre Türkiye'de 20 yaş ve üzeri nüfus baz alındığında, diyabet oranı %13.7 (6.503.027 kişi) saptanmıştır, bunlardan bilinen diyabetli birey sayısı 3.547.401 kişi (%54.6) ve yeni diyabetli birey sayısı 2.955.626 kişi (%45.5) olarak saptanmıştır (1,2,3). Toplumumuzda yaklaşık 9 milyon, dünyada 130 milyon diyabetli bulunması olayın sadece bir hastalık değil, sosyal ve ekonomik bir afet olarak da tanımlanmasına neden olur. Gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabet Federation – IDF) verilerine göre 2014 yılında 387 milyon diyabetli birey mevcuttur. DM'li birey sayısının 2035 yılında yaklaşık olarak 591,9 milyona ulaşacağı öngörülmüştür (4).

Tip 2 DM tedavisinde OAD ajanlar ve insülin kullanılmaktadır. Tip 2 DM hastalarının gerek tanı gerekse takipte, kan glukoz takipleri ve 3 aylık şeker ortalamasını gösteren HbA1c değerlerine göre İnsülin kullanımı gerekmele birlikte hastaların önemli bir bölümü (%39) ileride gerekse bile insülin kullanmak istememekte ve bunun en sık nedenleri insülin kullanımına alışmak, insülin korkusu, rakamları tanımamak, çevreden insülin hakkında olumsuz şeyler duymak olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69).

İnsülin kullanımı, çeşidi, kullanım sıklığı, kullanım ve uygulama kolaylığı hastanın tedaviye uyumu açısından son derece önemlidir. Biz de çalışmamızda insülin kullanımına başlanan hastalarda, insülin kullanımını etkileyen belirteçleri saptamak, hastaların tedaviye uyumunu arttırmak ve optimal kan şekeri regülasyonuna engel olan zorluk ve engelleri belirleyip tedbir almayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı

DM, mutlak ya da göreceli insülin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Hastalarda semptom olarak genellikle poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulanık görme, bazen de polifaji ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi nedeniyle uzun vadede çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları, hasar ve yetmezlik tablosu oluşturabilir. Özellikle Tip 2 DM bu belirtileri göstermeyebilir, böyle durumlarda tanı ancak kan testine göre konur. Tip 1 DM ise klasik belirtiler ile hemen tanınır (1).

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi kan şekeri regülasyonu ile engellenebilir (6,7).

DM, kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için, kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

2.2. Sınıflama

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya insülin salgılanmasında bozulmaya neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı direnç oluşmasıdır. İnsuline bağımlı DM ve insülininden bağımsız DM olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, hastalığın hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize edilmiştir. Ancak Tip 2 DM hastalarının bir kısmının da zamanla

insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır.

Bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogeneze ait bilgilerin artması ile, 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo 1’de özetlenmiştir (14).

Tablo 2. ADA Etyolojik Ağırlıklı Sınıflama

I. Tip 1 diyabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği) * İmmunolojik * İdiopatik
II. Tip 2 diyabetes (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)
III. Diğer spesifik diyabet tipleri * Beta hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize * İnsülin etkisinde genetik defekt * Ekzokrin pankreas hastalıkları * Endokrinopatiler * İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler * Enfeksiyonlar- konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus * İmmunolojik diyabetin az izlenen formları- anti insülin antikorları * Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar- Down sendromu
IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, β -hücre harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliğiyle karakterize kronik bir hastalıktır. Çoğunlukla 30 yaşın altında gözükse de her yaşta görülebilir. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve sıklığı gittikçe artmaktadır (44). 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 DM, tüm diyabetiklerin yaklaşık % 7-10 kadarını kapsar (45). Tip 1 DM'nin patogenezinde; çevresel faktörlerin etkisiyle β hücrelerine yönelik olarak başlayan otoimmün

harabiyet ve bunu izleyerek gelişen enflamatuvar olaylar sorumludur. Bu kişilerde ve akrabalarında birçok otoimmün hastalık riskinin de arttığı gösterilmiştir(Addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi vs.) (46,47). Otoimmün sürecin tetiklenmesinde genetik yatkınlıkla birlikte enfeksiyöz ya da çevresel uyaranlar başlıca rolü oynarlar. Klinik semptomlar, sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar (48). Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı mevcuttur. Otoimmün tipte, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar ve başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikörleri (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikörler (anti GAD), insülin otoantikörleri (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikörler (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikörlerine (ICSA) karşı meydana gelmiş antikörlerdir (49,50). Non-otoimmün tipte ise, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir ve kanda otoantikörler bulunmaz (52). Tip 1 DM'de klinik, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücre kaybı çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi durumlarda, şiddetli hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile tanı alabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastaların başlangıçta insülin gereksinimi olmasa da hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar sıklıkla Tip 2 DM tanısıyla takip edilirler. Ancak gerçekte bu hastalar Tip 1 DM olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar. LADA; 40 yaşın altında, non-obez, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalarda düşünülmesi gerekmektedir (51).

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (70). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite yaygınlaşması ile birlikte özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında Tip 2 DM vakaları da gözlenmeye başlamıştır (52). İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların %85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir (70). Obezite, diyabetin açığa çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (71). Tip 2 DM'nin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu(insülin salgılanmasında defekt)
- Karaciğerde glukoz yapımında artış (71).

Genellikle insülin direnci Tip 2 DM'nin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (52). Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (72). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (71-73). Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam

etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini arttırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (74).

2.2.3. Sekonder Diyabet

Değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler(diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar(kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir(75).

2.2.4. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransıdır (76). Bu tanım insülin veya medikal nutrisyonel tedavi kullanılmasından ya da glukoz intoleransının doğum sonrası devam edip etmemesinden bağımsızdır. Gebelik öncesi veya gebelikte birlikte başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransı tanımı değiştirmez.

Tüm gebeliklerin %4'ünde GDM görülür ve ABD'de yılda 135.000 vaka bildirilmektedir (77). Gebeliğin sona ermesinden en erken 6 hafta sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. GDM, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesini arttırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde Tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir (78). Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'e bağımlı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini de sağlayabilir (79).

GDM'de tanı oral glukoz tolerans testine (OGTT) dayalıdır. Test öncesi ilk prenatal vizitte tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalıdır. İleri yaş, ailede diyabet

öyküsü, obezite, etnik köken, makrozomik bebek doğurma öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransı gibi klinik özellikleri bakımından yüksek risk altındaki gebeler mümkün olan en kısa zamanda OGTT ile değerlendirilmelidir. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan gebeler gebeliklerinin 24-28. haftalarında yeniden değerlendirilmelidir. Ortalama risk taşıyan kadınlar gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir. Düşük risk grubuna giren gebelere glukoz yüklemesi yapılmasına gerek yoktur (80).

50 gram glukozlu tarama testinde gebeliğin 24-28. haftalarında rastgele bir zamanda (açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın) 50 gram glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra kan glukozu düzeyi ≥ 140 mg/dl ise ileri test gereklidir.

100 gram glukozlu OGTT; 50 gram glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için yapılmalıdır.

75 gram glukozlu OGTT ; WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve bazı otörler, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 gram glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO; gebelerde OGTT değerlendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi yapılmasını önermektedir (50).

HAP0 (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) çalışmasının verilerine dayanılarak 2011 ADA önerilerinde GDM tanı kriteri değişmiştir. Yeni tanı kriterine göre 24-28. hafta arasında her gebeye 75 gram OGTT yapılması önerilmektedir. Testte her hangi bir değerin yüksek çıkması halinde GDM tanısı konur, ilave olarak 100 gram OGTT yapmaya gerek yoktur (81). Ancak henüz tüm ülkelerde rutin uygulama yeri bulmamıştır.

Tablo 2: ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri (52)

	Açlık	1. st	2. st	3. st
ADA kriterleri				
100 gram glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
75 gram glukoz ile OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	-
WHO kriterleri				
75 gram glukoz ile OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥126	-	≥200	-
2011 değişiklikler				
75 gram glukoz ile OGTT (1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

2.3. HbA1c

Tanı testi olarak standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllarca önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması ile, HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen

HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ile birlikte ADA, EASD ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar $HbA1c \geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte, $APG \geq 126$ mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir.

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

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermiştir. Ulusal TURDEP-II ve uluslararası toplumsal bazlı çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan (kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5.7-6.4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (IFG + IGT) (IFG: Impaired Fasting Glucose IGT: Impaired Glucose Tolerance) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır. Bu sebeple Sağlık Bakanlığı tarafından yapılacak düzenlemeler ile HbA1c'nin standardizasyon çalışmalarına hız verilmesi gerekmektedir (59).

2.4. Tanı

Diyabet tanısı aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin varlığında konulur (36).

1. Diyabet semptomları ile birlikte ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:

Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri, Poliüri polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı

2. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl : En az 8 saatlik açlık sonrası

3. OGTT sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl

4. HbA1c $> \%6.5$. Test NGSP sertifikası almış DCCT'ye uyarlanmış yöntem kullanan laboratuvarlarda gerçekleştirilmektedir.

Tablo2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (59)

	Aşkar DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st 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	-	-	-	-
A1C(***)	$\geq \%6.5$ [≥ 48 mmol/mol]	-	-	-	$\%5.7-6.4$ [39-46 mmol/mol]

ADA'ya göre DM'nin en basit tanısı açlık, venöz plazma glukoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde ≥ 126 mg/dl olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığı ile ve ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/ dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde OGTT yapılmalıdır (1).

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glikozdüzeyi olan bireylerin bulunduğu bir grup daha tanımlanmıştır. BAG ve BGT olarak adlandırılan bu grup günümüzde 'Prediyabet' olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bir makrovasküler komplikasyonlarla birlikteğini ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (41-43).

2.5. OGTT Endikasyonları

Tarama testlerinde normal değerlerinin üstünde kan glukoz düzeylerinin bulunması ve ayrıca;

1. Ailede diyabetes mellitus hikayesi
2. Obezite (Vücut Kitle İndeksi ≥ 30)
3. Ailesinde MODY tipi diyabetik olan bireyler
4. Anamnezda spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, iri bebek (doğum ağırlığı $>4\text{kg}$), polihidramniyos, toksemi olan kadında hamilelik
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilere 50 yaşın altında rastlanması halinde
6. Operasyon, stres, travma, enfarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi yada glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra;
7. Açlık kan şekeri (AKŞ) normalken glikozüri olması
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler
9. Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla
10. Yüksek bir postprandiyal kan şekeri varsa (1).

2.6. Epidemiyoloji

Günümüzde bütün dünya diyabet pandemisi ile karşı karşıyadır. 2000'li yıllarda dahi sebebi kesin belli olmayan bu hastalık, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. DM'nin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Ancak bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. En yüksek

rakam ABD'de prima yerlilerinde %55 ile saptanmıştır (1,2). IDF verilerine göre tüm dünyada 387 milyon diyabet hastası mevcuttur (9).

ABD'de 2010-2012 yılları arasında her yıl 1.7 milyon 20 yaş ve üstü yeni diyabet vakası saptanmıştır. 2012 yılında 20 yaş altında 208.000 diyabetli birey olduğu belirtilmiştir. 2008-2009 yılları arasında 20 yaş altında 18.436 yeni Tip 1 DM ve 5.089 birey yeni Tip 2 DM tanısı almıştır. Tüm bu diyabetli bireylerin 2.9 milyonu (%14) sadece insülin kullanırken 11.9 milyonu (%56.9) OAD ve 3.1 milyonu (%14.7) hem insülin hem OAD kullanmaktadır. 3 milyon birey ise insülin ya da OAD kullanmamaktadır (8).

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın lojistik işbirliği ile gerçekleştirilmiş TURDEP-II Çalışması'nın saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımı ile tamamlanmıştır. 2011'de yayınlanan bu çalışmaya göre Türkiye'de 20 yaş ve üzeri nüfus baz alındığında, diyabet oranı %13.7 (6.503.027 kişi) saptanmıştır, bunlardan bilinen diyabetli birey sayısı 3.547.401 kişi (%54.6) ve yeni diyabetli birey sayısı 2.955.626 kişi (%45.5) olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmaya göre bilinen diyabeti olan hastalarda %64.5 oranında kan şekeri kontrolü yetersizdir(HbA1c >%6.5) (11).

2.7. Glisemik kontrol

Tip 2 DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların önlenmesinde kan şekeri kontrolünün önemi İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışmasıyla kanıtlanmıştır. Bu durumda ulaşılmaması istenen glukoz kontrol seviyesinin belirlenmesi gereklidir. İdeal olan hedef normal değerler olmalıdır; şayet halihazırdaki yaşam tarzı değişikliklerinin ve ilaç tedavilerinin, etkinlik ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri gözönüne alındığında, değerler optimal olmanın gerisinde kalıyorsa ya da bu tedavilerin maliyeti çok yüksekse, bu durumda bazı ortak uzlaşımlara ihtiyaç olabilir. Glisemik kontrolün hedef düzeyi ile ilgili kanıtlar, randomize klinik çalışmalardır. UKPDS'in epidemiyolojik çalışmaları, hedefleri belirlemede bilgi kaynağı olabilir (65). Diğer kanıtlar kohort ve kesitsel epidemiyolojik çalışmalardan gelecektir. ADA ve IDF rehberlerinde diyabetik hastalarda metabolik kontrol hedefleri tanımlanmıştır ve yer alan önerilerde yüksek

derecede uyum bulunmaktadır (66,67). Müdahale ve genel değerlendirme için düzey DCCT'ye göre düzeltilmiş HbA1c %6.5 olarak alınmaktadır, eğer kolayca ulaşılabiliriyorsa hedef değer bundan düşük de olabilir. Bunlara karşılık gelen değerler, kendi kendine ölçülmüş bazal plazma glukoz düzeyleri için <6.0 mmol/l (<110 mg/dl), post-prandial hedef düzeyleri için ise <8.0 mmol/l'dir (<145 mg/dl) (68).

2.8. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 2 DM, klinik olarak tanı konulmadan ortalama 9-12 yıl önce başladığı kabul edilen kronik bir hastalıktır. Bu preklinik dönemde mikrovasküler değişiklikler ortaya çıkıp ilerlediğinden, tanı konulduğu anda hastaların %15-20'sinde retinopati, %5-10'unda proteinüri saptanmaktadır (53-55).

Tip 2 DM komplikasyonlarını önlemenin olmazsa olmaz koşulunun glisemik kontrolü iyileştirmek olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar DCCT ile UKPDS'dir. DCCT çalışması Amerika'da Tip 1 DM'lilerde yapılmış çok merkezli bir çalışmadır. 1983-1993 yılları arasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi uygulanan iki gruptan oluşan 1441 Tip 1 DM'li hasta, ortalama 6.5 yıl izlenmiştir. Çalışma sonuçları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta diyabet kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak; retinopatide %34-76 ve nefropatide %35-56 nöropatide %60 oranında bir azalmanın olduğunu göstermiştir. DCCT çalışması böylece, Tip 1 DM'de kan şekeri kontrolü ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamıştır (60).

UKPDS çalışmasında da, İngiltere, İskoçya, İskandinav ve Kuzey İrlanda'daki 23 merkezde 5100 Tip 2 DM'li izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. UKPDS çalışmasında da diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. HbA1c'deki %1'lik azalmaya karşın mikrovasküler komplikasyonların %35, miyokard infarktüsünün %16, diyabetes mellitusa bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı rapor edilmiştir (61). Kronik komplikasyonlar geliştikten sonra tedavi oldukça güçleşmekte ve sağlık harcamalarında diyabetik

hastalara düşen pay hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalar tıbbi bakım maliyeti ile glikozile hemoglobin arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. HbA1c'deki her %1'lik artış, tıbbi bakım harcamalarını %7 arttırmaktadır(62). Kronik komplikasyonların ortaya çıkışının engellenmesi ya da geciktirilmesi, diyabetik hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağlık harcamalarının azaltılabilmesi için en önemli nokta etkin glisemi kontrolünün sağlanmasıdır (63,64).

2.8.1. Akut Komplikasyonlar

- ☐ Diyabetik ketoasidoz
- ☐ Hiperozmolar nonketotik koma
- ☐ Hipoglisemi
- ☐ Laktik asidoz

2.8.2. Kronik Komplikasyonlar

a) Makrovasküler Komplikasyonlar

- ☐ Kardiyovasküler hastalıklar
- ☐ Serebrovasküler hastalıklar
- ☐ Periferik damar hastalığı

b) Mikrovasküler Komplikasyonlar

- ☐ Diyabetik Retinopati
- ☐ Diyabetik Nöropati
- ☐ Diyabetik Nefropati

2.8.1 Akut Komplikasyonlar

Diyabetin metabolik dekompanseasyonu genelde iki geniş spektrum olan diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom (HHS)'a ayrılır. Genelde DKA, Tip 1 DM'de ve HHS Tip 2 DM'de görülse de aradaki çizgi çok net değildir.

2.8.1.1 Diyabetik ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom

DKA, Tip 1 DM'nin başlangıcının habercisi olabileceği gibi, daha sık olarak araya giren hastalıklar, uygunsuz şekilde insülin dozajında azaltmalar, veya genellikle adolesanlardaki gibi enjeksiyonların kaçırılması sonucu gerçekleşir. Diğer sık prezentasyonları, myokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve alkol intoksikasyonudur.

DKA'un genel başvuru triadı; hiperglisemi (>250 mg/dl), ketoz, asidoz ($\text{pH} < 7.3$) 'dur. Tipik klinik bulguları günler içerisinde artan poliüri, polidipsi ve hipergliseminin diğer semptomlarının eşlik ettiği klinik kötüleşmedir. Ek olarak güçsüzlük, halsizlik, bulantı, iştahsızlık ve karın ağrısı gözlenir. DKA'daki karın ağrısı klasik olarak periumlikaldir ve akut batını taklit edebilir. DKA'daki fizik muayene bulguları, çoğunlukla dehidratasyon ve asidoza sekonder olan; deri ve mukoz membranların kuruluğu, azalmış juguler venöz basınç, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, mental bozukluklar ve Kussmaul (derin, hızlı) solunumudur. Tanısı klasik triad ve fizik muayene bulgularıyla konur. DKA'daki glikoz seviyeleri 250-1000 arasında seyredebilir. Serum bikarbonat değerleri 18 meq/L altına inebilir ve bu düşüşe paralel olarak anyonik gap artabilir. Arteriyel pH'daki değişiklikler sıklıkla respiratuar kompensasyona bağlı değişik düzeylerde dir. Ciddi olgularda $\text{pH} < 7$ seyredebilir ve DKA ciddiyetini gösteren indikatör olarak kullanılmaktadır. Tedavinin ana amacı DKA ve HHS için de sıvı ve elektrolit eksikliğinin replasmanı ile hipergliseminin kontrollü ve yavaş düzeltilmesidir. Tedavi, intravasküler volüm replasmanı ile doku hipoperfüzyonun düzeltilmesi ve insülin sensitivitesinin düzeltilmesi üzerine olmalıdır. Presipite edici hastalıklara ve medikal tedavi süresi veya sonucunda olabilecek potansiyel komplikasyonlara dikkat edilmelidir.

2.8.1.2 Hipoglisemi

Kan glukoz düzeyinin <60 mg/dl olmasıdır. Tip 1 DM'nin, insülinle tedavi edilen veya insülin sekretagoları ile tedavi edilen hastalarda görülen terleme, çarpıntı, tremor gibi otonomik semptomların görüldüğü komplikasyondur. Sürekli glikoz monitarizasyonu, insülin rejiminde yapılan hafif düzenlenemeler, hipoglisemi farkındalığını ve görülme sıklığını azaltabilir (37).

2.8.2. Kronik Komplikasyonlar

2.8.2.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Tip 2 DM'li hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (82). DM; ateroskleroz için risk faktörlerinden biridir. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak oluşur. Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (83). Tip 2 DM'li hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (84). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği birlikteliği çok sık gözlenir. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (85). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir (86).

2.8.2.2. Serebrovasküler hastalıklar

Diyabetik hastalarda, inmenin koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada diyabet, inme için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Diyabetli hastalarda; hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler inme riskini arttıran nedenlerdir. Diyabet hem geçici iskemik atak (TIA) hem de inme riskini arttırmaktadır (89).

2.8.2.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı, mortaliteyi arttırmaktadır (87). Görülme riski

normal populusyona göre 2–5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal populusyona göre %50 daha fazla bulunmuştur. Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldır. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır (88).

2.8.2.4 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinal mikrovasküler sistemdeki; retinal non-perfüzyon alanları, artmış vasküler permeabilite ve retinal damarların patolojik proliferasyonuna neden olan progresif patolojik değişikliklerdir. Diyabetin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir ve görme kaybının en önemli nedenidir. Bu nedenle erken teşhis ve düzenli takip ile, görmeyi tehdit eden retinopatisi olan kişileri zamanında saptamak, görme kaybını engelleyebilecek laser tedavisi için esastır. Gz taraması konusuna değinen genel diyabet rehberleri 1970'lere uzanan, retinal tarama ve laser tedavisinin temelini oluşturan Amerikan Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), Diyabetik Retinopathy Study (DRS) ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) alışmalarının bulgularını da içeren kanıtları kullanmaktadır (27,28). 'Altın standart' tarama testleri olan yedi standart alanlı stereoskopik renkli fundus fotografisi ve bununla ilişkili derecelendirme şeması bu çalışmalarda tanımlanmıştır. Son yıllardaki dijital fotografi alanındaki teknik gelişmeler sağlanmıştır. Tanı zamanında Tip 2 DM'lileri taramanın önemi, o dönemde bu kişilerin %21-39'unda değişik düzeylerde retinopati (görmeyi tehdit edebilecek düzeyde olabilir) saptanması ile ilgilidir. WESDR'de Tip 2 DM'li hastaların %1.6'sı krd (27). Tip 2 DM tanısı sırasında retinopatisi olmayanlarda 2 yıl içerisinde görmeyi tehdit eden retinopati gelişme olasılığı %1 civarındadır. Böyle kişilerin yılda bir taramadan geçirilmesinin gerekliliği konusunda tartışmalar olsa da, güvenle daha uzun aralıklarla takip için alt grupları saptayabilecek daha ileri bilgileri beklerken, yıllık sistematik kontrol olmaları hastaların lehinedir. Optimize edilmiş glukoz kontrolü ve sıkı kan basıncı kontrolü için destek, UKPDS'de saptanan mikrovasküler komplikasyon riskinin azaltılmasından sağlanmaktadır . Kamera teknolojisinin ya da oftalmolojistin yokluğunda eğitilmiş bir kişi tarafından yapılan oftalmoskopi pek çok problemi

saptayabilir. Günümüzde dünyanın birçok yerinde maliyet ve eğitilmiş uzman yokluğu nedeniyle laser tedavisinin bulunabilirliği kısıtlıdır. Muayene ile öz sorunlarından farkındalığını arttırma ve saptanan sorunun kaydedilmesi kişisel önleyici sağlık bakımına yardımcı olabilir (16).

2.8.2.5 Diyabetik Nefropati

Diyabetik Nefropati (DN); diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin ekskresyonudur. DN; diyabetin geç bir bulgusu gibi görülse de, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur. Bu durum bazı araştırmacıların DN'yi aşamalar halinde düşünmelerine neden olmuştur (33).

DN, giderek daha da artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı çok önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen SDBY'nin %40'ını DN oluşturmaktadır (34).

Tip 1 ve Tip 2 DM'de görülen böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde kan şekeri yüksekliğinin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur (35). Fioretto ve arkadaşları, mikroalbuminüri bulunan Tip 2 DM'li hastalarda çoğunlukla normal veya normale yakın bir glomerüler yapı, Tip 1 DM'li hastalarda ise aynı aşamada glomerülopati tespit etmişlerdir (38). Tip 1 DM'li hastalarda kan glikozu başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten sonra 10 -15 yıl içinde nefropatinin gerilediği görülmüştür .

DN'nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 µg/dakika veya ≥ 30 µg/mg kreatinin). Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (HT, sigara içimi, hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve boyu kısa olmak gibi), etnik köken (siyah ırk, Hispanik ve yerli Amerikalılar), böbrek hastalığı, ailede HT ve KVH varlığı ile ilişkili olarak artar.

Mikroalbüminüriden DN'ye ilerleme hızı Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4.7'dir. Tip 1 DM'de mikroalbüminüriden DN'ye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (39).

Tip 2 Diyabetik Nefropati

1. Evre 1: Serum kreatinin normaldir. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) artsa da, Tip 1 DM'deki kadar değildir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.
2. Evre 2 (Sessiz evre): Hiperglisemi kontrol edilirse, GFH düşüşü yavaşlayabilir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.
3. Evre 3a : Diyabet tanısının geç koyulduğu durumlarda, tanı anında mikroalbüminüri bulunabilir. Kan basıncı ve glisemik kontroldeki başarıya göre, birkaç yıl sonra mikroalbüminüri gelişebilir.

Evre 3b : HT oldukça yaygındır. GFH normal yada düşük olabilir.

4. Evre 4 (Klinik Diyabetik Nefropati): Diyabet süresinin 10-15 yıl sonrasında proteinüri tipiktir. Metabolik kontrol ve kan basıncı ile ilişkili olarak GFH düşer. Hiperglisemi ve HT agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinopati daima olmasa da sıklıkla bu tabloya eşlik eder.

5. Evre 5 : SDBY ya da preterminal evredir (40).

DCCT'de 1441 Tip 1 DM'li hastanın ortalama 6.5 yıl takibi sonrasında konvansiyonel tedavi alan grupta HbA1c %9.1, yoğun tedavi alan grupta %7.2 olarak elde edilmiş ve yoğun insülin tedavisi ile mikroalbüminüri için risk %39, aşikar proteinüri için risk %54 oranında azalmıştır. Konvansiyonel tedavi grubunda İdrar Albümin Ekskresyonu (İAE)'de %6.5 oranında artış saptanmış iken, yoğun tedavi grubunda değişim saptanmadı. UKPDS çalışmasında Tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbüminüride %33 oranında azalma, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında %74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmalarda, sıkı kan glikozu kontrolü ile nefropatinin oluşumu ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir.

Kan basıncı kontrolünde ise amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil, aynı zamanda renal korumayı da sağlamaktır. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği DN gelişimini hızlandırır. Yoğun antihipertansif tedavi ile GFH'deki düşme büyük ölçüde azalır. Bir çalışmada, mikroalbüminüri olan Tip 1 DM'li hastalarda ortalama İAE 57 µg/dakika olmasına rağmen ortalama kan basıncı 92 mmHg bulunmuştur (21). Bu nedenle HT varlığı, yeni başlayan nefropati varlığı için duyarsız bir belirteçtir. Tip 2 DM'de ise bireylerin çoğunda mikroalbüminüri başlamadan önce HT mevcuttur. Bununla birlikte mikroalbüminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite, mortalite ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 1 DM'li hastalarda HT genellikle DN'den dolayı oluşur ve mikroalbüminürinin geliştiği dönemde belirir. Tip 2 DM'de ise hastaların 1/3'ünde tanı anında HT mevcuttur. Tip 2 DM'li hastalarda HT, DN ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel HT veya diğer sekonder HT nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir. Uygun antihipertansif tedavi, Tip 1 DM'de mortaliteyi %94'ten %45'e, aşık nefropati geliştikten 16 yıl sonra diyaliz ve transplantasyon ihtiyacını ise %73'ten %16'ya düşürerek yaşam beklentisini anlamlı olarak artırır.

Antihipertansif tedavinin ilk amacı; 1 gram/gün'e kadar proteinüri olan, ≥ 18 yaş olan ve gebe diyabetlilerde kan basıncını $< 130/80$ mmHg'ya düşürmektir. ≥ 1 gram/gün proteinüri olan DM'li hastalarda ise kan basıncını $< 125/75$ mmHg'ya düşürmektir. HT'de başlangıç tedavisinin en önemli yönü kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. DN'li hastalarda tedavide secilecek ilk ilaç grupları Angiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olmalıdır. Eğer dört-altı haftada yeterli kan basıncı düşüklüğü sağlanamazsa farklı gruplardan ilaçlar eklenebilir.

2.8.2.6 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, bir diyabetik mikroanjiopati türüdür ve diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Periferik nöropati nedenleri içinde en sık olmakla birlikte, Tip 1 ve Tip 2 DM'de değişik oranlarda izlenmektedir (17,18). Diyabetik hastalarda uzun süreli kan glikoz düzeyinin yüksek seyretmesinin nöropatiye sebep olduğu

bilinmektedir. Glikoz regülasyonunun bozulduğu erken dönemde de nöropati ortaya çıkabilmektedir (19).

Diyabetik nöropati tanısı; fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar ile konulmaktadır. Diyabetik nöropatili hastalar; asemptomatik olabilecekleri gibi diyabetik nöropatinin komplikasyonları sonucu artmış morbidite ile başvuru gibi çok geniş bir klinik spektrum içinde yer alabilirler (17-19). Tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserasyonlar ve bunları takiben amputasyonlar, hipoglisemi ve miyokard enfarktüsü gibi hayati komplikasyonları algılayamama gibi morbidite ve mortalitesi yüksek sonuçlarla başvurabilirler. Sinir iletim çalışmaları göstermektedir ki, tanı anında diyabetik hastaların %8'inde ve 10 yıl içerisinde %50'sinde polinöropati gelişmektedir (17-20). Diyabetik polinöropatide ilk olarak alt ekstremitelerdeki duyu lifleri etkilenmektedir (21).

Farklı testler tanı yöntemleri olarak kullanıldığı için prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Hekimler tarafından atlanması ya da ihmal edilmesi pek muhtemeldir ancak ADA'nın önerisine göre her diyabetik hastanın rutin muayenesi sırasında sorgulanmalıdır.

Diyabetik nöropati tipleri aşağıda özetlenmiştir:

- Distal Simetrik polinöropati
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopatiye neden olan Torakal ve lomber sinir kökü hastalığı
- Fokal mononöropatiye neden olan, özellikle okülomotor sinir (kranial sinir III) ve median siniri etkileyen, kranial ve periferik sinir tutulumu,
- Çok sayıda periferik sinirlerin asimetrik tutulumuna bağlı bir mononöropati mülipleks

2.8.2.7 Diyabetik Ayak

DM'nin kronik komplikasyonları sonucu ayakta gelişen ülser, enfeksiyon ve gangren, çoğu kez amputasyonla sonlanarak hastalarda ve çevresinde ciddi psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır. Klasik kitaplarda 'Diyabetik gangren' başlığı altında incelenen bu konu, günümüze kadar pek çok yönü ile değerlendirilmiştir. Nitch, 1923 yılında diyabetik ayağın ateroskleroza bağlı senil gangren olduğu yorumunu yapmıştır. Rose ve Carless, 1933'te diyabetik ayakta en önemli fizyopatolojik faktörün periferik nöritis olduğunu bildirmiş. 1957'de Aird, enfeksiyonu diyabetik ayakta önemini tanımlamıştır. Böylece diyabetik ayak konusunda 3 önemli faktör;

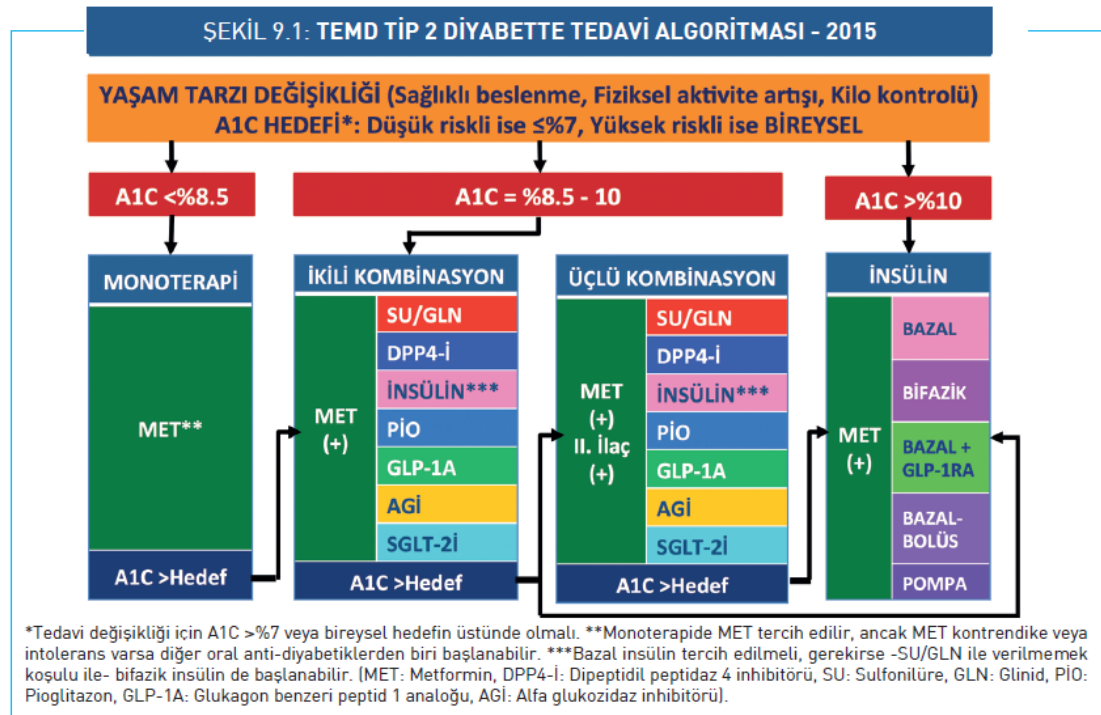
'Anjiopati', 'Nöropati' ve 'Enfeksiyon'un önemi tanımlanmış olmuştur(30). Tip 2 DM tanısı alan hastaların tanı anında %10 dan fazlasında, diyabetik ayak için 2 risk faktörü olan Diyabetik Nöropati ve Periferik vasküler hastalık'tan birinin veya her ikisinin birlikte mevcut olduğu var sayılıyor. Bütün diyabetik ülserler %45-%60 arasında nöropatik yapıda olup, %45'e yakını, nöropatik ve iskemik yapıdadır . Tip 2 DM prevelansının global artışı ile korele olarak, diyabetik ayak hastalığında da son zamanlarda bir artış gözleniyor. Dünya genelinde, diyabetli hastaların diyabetik ayak ülseri prevelansı %3-10, yaşam boyu oluşma riski de %15'dir (22). Afrikada diyabetik ayak ülseri oranları bölgeler arasında değişmekle birlikte %4-19 arasındadır (23). Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, hastaların büyük bir çoğunluğu diyabet kılavuzları tarafından önerilen düzenli ayak muayenesi de dahil olmak üzere ayak bakımı yaptırmıyor (24). Basu ve arkadaşları tarafından Birleşik Krallıkta yapılan bir çalışmada, diyabetli kişilerin %33'ü Ayak bakımı hakkında bilgi aldığını hatırlamadığı tespit edilmiş (25).

Diyabet komplikasyonları arasında alt ekstremitte amputasyonu, potansiyel olarak önlenabilir kabul edildiği için takibi önemlidir (26). Diyabetik ayak ülseri, multifaktöryel nedenlidir, ancak temel sebep, hissedilmeyen travmadır. Alt ekstremitte amputasyonu riskini arttıran Diyabetik nöropati, periferik damar hastalığı dışında yalınayak yürüme, uygunsuz ayakkabı kullanımı, kötü ayak hijyeni, gecikmiş yara ile başvuru gibi genel sebepler de vardır. Bu sebeplerin erken teşhisi durumunda ayak bakımı ile ilgili bu risk faktörleri hakkında hastalara erken ve yeterli bilgi

verilebilmesiyle komplikasyonlar engellenebilir (29). Son yıllarda uluslararası konsensusun gelişmesi ile diyabetik ayak ülseri hakkında ilgi ve bilgi düzeyi önemli ölçüde arttı, bunda klinik pratiğe dayalı kanıtların gelişmesi, diyabetik ayak ülserinin hem önlenmesi hem tedavisindeki klinik kanıtların ciddi katkısı oldu. Güncel kılavuzlara göre diyabetik hastaların standart bakımları içinde ayak bakımının yıllık periyotta yapılması gereklidir.

2.9 Diyabet Tedavisi

TEMED diyabet tedavi algoritması Şekil 1.de özetlenmiştir (15)



Şekil 1. TEMD Tip 2 DM'de tedavi algoritması - 2015

2.9.1 Diyabet Tedavisinde İnsülin

Diyabet tedavisinde komplikasyonları önlemek için sıkı glisemik kontrol önemlidir. İnsülin tedavisi tüm Tip 1 DM'li hastalarda, diyet ve OAD kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı Tip 2 DM'li hastalarda, çeşitli stres nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda endikedir.

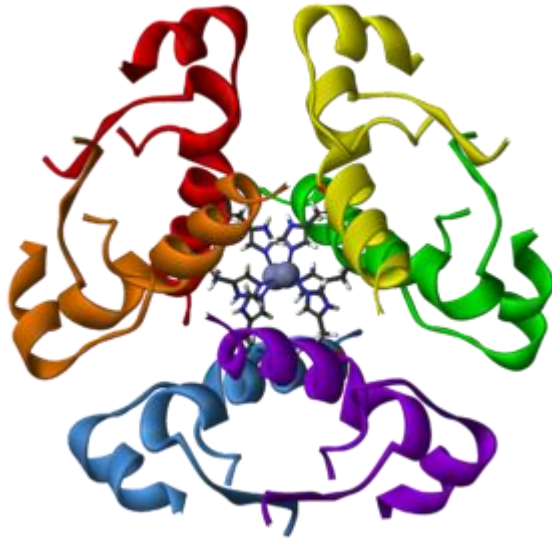
Tip 1 DM tedavisinde seçenek bazal-bolus insülin tedavisi ya da insülin pompa tedavisidir. Tip 2 DM’de ise metformin ve yaşam tarzı değişikliği ilk basamak tedavidir. Ancak hastalığın progresyonundan dolayı genellikle daha yoğun antidiyabetik tedavi gereksinimi olmaktadır.

Tip 2 DM tedavisinde, genellikle hekimler basamaklı tedavi stratejisini (yaşam tarzı değişikliği, tek ya da kombine oral antidiyabetik ajanlar, son olarak insülin eklenmesi) uygulamaktadırlar (56). Ancak diyabet hastalarının yarısından daha azında ADA tarafından önerilen HbA1c <%7 hedefine ulaşılabilirken, hastaların sadece 1/3’ünde American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tarafından önerilen $HbA1c \leq \%6.5$ hedefine ulaşılmaktadır (57). Bu da birçok yeni antidiyabetik ajan geliştirilmiş olmasına rağmen, glisemik kontrolde belirgin iyileşme sağlanamadığını göstermektedir (58).

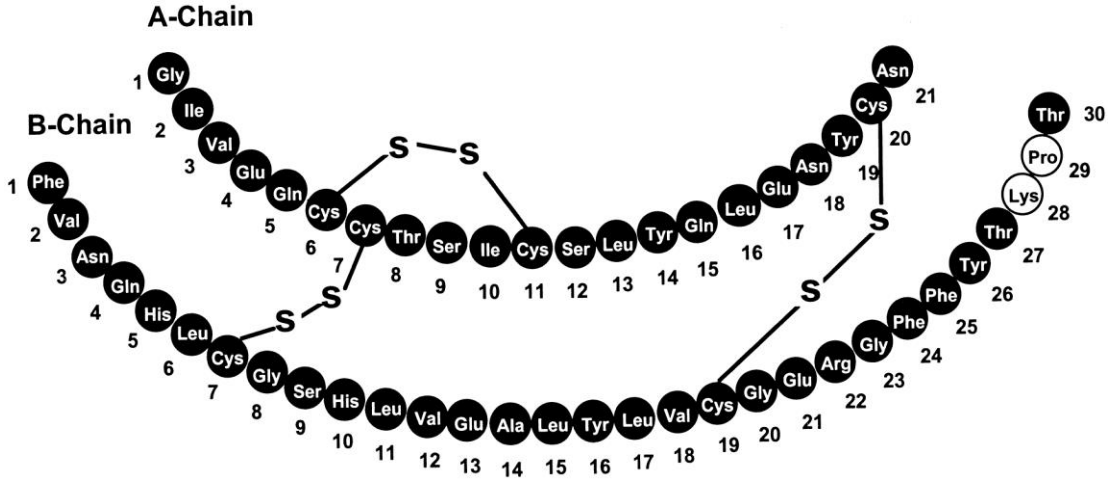
Tip 2 DM tedavisinde hali hazırda kullanılan en etkili olan ve en çok tecrübeye sahip olunan ajan insülin (4).

İnsülinin macerası; 1869 yılında, henüz tıp öğrencisi olan 22 yaşındaki Paul Langerhans (1847-1888) pankreas üzerinde yaptığı mikroskopik çalışmalar sırasında, bugün Langerhans adacıkları olarak bilinen hücre topluluklarını keşfetmesiyle başladı. Oscar Mincowski (1858-1831) ve Joseph von Mering (1849-1908), sindirimdeki etkisini gözlemek için 1889 yılında sağlıklı bir köpeğin pankreasını çıkardılar. Birkaç gün sonra köpeğin idrarı üzerinde ineklerin uçtuğu fark edilince ilk kez şeker hastalığı ile pankreas ilişkisi ortaya konuldu. Eugene Opie (1873-1972) 1901 yılında şeker hastalığı ile Langerhans adacıkları arasındaki ilişkiyi şu net ifade ile belirtmişti: “ Şeker hastalığı pankreastaki Langerhans adacıklarının kısmi veya tamamen yıkımı sonucu meydana gelmektedir.” 1900’lü yıllara gelindiğinde geçen 30 senede, Langerhans adacıkları keşfedilmiş ve bu adacıkların yıkımıyla şeker hastalığının ortaya çıktığı vurgulanmıştı. Acaba pankreas özütü kullanılarak şeker hastaları tedavi edilebilir miydi? Bu amaçla 20 yıl boyunca çok sayıda çalışma yapıldı. 1916 yılında Romanya asıllı Nicolae Paulescu ilk önemli başarıyı sağladı.

Paulescu pankreastan elde ettiği ve pancreine adını verdiği özütü kullanarak şeker hastası köpeklerde kan şekerini düzenlemeyi başardı. 1890-1970 yılları arasında insülini saflaştırmak için bir çok çalışma yapıldı. 1909 yılında Jean de Meyer (1878-1934), adacıklardan salgılandığı düşünölen maddeye “insüline” adını vermişti. Bundan habersiz olan araştırmacılar 1922 yılında elde edilen özüte “insölin” adını verdiler. Aralık 1922’de artık piyasada insölin bulmak mümkün oldu. Tüm gelişmelere rağmen, insölin domuz, sığır ve benzeri hayvanların pankreasından elde edildiği için bazı ciddi yan etkiler görölüyordu. İnsölinin içerdiği aminoasitlerin dizilim sırasının ve üç boyutlu yapısının aydınlatılması için çok sayıda çalışma yapıldı. 1950’li yıllarda İngiliz moleköler biyolog Frederick Sanger insölinin amino asit dizilimini belirlemeyi başardı. Böylece insölin, aminoasit dizilimi belirlenen ilk protein oldu. Bu çalışmasından dolayı Nobel Komitesi 1958 yılında Sanger’i Nobel Kimya Ödölü ile onurlandırdı. 1960’lı yıllarda Panayotis Katsoyannis ve Helmut Zahn insölini laboratuvarı sentezlemeyi başardılar ve insölin ilk sentezlenen protein oldu. Rosalyn Sussman Yalow ve Solomon Berson tarafından geliştirilen radyoimmün ölçüm (RIA) tekniği ile insölin gibi, düşük düzeyde bulunan maddelerin miktarını ölçmek mümkün oldu. Radyoimmün ölçüm çalışmasından dolayı 1977 yılında Yalow, Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödölü ile onurlandırıldı. 1977 yılında genetik mühendisliği teknikleri kullanan Herbert W. Boyer (d. 1936) bakteriler yardımıyla (E. coli) insölin üretmeyi başardı. 1982 yılından bu yana biyosentetik insölin yaygın olarak şeker hastalarının tedavisinde kullanılıyor. İnsölin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidöleri arasında yer alan iki adet disölfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disölfür köprüsü daha bulunur.



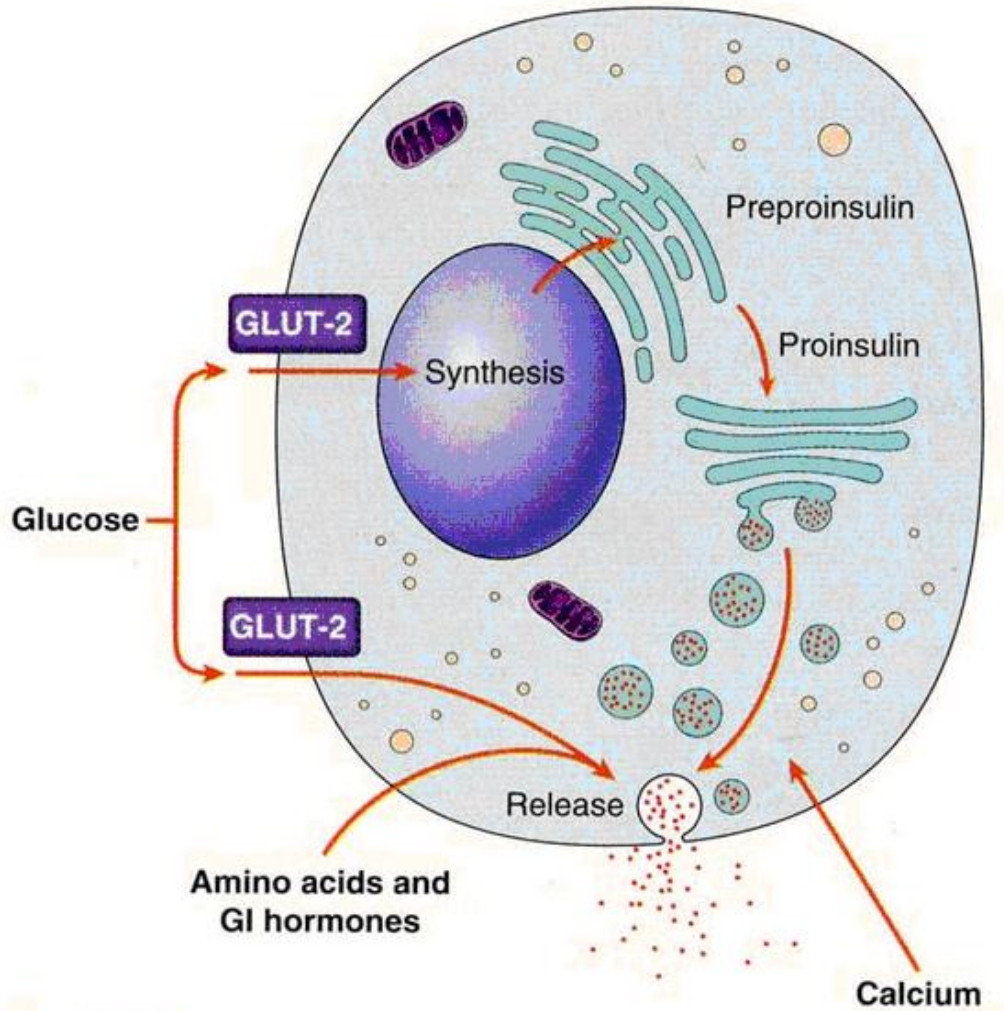
Şekil 2: İnsülin molekülünün 3 boyutlu yapısı (100)



Şekil 3: İnsülin molekülünün yapısı (101)

İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir. Bu hücrelerdeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü

oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insolüble bir molekül haline gelir ve Zn^{+2} iyonu ile birlikte hekzamerik kristaller halinde çöker. Parsiyel endositozla insülin salgılanırken Zn^{+2} , ekimolar C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır. β hücresinin uyarılması ve insülin salınımındaki bağlantıda Ca^{+2} önemli rol oynar. Ca^{+2} insülin yüklü veziküllerin hücrenin içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlar. Siklik adenozin mono fosfat (cAMP) ve inozitol trifosfat (IP3) ise endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden Ca^{+2} salınımını sağlar (10).



Şekil 4. İnsülin sentezi ve sekresyonu (102)

İnsanda pankreasta depo edilmiş olarak bulunan insülin miktarı yaklaşık olarak 10 mg kadardır. Bu havuzdaki insülinin, salgılanma kinetiği açısından, erken salınan küçük bir havuz ve daha geç salınan büyük bir havuz halinde depolandığı öngörülmektedir. Pankreas bazal olarak, yani bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 µg) insülin salgılar. Bunun %50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir, kalan kısım böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere diğer hedef dokularda yıkıma uğrar. Günde salgılanan miktarı yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadardır. İnsülinin plazma yarı ömrü ise ortalama 5-6 dakikadır ve karaciğer, böbrekler ve çizgili kaslardaki hedef hücreler tarafından yakalanmış insülinin yarı ömrü 3 saate kadar uzar. β hücrelerinin en duyarlı olduğu uyarıcı glikozdur. Bu hücrelerin yüzeyinde glukoreseptörler denilen glikoza özgü reseptörler mevcuttur. Ayrıca glikozun membran dış yüzünden içeri taşınmasını sağlayan glikoz taşıyıcıları (GLUT-2) bulunur. β hücresine giren glikoz bifazik bir insülin salınımına yol açar. Glukoreseptörler kalsiyum kanallarını açarak, hücre içi kalsiyum miktarını artırarak hızlı bir şekilde insülin salgılatırlar. Bu dönem kısa sürer ve 'erken faz' adını alır. İnsülin salgılanması hızla azalırken daha uzun süreli insülin salgılanmasının olacağı ikinci dönem 'gec faz' başlar. Bu fazda hem depo edilmiş insülin hem de yeni sentez edilen insülin salgılanır. Bu salgılanmada β hücreleri içine giren glikozun metabolitleri de etkili olur. Buradaki anahtar enzim glukokinazdır. β hücrelerindeki glikoliz intrasellüler ATP düzeyini artırır; bu da ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını kapatır ve hücrede depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon sonucunda membrandaki voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları açılır ve hücre içine Ca^{2+} girişi artar. Gec fazda etkili diğer bir mekanizma da hücre membranında fosfoinozitol hidrolizinin artışı ile protein kinaz C' nin aktivasyonu ve oluşan IP3 ile hücre içi Ca^{2+} artışıdır. İnsülin sekresyonu ile ilgili yapılmış çalışmalarda her 10 dakikada bir küçük miktarlarda insülinin pulsatil olarak plazmaya salgılandığı, 80 ve 150 dk aralıklarla daha büyük miktarlarda insülinin plazmaya verildiği tespit edilmiştir. Öğünler veya diğer major uyarıcılar varlığında ise bazal salgılananın 4-5 katı insülinin 2-3 saat içinde bazal seviyeye dönecek şekilde salgılandığı tespit edilmiştir. İnsülin aracılığı ile sinyal iletiminin temel mekanizması, büyüme faktörleri ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibidir. Tüm büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki

reseptörleri uyarırlar. İnsülin salgılanıp sistemik dolaşıma verilince hedef hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak etki eder. Bu reseptörler hücre membranında yer alan tirozin kinaz tipi reseptörleridir. Bu reseptöre insülin bağlandığında insülinin etkisini başlatan sinyal oluşur, aynı zamanda insülin-reseptör kompleksi membrandan ayrılarak hücre içine girer. Burada lizozomlarda insülin yıkılır ve reseptör tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine döner. İnsülin reseptörü genellikle tek bir prekürsör proteinden gelişen hücre dışında yer alan iki α ve transmembran yerleşimli iki β alt biriminden oluşan bir tetramer yapısındadır. İki α alt birimi reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluştururken β alt birimlerinin membran ve sitoplazmaya uzanım gösteren kısmı tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülin reseptörün α alt birimine bağlanınca β biriminde oto-fosforilasyon gerçekleşir.

Otofosforilasyon tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu olaydan sonra insülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu olan insülin reseptör subtrat-1 (İRS-1) adlı protein tirozin, serin ve treonin rezidülerini fosforile eder. IRS-1 ayrıca birçok fonksiyonel proteini de aktive eder. İnsülin bağımlı dokularda membrandan glikoz transportunu IRS-1'in IP3-kinaz aracılığı ile fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat oluşumunu artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. İnsülin sitoplazmada yerleşmiş bulunan ve glikozun hücre içine taşınmasını sağlayan glikoz transporterlarının (GLUT) translokasyonunu sağlayarak onları işlevsel duruma getirir. Bu transporterlar 5 adettir ve insüline en duyarlısı GLUT-4'dur. İskelet kası ve yağ dokusunda hakim olan glikoz taşıyıcısı olduğundan insülinin glikoz üzerindeki etkilerinin çoğundan sorumludur(10). Genel olarak bakıldığında insülinin etkileri, hücresel düzeyde saniyeler veya dakikalar içinde olan kinazların fosforilasyonu, defosforilasyonu, glikoz ve iyon transportunda değişimler ile daha geç ortaya çıkan etkiler olan hücre içinde enzimlerin ve bazı proteinlerin sentezinin artırılması şeklinde oluşur. İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini sağlar. İnsülin miktarı düşük olduğunda bu depolardan substratlar meydana gelir, dokuların glukoz alması bozulur ve kan şekeri yükselir. İnsülinin yapısı hayvanlar arasında göreceli küçük farklara bağlı bir çeşitlilik gösterir ve insan insülinine en benzer yapıdaki insülin, arada tek bir aminoasit biriminin farklı oluşuyla, domuz insülinidir.

Vücutta pulsatil tarzdaki insülin salınımı, bazal ve öğün alımına cevap olarak (prandiyal) olmaktadır. 24 saat boyunca salgılanan insülinin yaklaşık yarısını bazal insülin, geri kalanını da prandiyal insülin oluşturmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit etmek üzere öğünlerle uygulanan kısa etkili insülinler ve bazal insülin ihtiyacını karşılamak üzere kullanılan uzun etkili insülinler bulunmaktadır. Bazal insülin ihtiyacını karşılayan insülinlerin, tek başına ya da prandiyal kısa etkili insülinlerle kombine edilerek kullanıldığı farklı insülin rejimleri bulunmaktadır. Günde çok kez insülin enjeksiyonunu gerektiren yöntemler “yoğun rejimler” olarak isimlendirilirler ve bu tedaviler daha çok Tip 1 DM hastalarında kullanılmaktaysa da, sıkı glisemik kontrol gerektiren ve β hücre rezervi tükenmiş Tip 2 DM hastalarında da kullanılabilirler. Çoklu insülin rejimleri aynı zamanda hastalara öğün alımı konusunda esneklik de sağlar. Günümüzde hayvanlardan (sığır, domuz) elde edilen insülinler kullanılmamaktadır, bunun yerine rekombinant yolla üretilen insan insülinleri kullanılmaktadır.

Tablo3 : İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Etkinin Başlama Süresi (saat)	Pik Zamanı (saat)	Etki Süresi (saat)
Çok kısa etkili analog insülinler			
Aspart, lispro	0.15- 0.35	1- 3	3–5
Kısa etkili insülinler			
Regüler	0.5–1	2–4	5–8
Orta etkili insülinler:			
NPH,	2–4	4–12	12–24
Lente	3–4	6–15	18–24
Uzun etkili analog insülinler:			
İnsülin Detemir	1–2	6–12	20–24
İnsülin Glargin	2–4	None	24-
Uzun etkili insülinler:			
Ultralente	4–8	12–24	20–30

İnsülin preparatlarının standart olarak her 1 ml'sinde 100 IU insülin bulunmaktadır. İnsülin dozunun hesaplanması ve ayarlanmasında başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına ayarlanır. Ayrıca diyabetli bireyin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu ile diyabet komplikasyonları da göz önüne alınmalıdır. Genel olarak Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireyler için idame insülin dozları aşağıdaki gibidir: Tip 1 DM'de 0.5-1.0 IU/kg/gün, Tip 2 DM'de 0.3-1.2 IU/kg/gün, Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. Bazal insülin desteği için 0.1-0.2 IU/kg/gün insülin başlanabilir (3).

Kısa etkili regüler insülinler: Regüler insülin, kısa etkili insülinin prototipidir. Etkisinin başlaması 30-60 dakika, zirve etkisi 2-4 saat, etki süresi 5-8 saattir. Etki başlangıç süresi göz önünde bulundurularak yemekten 30 dakika önce yapılması gereklidir. İntravenöz kullanılabilen tek insülin tipidir. Diyabetik ketoasidoz – hiperglisemik koma tedavisi ve cerrahi girişimler sırasında intravenöz infüzyonla uygulanır. Kısa etkili analog insülinlere kıyasla fiyat avantajı bulunmaktadır.

Kısa etkili analog insülinler: Rekombinant DNA teknolojisi ile regüler insan insülin molekülündeki aminoasitlerin yer değiştirmesi veya aminoasit ilavesi ile elde edilirler. Bu yapısal değişiklik analog insülinin etki profilini değiştirirse de insülinin reseptöre bağlanmasında ve diğer biofizyolojik özelliklerinde bir değişiklik oluşturmaz. Bu modifikasyon daha hızlı absorpsiyona neden olarak daha kısa sürede insülinin etkisinin başlamasını ve etkinin daha kısa sürmesini sağlamaktadır. Regüler insüline göre avantajları fizyolojik insülin sekresyonunu daha iyi taklit etmeleri ve daha az hipoglisemiye neden olmalarıdır, dezavantajı ise pahalı olmalarıdır.

İnsülin lispro (lysB28, ProB29-human insülin)

Bilindiği gibi insülin, 21 aminoasitli A zinciri ile 30 aminoasitli B zincirini içeren heterodimer yapısındadır. İnsülin molekülleri heksamer ve dimer formlarını oluşturmak üzere biraraya gelme özelliğine sahiptir. İnsüline yapısal benzerliği olan fakat bu şekilde biraraya gelme özelliği olmayan insülin-benzeri büyüme faktörü-1

(IGF-1) ile ilgili çalışmalardan esinlenerek insülin lispro'daki aminoasit değişikliği yapılmıştır. İnsülin lispro, insülinin B zinciri 28inci pozisyonundaki prolinin 29'uncu pozisyonundaki lizin'le yer değiştirmesi sonucu elde edilmiştir. Bu değişiklik sonucu moleküllerin biraraya gelme özelliği azaldığı için insülin lispro sc. olarak daha hızlı absorbe edilir. İnsülin reseptörüne regüler insan insülinine benzer şekilde bağlanırken, IGF-1 reseptörüne biraz daha fazla afinite gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır. İmmünolojik potansiyeli ve mitojenik etkisi insan regüler insülininden farklı değildir. Etkisi regüler insüline göre daha çabuk başlar, pik etkiye daha hızlı ulaşır ve etki süresi daha kısadır. Öğünlerden hemen önce verilebilmesi pratik bir kolaylık sağlar.

İnsülin aspart

Rekombinant DNA teknolojisi ile insülin molekülünün B zincirinin 28'inci pozisyonundaki prolinin negatif yüklü aspartik asitle yer değiştirmesi ile elde edilmiştir. Bu değişiklik sonucu normalde var olan B 23'deki glisin aminoasidi ile arasındaki monomer-monomer ilişki bozulmuş olur. Diğer taraftan B 28'deki negatif yüklü aspartik asit, B 12'deki glutamik asidin uzaklaştırılmasını artırır. Bu değişiklikler sonucu insülin lispro'da olduğu gibi moleküllerin biraraya gelerek heksamer yapıyı oluşturma potansiyeli azalır. İnsülin aspartın sc. enjeksiyonundan hemen sonra heksamer moleküller süratle dimer ve monomer yapılara dönüşür. Bu durum sc. İnsülin absorpsiyonunun başlaması için kritik bir oluşumdur. Böylece insülin aspart süratle absorbe olur ve dolaşıma geçer. Normal insülinin aminoasit sıralamasındaki bu değişiklikler insülinin kimyasal ve fiziksel özelliklerini değiştirirken biyolojik etkilerini değiştirmez. İnsülin aspart, normal insan insülinine benzer şekilde insülin reseptörüne ve IGF-1 reseptörüne bağlanma özelliğini gösterir. İnsülin aspart'ta insülin lispro'da olduğu gibi doğal insüline eşdeğer fizyolojik aktivite gösterir ve kan glukozunu düşürücü etkileri de eşittir. Çalışmalarda herhangi bir toksik etkiye rastlanılmamıştır. Mitojenik ve immünojenik özellikleri normal insan insülininden farklı değildir. İnsan regüler insülininden en önemli farkı, insülin

lisproya benzer şekilde etkisinin hızlı başlaması, pik etkisinin çabuk olması ve etkisinin kısa sürmesidir.

Uzun etkili analog insülinler:

Gece saatleri boyunca bazal insülin ihtiyacının karşılanması oldukça güçtür. Tip 1 DM'li hastalarda gece boyunca insülin gereksinimleri değişkendir. Gece yarısı ile saat 03:00 arası insülin gereksinimi daha azdır. Oysa ki 04:00 – 07:00 saatleri arasında ise hepatik insülin sensitivitesinde azalma nedeniyle insülin gereksinimitakriben %30 kadar daha fazladır. Bu nedenle sc. olarak enjekte edilen ideal uzun etkili insülin preparatları gecenin ilk yarısında daha az sonraki yarısında daha fazla olacak şekilde değişken insülin verebilmelidir. Hali hazırda kullanılan orta ve uzun etkili insülin preparatları olan Neutral Protamine Hagedorn(NPH), lente veya ultralente insülinlerin sc. etkileri ile ilgili 3 majör eksiklik mevcuttur;

Fizyolojik gereksinimin aksine NPH ve lente insülin sc. enjeksiyondan 4-5 saat sonra oluşan erken pik etkiyi gösterirler.

Pik etkiden 5-6 saat sonra ise bu insülinlerin etkileri ortadan kalkar, yani etkileri fizyolojik ihtiyaçtan kısa sürmektedir. Eğer NPH veya lente gece sc. olarak yapılırsa bu sefer insülin gereksiniminin azaldığı gece yarısı ile saat 02:00 arasında pik etkileri nedeniyle hiperinsülinemi ve nokturnal hipoglisemi ortaya çıkar, NPH ve lente ile ilgili diğer bir farmakokinetik bozukluk, sc. enjeksiyondan sonra absorbsiyonda görülen büyük değişkenliktir. İşte bu eksiklikleri gidermek ve daha fizyolojik bazal insülin gereksinimini karşılamak düşüncesi ile ülkemizde henüz bulunmayan uzun etkili analoglar geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. NPH insüline göre daha uzun süreli ve pik oluşturmayan bir insülin etkisi sağlarlar. Tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi (özellikle de geceleri gelişen) insidansını azaltırlar. Uzun etkili analogların pregestasyonel ve gestasyonel diyabet vakalarında kullanılması önerilmemektedir.

İnsulin Glargine (HOE 901)

İnsan insülininde yapılan iki değişiklikle insülin glargine elde edilmiştir. İlk olarak 2

pozitif yüklü aminoasit (iki arginin) insülinin β zincirinin C-terminaline eklenmiştir. Böylece insülinin izoelektrik noktasının PH'ı 5.4'ten 6.7'ye yani nötrale kaydırılması sc. dokunun fizyolojik PH'ında daha az solubil hale gelmesini sağlamıştır. İkinci değişiklik ise analogun stabilitesini sağlayacak şekilde A21'deki asparagin'in glisin ile yer değiştirmesidir. Bu şekilde moleküldeki değişiklikler sc. enjeksiyon yerinde insülinin presipitasyonu ve kristalizasyonu sağlanarak absorpsiyonu gecikmekte ve etkisi uzamaktadır. İnsulin glargine, berrak ve asidik solüsyon şeklinde olduğu için regüler insülin gibi nötral PH'da hazırlanmış insülinlerle karıştırılamaz. İnsulin glargine, NPH'dan çok daha yavaş ve uzun etkilidir. Nispeten düz bir etki profiline sahip olduğundan ve pik etkisi görülmediğinden hipoglisemi etkisi daha azdır. Çok daha az plazma insülin ve glukoz değişikliklerine neden olur.

İnsulin Detemir (NN 304)

Solubil insülin etkisini uzatmanın diğer bir yolu da albumin gibi serum proteinlerine bağlanmayı arttırıcı bir değişikliğin yapılmasıdır. Bir kaç yıl kadar önce bu düşünceden hareketle diğer bir uzun etkili insülin analogu detemir insülin (LysB29, Ne-tetradeconyl, desB30 human insülin) geliştirilmiştir. İnsulin detemir, satüre yağ asit bağlanmış LysB29'un ϵ -amino grubunun asilasyonu ile elde edilmiştir. Bu değişiklik albüminin insüline reversible olarak bağlanmasını sağlar ve insülinin sc. dokudan absorpsiyonunu yavaşlatır. Absorpsiyonda yavaşlama muhtemelen molekülün büyüklüğüne bağlıdır. Doğal insülinlerde olduğu gibi çinko ile fenol içerir ve büyük oranda heksamer yapıda bulunur. Yapısında bulunan yağ asit yan zinciri, heksamerin ayrışmasını ve absorpsiyonunun gecikmesini sağlayan heksamer yapının agregasyonuna katkıda bulunur. Monomerik durumda, LysB29'a bağlanmış C-14 yağ asit zinciri ile albümine bağlanır. Böylece sc. enjeksiyon yapıldığında serbest insülin detemir konsantrasyonunda belirgin azalma sağlar. İnsülin detemirin sadece serbest fraksiyonu biyolojik olarak aktif olduğundan, albümine bağlanma ve albüminden analogun yavaş ayrılmasının sonucu olarak kan glikozunu düşürücü etkisi daha fazla devam eder. Solubil formda olması nedeniyle homojen bir dağılım gösterir ve enjeksiyondan önce preparatın hafif olarak sallanması gerekmez. İnsülin glargine gibi NPH'dan daha uzun etkilidir ve ondan çok daha düz bir etki profiline sahiptir.

Detemir insülinin albümine bağlanması plazma yağ asit konsantrasyonunu arttıran heparin, beta agonist gibi ilaçlarla serum albümine bağlanma afiniteleri yüksek olan sülfonilüreler, diazepam gibi ilaçlarla bir etkileşimi saptanmamıştır.

Karışım insülinler: Piyasada farklı insülin tipleri ile önceden hazırlanmış karışım insülin preparatları bulunmaktadır. Bu karışımlar hasta uyumunu kolaylaştırır ve günlük enjeksiyon sayısını azaltırlar. Karışım insülinler hastalar tarafından enjektörde karıştırılarak da hazırlanabilir. NPH insülinin regüler insülinle karışımı pratikte çok kullandığımız bir yöntemdir. Böyle bir karışım insülinlerin farmokinetik özelliklerini değiştirmez. Balıktan elde edilen bir protein olan protaminin insüline eklenmesiyle etki süresinin belirgin olarak uzadığı gözlemlenmiştir. Bu protamin-insülin kompleksi fizyolojik pH ortamında zayıf olarak çözünen bir bileşiktir. Yavaş olarak emilir. Komplekse çinkonunda eklenmesiyle çok daha stabil bir ürün elde edilmiştir. Protamin-çinko insülin preparatları protaminin nötral pH'ta eklenmesiyle çok daha stabil bir ürün olmuştur. Bu ilk kullanılan daha uzun etkili NPH insülin, insülin tarihçesinde yerini almış ve DM tedavisinde yıllarca vazgeçilemez bir preparat olarak önemli rol oynamıştır. 1980'li yıllardan itibaren de hazır karışımlar kullanılmaya başlanmıştır. En yaygın kullanılan şekli 30/70 karışımıdır. Lispro ve aspart insülin gibi kısa etkili analogların pik etkisinin hızlı oluşması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle öğünler arasında hiperglisemi görülmekte ve 2-4 Ü gibi düşük doz NPH insülin kullanımını gerekli kılmaktadır. Böylece konvansiyonel insülin karışımlarında olduğugibi analog insülin karışımlarında geliştirilmiş ve ülkemizde de kullanılmaktadır. Bu hazır karışımlar 25/75, 50/50, 75/25 oranında lispro insülin ile nötral protamin lispro (NPL) ile hazırlanmıştır. Yine hazır karışım insülin aspart (%30) ve bunun protaminle suspansiyonu olan bifazik insülin aspart 30 kullanıma girmiştir. Bu analog karışımları daha ziyade Tip 2 DM'da olmak üzere Tip 1 DM'de de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel insülin karışımlarından glisemik kontrol açısından belirgin üstünlükleri saptanamamış ise de hipogliseminin daha az görüldüğü ileri sürülmektedir. Regüler insülin veya NPH insülin karışımlarında ilk olarak Regüler insülinin enjektöre çekilmesi ve karışımın hemen enjeksiyon öncesi hazırlanması önerilmektedir. İnsülin Detemir ve Glarjinin aynı enjektörde diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir (3). Regüler insülinin etkisinin, kısa etkili analoglara göre geç başlaması ve uzun sürmesi nedeniyle

Regüler insülin kullanımı, erken postprandiyal hiperglisemi ve geç postprandiyal dönemde hipoglisemi riski oluşturmaktadır. Bazal etkili insülin olarak kullanılan NPH insülinin ise pik etki oluşturmaması söz konusudur; ayrıca etkisi 24 saate uzamamakta ve bazal insülin ihtiyacını etkin biçimde karşılayamamaktadır. Geliştirilen ilk uzun etkili analog olan insülin Glarjin, daha sonra geliştirilen insülin Detemirden daha uzun etkiye sahiptir ve pik etki oluşturmadağı öne sürülerek lanse edilmiştir. Fakat farmakodinamik çalışmalar, özellikle yüksek dozlarda, Glarjin dahil uzun etkili insülinlerin pik etkisinin izlenebileceğini belirtilmektedir. Yine de bu insülinler NPH insüline kıyasla daha uzun bir etki süresine ve daha kontrollü bir pik etkiye sahiptirler. Analog insülinlerin fizyolojik insülin salgısını daha iyi taklit ediyor olmaları nedeniyle daha iyi glukoz regülasyonu sağlayacağı düşünülmekteydi; fakat yapılan çalışmalarda kısa etkili analoglar ile Regüler insülin kullanan Tip 2 DM hastaların uzun dönem HbA1c değerlerinin farklı olmadığı izlendi. Uzun etkili analogların NPH'ya üstünlüğü ise nokturnal hipogliseminin önlenmesi ile sınırlı kaldı. Dolayısıyla, bu konudaki güncel yaklaşım, analog insülinlerin yüksek maliyeti göz önünde bulundurularak, sık hipoglisemi yaşayan veya hipoglisemi açısından riskli hastalarda tercih edilmesi yönündedir.

Alternatif insülin uygulama yöntemlerinden biri de insülin infüzyon pompalarıdır. Sürekli subkütan insülin infüzyonu sağlayan bu pompalar için primer adaylar gebe diyabetikler ya da çalışma programı ve öğünleri düzensiz, çoklu enjeksiyon insülin tedavisi ile yetersiz kontrollü diyabetiklerdir. Hasta uyumlu ve anlayabilir olmalı, kan glukozu günde 4-6 kez izlenmelidir. İnsülin infüzyon pompalarında sadece Regüler insülin ya da kısa etkili insülin analogları kullanılır. Dezavantajları yüksek maliyeti, deneyimli bir merkez gerektirmesi, pompanın bozulmasında, kateterin tıkanmasında, kateter bağlantı yerinden kaçak gibi gelişebilecek komplikasyonlardır. İnsülin, flakonlardan insülin enjektörleri ile çekilerek uygulanabilirse de günümüzde insülin uygulaması için sıklıkla daha pratik ve güvenilir olan insülin kalemleri tercih edilmektedir. Bu kalemlerin bir kısmının içine değiştirilebilir kartuşlar yerleştirilmekte, bir kısmı ise içerdiği insülin bittikten sonra atılmaktadır. İnsülin kalemlerine uygun 4mm, 6 mm, 8 mm veya 12 mm'lik iğneler bulunmaktadır. Genel olarak 8 mm'lik iğne tercih edilmekle birlikte, cilt altı yağ dokusu kalın olanlarda 12 mm'lik, ince olanlarda ise 4-6 mm'lik iğneler tercih

edilebilir. İnsülin preparatları 2-8°C’de saklanmalıdırlar, bunun için hastalara insülinleri buzdolabı kapağında saklamaları tavsiye edilmelidir. Gevşek derinin bulunduğu vücudun her yeri, özellikle abdomen, uyluk, üst kol, üst kalça gibi bölgeler enjeksiyon yeri olabilir. Aynı bölgeye tekrarlanarak yapılan insülin enjeksiyonu sonucu fibrozis veya lipohipertrofi gelişebileceği için enjeksiyon bölgeleri rotasyon şeklinde değiştirilmelidir. İnsüline bağlı gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni ve en önemlisi hipoglisemidir. Bu açıdan hastalar aldıkları öğünün miktarına, saatine, egzersizin zamanı ve yoğunluğuna göre insülin tedavilerini ayarlayabilme konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaların hipoglisemi tanıyabilmeleri ve gerekli önlemleri alabilmeleri gereklidir. İnsülin analogları ile hipoglisemi gelişimi insan insülinlerine göre daha düşüktür ancak glisemik kontrol açısından insülin analoglarının insan insülinlerine üstünlüğü yoktur. İnsülin tedavisine yeni başlanan hastalarda insülinin anabolik etkisine bağlı kilo alımı gelişebilir. Nadir olarak enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu ise lipohipertrofi görülebilir.

İnsülin tedavisine başlamak konusunda ne yazık ki hem hastalar hem de doktorlar çekinceler duymaktadır. Bu “psikolojik“ insülin direncinin nedenleri arasında bu tedavinin enjeksiyon gerektirmesi, hipoglisemi yaratma korkusu, kilo alımına neden olması gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca hastalarda insülinin bağımlılık yarattığına dair yanlış bir inanç bulunmaktadır. Bu gibi nedenlerle çoğu zaman tedaviye oldukça geç başlanmaktadır (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalında Haziran 2014 - Mayıs 2015 tarihleri arasında yatan yada polikliniğe gelen, Tip 2 DM'li yeni insülin başlanan hastalara yapılmak üzere planlanmıştır. Hastalar araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan, maksimum çeşitlilik örnekleme ile seçilmiştir. Çalışmamıza 14.10.2014 tarihinde 2014/62 karar no ile etik kurul tarafından onay alınmıştır. <18 yaş, Gebeler, Tip 1 DM'liler, konuşma, işitme güçlüğü ve mental durum bozukluğu olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Veri toplamak amacıyla, bireysel görüşme yapılmıştır. Görüşme formunun hazırlanmasında literatür bilgilerinin yanında, bir diyabet eğitim hemşiresi, bir iç hastalıkları uzmanı ve daha önce kalitatif çalışmalar yapmış bir öğretim üyesinin bilgi ve görüşlerinden yararlanılmıştır. Derinlemesine bireysel görüşmeler yüz yüze karşılıklı konuşma esasına dayanmıştır. Sorular Tip 2 DM'li yeni insülin kullanımına başlanan hastaların insülin kullanımında neler hissettiklerini, yaşadıklarını ve bu safhalardan geçerken uyumlarının nasıl olduğunu ortaya çıkarmak ve zorluklarını araştırmak amacıyla sorulmuştur. Kullanılan görüşme formları aynı zamanda demografik soruları da içermiştir. Özel bir odada yapılan görüşmeler, 5 ile 15 dakika arasında sürmüştür. Araştırmaya katılan her birey ile en az iki kez görüşme yapılması planlanmıştır. Birden fazla yaptığımız görüşmeler arasında 3 ay ara verilmiştir.

Görüşme formundan elde edilen veriler betimsel analiz yöntemi ile düzenlenmiştir.

Haziran 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında yeni insülin kullanımına başlanan 125 hastayı 0 ve 3. ay olmak üzere 2 ayrı vizitte değerlendirdik. Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, sigara, alkol kullanımı, diyabet süresi, OAD kullanım süresi, özgeçmişleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar gibi durumları ile ilgili veriler kayıt edildi. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı.

Hastalardan laboratuvar parametreleri (12 saatlik AKŞ, HbA1c, üre, bun, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, tam kan sayımı, TSH (Tiroit uyarıcı hormon)) ölçümleri yapıldı.

VKİ (Vücut kitle indeksi), Quetlet indeksi ile hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek hesaplandı.

(ağırlık/boy² – kg/m²).

Hastaların, 3 aylık ara ile kontrol tetkikleri, kiloları, VKİ, HbA1c, TSH değerleri bakıldı. İnsülin kullanımını etkileyen belirteçler ile ilgili 10 soruluk anket değerlendirildi yapıldı. İnsülin tedavisini bırakma oranları, bırakma zamanları, bırakma sebepleri, insülin tedavisindeki zorluklar, zorluk yaşama oranları, sebepleri, ara verme oranları ve sebepleri, doz atlamaları ve sebepleri, hipoglisemi teriminin anlamı, hipoglisemi yaşama durumu ve sıklığı, hipoglisemik koma durumu ve sıklığı soruları soruldu.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca(medyan), minimum, maksimum olarak, kategorik yapıdaki verilere ait değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından iki kategoriden oluşan gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve student t testi kullanılmıştır. İki den fazla kategori içeren grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda (post-hoc) ise Dunn testi kullanılmıştır.

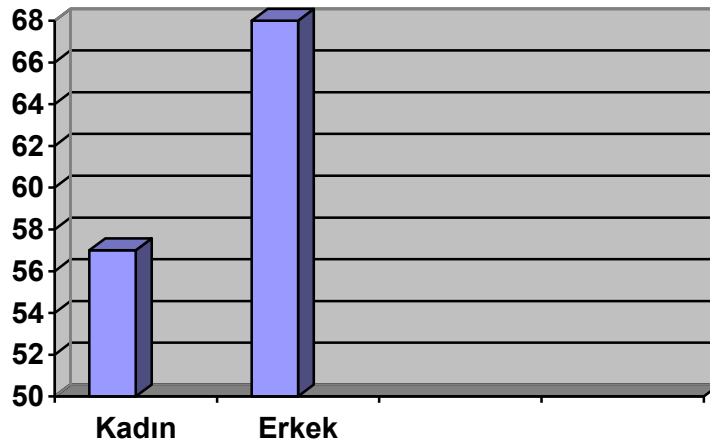
Kategorik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testinden yararlanılmıştır. Anlamlı fark saptanan kategorik değişkenlere post-hoc test olarak Bonferroni yaklaşımı uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası farklar alınarak elde edilen sayısal nitelikteki ölçümlerin ortalamaları bakımından grupların karşılaştırmaları ise Mann Whitney U, Student t testi (iki kategorili gruplar için), ANOVA ve Kruskal Wallis testleri ile incelenmiştir. Farklılık çıkan gruplar Tukey ve Dunn testleri ile araştırılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (version 15) programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalında Temmuz 2014 - Mayıs 2015 tarihleri arasında yatan yada polikliniğe gelen, Tip 2 diyabetli yeni insülin başlanan hastalar alındı. Olguların 68'i erkek (%54.4) ve 57'si (%45.6) kadın olmak üzere çalışmamıza toplam 125 hasta alındı. Tüm olguların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Olgularda Kadın- Erkek oranı

	Vaka Sayısı	%
Kadın	57	45.6
Erkek	68	54.4
Toplam	125	100



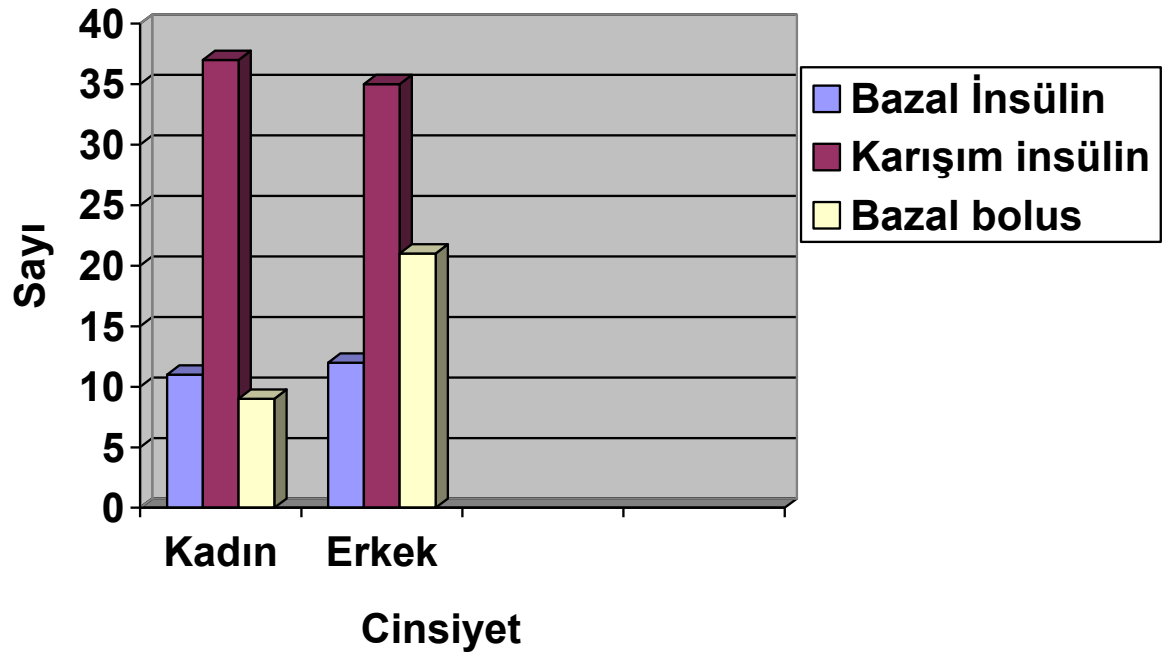
Şekil 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

İnsülin başlanan 125 hastadan, 15 tanesi takipte insülin kullanımı bırakmıştır. İnsülin başlanan 125 hastadan, 11 hastaya verdikleri cep veya ev telefonu gibi iletişim yollarıyla ulaşılamadığı için çalışmaya 114 hasta ile devam edildi.

Aşağıda Tablo 5'te kadın ve erkeklerde ayrı ayrı gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelenmiş ve p değerleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde, kadın ve erkeklerde, insülin grupları arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (her biri için $p>0.05$). Bazal insülin grubunda yaş ortalaması kadınlarda 56 ± 11.5 , erkeklerde 55 ± 9.6 , karışım insülin grubunda yaş ortalaması kadınlarda 57 ± 11.2 , erkeklerde 56.3 ± 12 , bazal bolus insülin grubunda yaş ortalaması kadınlarda 59.2 ± 7.2 , erkeklerde 55.5 ± 14.4 olarak bulundu.

Tablo 5. Kadın ve erkeklerde insülin gruplarının hasta sayıları ve hastaların yaş ortalamaları

Cinsiyet	İnsülin grubu	N(sayı)	Ortalama yaş	Standart sapma	p
Kadın	Bazal insülin	11	56,00	11,50	0,794
	Karışım insülin	37	57,00	11,24	
	Bazal bolus	9	59,22	7,19	
Erkek	Bazal insülin	12	55,16	9,66	0,949
	Karışım insülin	35	56,34	12,02	
	Bazal bolus	21	55,52	14,45	



Şekil 6. İnsülin Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Aşağıda Tablo 6'da demografik verilere ait tanımlayıcı değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hastaların 115'i (%92) evlidir. Hastaların %56'sı ilkokul mezunudur. Üniversite mezunu hasta sayısı 6 (%4.8)'dir. Hastaların %26.4 aktif sigara içicisidir, %30 hasta sigara kullanımını bırakmıştır, hastaların %43.2'si sigara hiç kullanmamıştır. Alkol kullanım oranı %2.4

Tablo 6. Tüm olguların demografik verileri

Demografik veriler		Sayı	%
Medeni durum	Bekar	2	1,6
	Evli	115	92,0
	Dul - boşanmış	8	6,4
Meslek	Emekli	42	33,6
	Ev hanımı	52	41,6

	Çiftçi	3	2,4
	Öğretmen - memur	5	4,0
	İşçi	14	11,2
	Diğer	9	7,2
Eğitim durum	Okur-yazar değil	17	13,6
	İlkokul	70	56,0
	Ortaokul	15	12,0
	Lise	17	13,6
	Üniversite	6	4,8
Sigara	İçiyor	33	26,4
	İçmiyor	54	43,2
	Bırakmış	38	30,4
Alkol	Var	3	2,4
	Yok	101	80,8
	Bırakmış	21	16,8

Aşağıda Tablo 7'de kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İnsüline başlanan hastaların kullanmış oldukları OAD ilaçlar, metformin+ sü kombinasyonu (%33.6), 2. en sık direk insülin başlanan daha önce OAD kullanmayan grup (%28) ve sadece metformin kullananların oranı %17.6 'dır. Başlanan insülin grupları; bazal %18.4, karışım insülin %57.6, bazal bolus %24. Hastaların %32'nin DM dışında ek hastalığı yok. Ek hastalığı olanlarda en sık %20 oranında eş zamanlı HT mevcut. İnsülin kullanımına başlanan 125 hastadan 15 hastada KBY tanısı mevcut (kr >1.4 baz alındı.)

Tablo 7. Tüm olguların kategorik değişkenleri

Demografik veriler		Sayı	%
OAD grup	Kullanmıyor	35	28,0
	Metformin	22	17,6
	metformin+su	42	33,6
	metformin+dpp4 inh	4	3,2
	3lü kombinasyon	10	8,0
	Diğer 2'li kombinasyonlar	3	2,4
	Sülfonilüre	9	7,2
İnsülin grup	Bazal İnsulin	23	18,4
	Karışım insülin	72	57,6
	Bazal bolus	30	24,0
Ek hastalık	Yok	40	32,0
	Ht	35	28,0
	Kah	2	1,6
	Hl	9	7,2
	Ht+Kah+Hl	20	16,0
	Ht+Kah+Hl+Kby(Kky)	12	9,6
	Diğer	7	5,6

Aşağıdaki Tablo 8'de insülin kullanımının devamını etkileyen belirteçlere ait anket soruları ve cevapları kategorik olarak ayrılmıştır. Sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. İnsülin kullanımını bırakan 15 hastanın bırakma zamanlarında en sık ilk hafta bırakma oranı %60, 1-3 ay arası bırakma oranı %26.7 saptandı. İnsülin kullanımını

bırakan 15 hastanın bırakma nedenlerinde en sık ilk 2 neden; alışmaktan + iğne yapmaktan korkuyorum %53.3, şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum %33.3 saptandı.

Tablo 8. Anket soruları, cevapları ve genel oranlar

Anket soruları, cevapları ve genel oranlar		sayı	%
İnsülini bıraktınız mı?	Evet	15	13,2
	Hayır	99	86,8
Bırakma zamanı	1hafta	9	60,0
	2hafta	1	6,7
	1ay	1	6,7
	1-3ay	4	26,7
Neden bıraktınız?	şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	5	33,3
	Alışmaktan + iğne yapmaktan korkuyorum	8	53,3
	Diğer	2	13,3

Aşağıdaki Tablo 9'da insülin kullanımının devamını etkileyen belirteçlere ait anket soruları ve cevapları kategorik olarak ayrılmıştır. İnsülin başlanan 125 hastadan 9 'u, insülin kullanımı sırasında bir dönem insüline ara vermiş. Ara verdirmelerine neden olan en sık ilk 2 neden; Unutuyorum + kilo aldırıyor %70, Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum %10. İnsülin kullanımında zorluk yaşama oranı %34.3 . İnsülin kullanımında zorluk yaşayan hastalara nedenleri sorulduğunda ilk 3 neden; unutuyorum %30.6, kilo aldırıp ödem yapıyor %36.2, kendime iğne yapmaktan korkuyorum %11.1 . Uygulama yaptığı yerlerde ağrı-acı duyma oranı %2.8 saptandı. Hastaların %48'i ara ara doz atladığını belirtti. En sık 3 nedeni ise; unutuyorum %71.4, şekerim normal veya düşük çıktığı için yapmıyorum %16.3 .

Tablo 9. Kategorik değişkenler

Anket soruları, cevapları ve genel oranlar		Sayı	%
İnsüline ara verdiniz mi?	Evet	9	9,1
	Hayır	90	90,9
Neden ara verdiniz?	Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	1	10,0
	Unutuyorum + kilo aldırıyor	7	70,0
	Diğer	2	20,0
Zor geliyor mu?	Evet	36	34,3
	Hayır	69	65,7
Neden zor geliyor?	Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	1	2,8
	uygulama yaptığım yerlerde acı-ağrı duyuyorum.	1	2,8
	kilo aldırıp, ödem yapıyor.	13	36,2
	kendime iğne yapmaktan korkuyorum	4	11,1
	Unutuyorum	11	30,6
	Diğer	6	16,7
Doz atlıyor musun?	Evet	48	48,0
	Hayır	52	52,0
Neden doz atlıyorsunuz?	Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	8	16,3
	kendime iğne yapmaktan korkuyorum	2	4,1
	Unutuyorum	35	71,4
	Diğer	4	8,2

Aşağıdaki Tablo 10 'da hastalara ‘hipoglisemi ne demektir?’ diye soruldu, %92.1'i cevabını bilmiyorum şeklinde cevapladı. Hastaların %7'si kan şekeri düşüklüğü cevabını verdi. Hipoglisemi yaşadınız mı sorusuna, hiç yaşamadım diyenlerin oranı %71.1, haftada 1-2 düşme yaşıyorum %13.2, ayda bir oluyor %15.8 cevapları verildi. İnsülin kullanımına başlanan hastalar; hipoglisemik koma açısından sorgulandı. 3 hastanın (%2.6) acil başvuru gerektiren major hipoglisemisi yaşanmış.

Tablo 10. Kategorik değişkenler-2

		Sayı	%
Hipoglisemi nedir?	Bilmiyorum	105	92,1
	Kan şekeri yüksekliği	1	0,9
	Kan şekeri düşüklüğü	8	7,0
Düşme ne sıklıkla oluyor?	Hiç	81	71,1
	Ayda bir	18	15,8
	Haftada 1-2 kez	15	13,2
Hipoglisemik koma yaşadınız mı?	Evet	3	2,6
	Hayır	111	97,4

Aşağıda Tablo 11'de insülin bırakan ve bırakmayanlar arasında demografik verilerin dağılımları bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve aşağıdaki p değerleri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, insülin bırakma durumu cinsiyet, medeni durum, meslek, sigara, alkol kullanımına göre değişmemektedir (her biri için $p>0.05$). İnsülin kullanımını bırakan hastaların %73.3'ü erkek cinsiyette, başlanan hastaların genel erkek oranı %54.4 . Bırakma oranı erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek saptandı(erkeklerde %17.2 iken kadınlarda %8)($p:0.15$). İnsülin kullanımını bırakan 15 hastanın 11 'i erkek, 4'ü kadın cinsiyet. İnsülin kullanımı bırakan hastaların %93.3' ü evlilerden oluşuyor. Çalışmaya alınlarda evlilerin oranı da %92. İnsülin kullanımı bırakan hastaların

%66.7'sinin eğitim durumu; ilkokul mezunu. Başlanan hastaların %56'sı ilkokul mezunuydu. Eğitim durumu düştükçe insülin bırakma oranı daha fazla gözleniyor. İnsülin kullanımı bırakan hastaların %46.7'si sigara içiyor. Yine sigara içenlerde bırakma oranı daha fazla. Başlanan hastalarda sigara içme oranı %26.4 .

Tablo 11. İnsülin bırakan hastaların demografik verileri

			İnsülini bıraktınız mı?		P
			Evet	Hayır	
Cinsiyet	Kadın	Sayı (%)	4 (8,0)	46 (92,0)	0,150
	Erkek	Sayı (%)	11 (17,2)	53 (82,8)	
Medeni durum	Bekar	Sayı (%)	0 (0,0)	1 (100)	0,842
	Evli	Sayı (%)	14 (13)	93 (87)	
	Dul veya boşanmış	Sayı (%)	1 (16,6)	5 (83,4)	
Meslek	Emekli	Sayı (%)	6 (14,6)	35 (85,4)	0,442
	Ev hanımı	Sayı (%)	4 (9)	40 (91)	
	Çiftçi	Sayı (%)	0 (0,0)	3 (100)	
	Öğretmen - memur	Sayı (%)	0 (0,0)	5 (100)	
	İşçi	Sayı (%)	3 (23)	10 (77)	
	Diğer	Sayı (%)	2 (25)	6 (75)	
Eğitim durumu	Okur -yazar değil	Sayı (%)	1 (7)	13 (93)	0,214
	İlkokul	Sayı (%)	10 (15)	55 (85)	
	Ortaokul	Sayı (%)	0 (0,0)	15 (100)	
	Lise	Sayı (%)	3 (21,0)	11 (79)	

	Üniversite	Sayı (%)	1 (16,6)	5 (83,4)	
Sigara	İçiyor	Sayı (%)	7 (23)	23 (76)	0,176
	İçmiyor	Sayı (%)	4 (8)	43 (92)	
	Bırakmış	Sayı (%)	4 (10)	33 (90)	
Alkol	Var	Sayı (%)	1 (33,3)	2 (66,6)	0,621
	Yok	Sayı (%)	11 (12)	80 (88)	
	Bırakmış	Sayı (%)	3 (15)	17 (85)	

Aşağıda Tablo 12'de insülin bırakan ve bırakmayanlar hastaların insülin grupları arasındaki ilişki bakımından anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve aşağıdaki p değerleri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, insülin bırakma durumu kullandığı insülin çeşidine göre değişmemektedir (her biri için $p > 0.05$). İnsülin kullanımını bırakan hastaların kullandığı insülin çeşidine göre bırakma oranı karışım insülinde %66.7 gibi yüksek gözükse de başlanan hastaların %57.6'sı karışım insülin kullanıyordu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. İnsülin kullanımını bırakan hastaların insülin gruplarına dağılımı

			İnsülini bıraktınız mı?		P
			Evet	Hayır	
İnsülin grup	Bazal İnsülin	Sayı (%)	3 (14,2)	18 (85,8)	0,514
	Karışım insülin	Sayı (%)	10 (15,3)	55 (84,6)	
	Bazal bolus	Sayı (%)	2 (7,1)	26 (92,9)	

Aşağıda Tablo 13'te insülin kullanımını bırakan 15 hastanın bırakma zamanları ile insülin grupları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Oranlar, hasta sayıları az olduğundan p

değeri hesaplanmadı. Bırakan 15 hastanın 9'u (%60), ilk 1 hafta içinde bırakmış. 4 hasta insülin kullanımını 1-3 ay arası bırakmış.

Tablo 13. İnsülin bırakan hastaların bırakma süreleri ile insülin gruplarının karşılaştırması

			İnsülin bırakma zamanı			
			1hafta	2hafta	1ay	1-3ay
İnsülin grup	Bazal insülin	Sayı (%)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Karışım insülin	Sayı (%)	4 (40)	1 (10)	1 (10)	4 (40)
	Bazal bolus	Sayı (%)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Aşağıda Tablo 14'te 15 hastanın bırakma nedenlerinin insülin grupları arasındaki oranlar, sayıca az oldukları için p değerleri hesaplanmadı. Hastaların bırakma nedenleri sorulduğunda en sık 2 neden, ölçümlerde kan şekerleri normal veya düşük çıktığı için insülin kullanımı bırakmaları ve alışkanlık yapmasından korkmalarıdır. 3 grupta da alışmaktan korktuğu için insülin kullanımını bırakma oranları, bazal insülin grubunda %100, karışım grubunda %43, bazal bolus grubunda %75 çıkmıştır.

Tablo 14. İnsülin kullanımı bırakan hastaların gruplara göre nedenlerinin karşılaştırılması

			İnsülini neden bıraktınız?	
			şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	alışmaktan korkuyorum
İnsülin grup	Bazal İnsülin	Sayı (%)	0 (0,0 %)	4 (100 %)
	Karışım insülin	Sayı (%)	4 (57 %)	3 (43 %)
	Bazal bolus	Sayı (%)	1 (25 %)	3 (75 %)

Aşağıda Tablo 15'te insülin grupları arasında insüline ara verenler ve vermeyenler arasında farklılık olup olmadığı incelenmiş ve aşağıdaki p değeri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, insülin grupları arasında insüline ara veren ve vermeyenlerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (her biri için $p>0.05$).

Tablo 15. İnsülin grupları ile insüline ara verenlerin karşılaştırılması

			İnsüline ara verdiniz mi?		P
			Evet	Hayır	
İnsülin grup	Bazal insülin	Sayı (%)	2 (11)	16 (89)	0.9
	Karışım insülin	Sayı (%)	6 (10,7)	50 (89,3)	
	Bazal bolus	Sayı (%)	2 (7,6)	24 (92,4)	

Aşağıda Tablo 16'da, insüline ara veren 10 kişinin ara verme nedenleri ile medeni durum arasındaki oranlar, sayıca az oldukları için p değerleri hesaplanmadı. Ara veren 10 hastanın hepsinin medeni durumu evli ve 10 kişiden 6 kişi unuttuğu için insülin kullanımına bir dönem ara vermiş.

Tablo 16. İnsüline ara veren hastaların nedenleri ile medeni durum ilişkisi

			Neden ara verdiniz?			
			Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum.	Unutuyorum	Alışmaktan korkuyorum	Kilo aldırıyor+ unutuyorum
Medeni durum	Evli	Sayı (%)	1 (100,0%)	6 (100,0%)	2 (100,0%)	1 (100,0%)
	Bekar	Sayı (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Aşağıda Tablo 17'de insülin grupları arasında insülin kullanımında zorluk yaşayanlar ve yaşamayanlar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve aşağıdaki p

değeri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, insülin grupları arasında insülin kullanımında zorluk yaşayanlar ve yaşamayanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (her biri için $p>0.05$).

Tablo 17. İnsülin grupları ile insülin kullanımında zorluk yaşamayanın karşılaştırılması

			İnsülin kullanımında zorluk yaşadınız mı?		P
			Evet	Hayır	
İnsülin grup	Bazal insülin	Sayı (%)	6 (33,3)	12 (66,7)	0,269
	Karışım insülin	Sayı (%)	17 (28,8)	42 (71,2)	
	Bazal bolus	Sayı (%)	13 (46,4)	15 (53,6)	

Aşağıda Tablo 18'de insülin grupları arasında, insülin kullanımında doz atlayanlar ve atlamayanlar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş ve aşağıdaki p değerleri elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde, insülin grupları arasında doz atlayan ve atlamayanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (her biri için $p>0.05$). Bazal insülin grubundan bazal bolus'a gidildikçe doz atlama oranlarında yüzdesel olarak artış dikkati çekmektedir. (Doz atlama oranları Bazal insülin grubunda %33.3, Karışım insülin grubunda %45.4, Bazal bolus grubunda %62,9)

Tablo 18. İnsülin grupları ile doz atlama oranlarının karşılaştırılması

			Doz atlıyor musunuz?		P
			Evet	Hayır	
İnsülin grup	Bazal insülin	Sayı (%)	6 (33,3)	12 (66,7)	0,128
	Karışım insülin	Sayı (%)	25 (45,4)	30 (54,6)	
	Bazal bolus	Sayı (%)	17 (62,9)	10 (37,1)	

Aşağıda Tablo 19'da insülin bırakan ve bırakmayanlarda ilgili sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri ve tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktur. Ancak insülin bırakan grubun diyabet süresi ve OAD kullanım süresi anlamlı derecede düşük (daha yeni tanıılı) çıkmıştır($p=0.037$; $p=0.024$). Yeni tanı alıp insülin başlanan grupta, daha önceden DM tanıılı, insülin gereksinimi olup insülin başlanan gruba göre insülin bırakma oranları anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Hastalığı kabullenmenin zamanla yerleştiği, sonucunda hastanın hastalığına uyumunun arttığı kanatindeyiz. İnsülin bırakan grupta VKİ başlangıç değeri ortalaması 31.0, bırakmayan grupta 28.9 saptanmıştır. Kilosu fazla olan grupta bırakma oranı daha fazla gözlenmiştir.

Tablo 19. İnsülin bırakma durumu ile hasta yaşı, Diyabet süresi, OAD yılı ve VKİ ilişkisi

	İnsülini bıraktınız mı?	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Yaş	Evet	15	56,4	9,61992	0,977
	Hayır	99	56,4	11,89184	
Diyabet süre ay	Evet	15	44,8	68,85513	0,037
	Hayır	99	77,2	78,95815	
OAD süre	Evet	15	42,4	67,25304	0,024
	Hayır	99	72,6	67,83315	
VKİ bazal	Evet	15	31,0	6,37724	0,173
	Hayır	99	28,9	5,28416	

Aşağıdaki Tablo 20'de insülin grupları arasında Ağırlık, VKİ, AKŞ, HbA1c, ÜRE, Kreatinin 0. ay ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelenmiş ve inceleme sonucunda elde edilen p değerleri ve tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Tablo incelendiğinde, Ağırlık, VKİ, Kreatinin ortalamaları bakımından insülin grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur (her biri için $p>0.05$). Ancak, bazal bolus grubunda, tedaviye başlamadaki AKŞ ortalaması diğer iki gruptan

anlamalı derecede yüksektir ($p=0.002$; $p=0.001$). Benzer şekilde bazal bolus grubunda, tedaviye başlamadaki HbA1c ortalaması diğer iki gruptan anlamalı derecede yüksektir ($p=0.029$; $p=0.05$). Bazal bolus grubunun ÜRE ortalaması karışım insülin grubundan anlamalı derecede daha yüksektir ($p=0.001$; $p=0.001$) ancak diğer gruplar arasında anlamalı bir farklılık yoktur.

Tablo 20. İnsülin grupları arasında Bazal Ağırlık, VKİ, laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	İnsülin grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Ağırlık bazal	Bazal İnsülin	23	80,58	13,90	0,270
	Karışım insülin	72	81,28	14,60	
	Bazal bolus	30	76,33	13,19	
VKİ bazal	Bazal İnsülin	23	29,67	6,06	0,299
	Karışım insülin	72	29,69	5,04	
	Bazal bolus	30	27,94	5,44	
AKS BAZAL	Bazal insülin	23	226,30	72,02	<0,001
	Karışım insülin	72	240,05	84,07	
	Bazal bolus	30	328,00	165,42	
HBA1C BAZAL	Bazal insülin	23	9,97	2,59	0,022
	Karışım insülin	72	10,43	2,00	
	Bazal bolus	30	11,56	2,39	
ÜRE BAZAL	Bazal insülin	23	39,52	30,02	0,009
	Karışım insülin	72	31,01	13,33	
	Bazal bolus	30	47,86	27,06	

KREATİNİN BAZAL	Bazal insülin	23	1,07	0,78	0,364
	Karışım insülin	72	0,97	0,350	
	Bazal bolus	30	1,08	0,48	

Aşağıda Tablo 21'de insülin bırakan ve bırakmayanlarda ilgili sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri ve tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; AKŞ bazal, HbA1c bazal, Kreatinin bazal ortalamaları bakımından insülin bırakan ve bırakmayanlar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (her biri için $p>0.05$). İnsülin bırakan grupta AKŞ ve HbA1c ortalama değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 21. İnsülin bırakma durumunun 0. ay laboratuvar değerleriyle ilişkisi

	İnsülini bıraktınız mı?	N	Ortalama	Standart Sapma	P
AKS BAZAL	Evet	15	279,11	104,17	0,480
	Hayır	99	256,32	117,86	
HBA1C BAZAL	Evet	15	10,76	2,00	0,830
	Hayır	99	10,62	2,38	
KREATİNİN BAZAL	Evet	15	0,91	0,21	0,344
	Hayır	99	1,04	0,53	

Aşağıda Tablo 22'de insülin gruplarında VKİ, AKŞ, HbA1c farkları bakımından anlamlı farklılıkların incelenmesi sonucunda elde edilen p değerleri yer almaktadır. Tablolar incelendiğinde VKİ ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken (her biri için $p>0.05$), AKŞ, HbA1c ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri $p=0.032$; $p=0.022$;). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, bazal bolus grubunun 0. ve 3.ay

AKŞ farkı ortalaması, bazal insülin ve karışım insülin grubundan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p=0.018; p=0.026). Benzer şekilde HbA1c 0. ve 3.ay farkı ortalaması anlamlı derecede diğer iki gruptan yüksektir (p=0.003; p=0.019). İnsülin grupları arasında, 0 ve 3.ay kilo farkı değişimi bazal insülin grubunda ortalama -0.211 kg, karışım insülin grubunda +0.990 kg, bazal bolus grubunda +2.460 kg olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin sayısı arttıkça hastaların ortalama kiloları artmıştır. Bazal insülin grubunda AKŞ değişimi ortalama -57 mg/dl, karışım insülin grubunda -68 mg/dl, bazal bolus grubunda -164 mg/dl olarak saptandı.

Tablo 22. İnsülin gruplarında 0. ve 3. ay VKİ, AKŞ, HbA1c fark değerlerinin incelenmesi

	İnsülin grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p
VKİ fark	Bazal İnsülin	19	0,08	2,58	0,101
	Karışım insülin	65	0,12	2,29	
	Bazal bolus	26	0,98	2,00	
AKŞ fark	Bazal İnsülin	18	-57,50	87,45	0,032
	Karışım insülin	64	-68,92	105,21	
	Bazal bolus	27	-164,51	157,38	
HbA1c fark	Bazal İnsülin	18	-1,69	2,67	0,022
	Karışım insülin	64	-2,34	2,09	
	Bazal bolus	27	-3,47	2,17	

Aşağıda Tablo 23'te insülin grupları arasında HbA1c'nin hedefte olma oranlarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, insülin grupları ile HbA1c 7'nin altında olma oranı benzerdir ($p>0.05$). İnsülin doz sayısı arttıkça hedefte olma oranı azalmaktadır. Bazal insülin grubunda %33.3 iken, bazal bolus grubuna gidildikçe düşmekte ve %14.8 çıkmıştır.

Tablo 23. İnsülin gruplarının 3. aydaki HbA1c 7 değerine göre hedefteki oranları

			İnsülin grup			P
			Bazal İnsülin	Karışım insülin	Bazal bolus	
HbA1c 3.ay	7 ve altı	Sayı (%)	6 (33,3%)	15 (23,4%)	4 (14,8%)	0,347
	7 üstü	Sayı (%)	12 (66,7%)	49 (76,6%)	23 (85,2%)	

* Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) HbA1c hedef değeri<7

Aşağıda Tablo 24'te insülin bırakan ve bırakmayanların HbA1c değerinin 7 ve altı olma oranlarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, insülin bırakma durumu ile 3. Ay HbA1c değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). İnsülin kullanımını bırakan hastaların %90'ının HbA1c değeri hedefte ($HbA1c<7$) değildir.

Tablo 24. İnsülin bırakanların 3. aydaki HbA1c farkları

			İnsülini bıraktınız mı?		p
			evet	hayır	
HbA1c 3.ay	7 ve altı	Sayı (%)	1 (10,0%)	24 (24,5%)	0,301
	7 üstü	Sayı (%)	9 (90,0%)	74 (75,5%)	

* Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) HbA1c hedef değeri<7

Aşağıda Tablo 25'te insülin grupları arasında hipoglisemi sıklığı görülmektedir. Sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmese de insülin gruplarından bazal bolus grubunda minör hipoglisemi oranı %42.9 olarak saptanmış, bazal insülin ve karışım insülin grubunda sırasıyla %28.6 ve %23 olarak bulunmuş ve bazal bolus grubunda ciddi düzeyde bir oran farkı da görülmektedir.

Tablo 25. İnsülin grupları arasında hipoglisemi ilişkisi

			Hipoglisemi ne sıklıkla oluyor?			p
			Hiç	Ayda bir	Haftada 1-2kez	
İnsülin grup	Bazal İnsülin	Sayı (%)	15 (71,4%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	0,371
	Karışım insülin	Sayı (%)	50 (77%)	9 (14%)	6 (9%)	
	Bazal bolus	Sayı (%)	16 (57,1%)	6 (21,4%)	6 (21,4%)	

6. TARTIŞMA

Diyabet tedavisinde eskiden kullanılmakta olan basamaklı tedavi yaklaşımları artık yerini erken dönemde insülin tedavisine geçilmesine bırakmıştır. Çünkü çok sayıda oral antidiyabetik tedaviyi kombine edip bunları maksimum dozlarına çıkarken hastaların kan şekerleri etkin olarak düşürülememekte ve hastalar uzun süre hiperglisemiye maruz kalmaktadırlar. Hipergliseminin erken ve hızlı kontrolünün diyabete bağlı organ hasarının gelişimini azalttığı, hatta beta hücre rezervinin korunmasına katkısı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla artık 2-3 aylık maksimum doz ikili oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir (13,31).

Biz de çalışmamızı insülin rejimleri arasında kullanım kolaylığı, hastaya zorlukları, bırakma oranları gibi insülin kullanımını etkileyen belirteçleri belirlemek, bu nedenlere yönelik tedavi stratejileri geliştirmek ve Diyabetin kontrolsüz kaldığında hem bireye hem topluma getirdiği ekonomik yüklerin önüne geçmek, bireyin yaşam kalitesini arttırmak amacıyla planladık.

Çalışmamızda hastalar 1. grup bazal insülin grubu, 2. grup karışım insülin grubu, 3. grup bazal bolus insülin grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arası insülini bırakma, doz atlama, insüline ara verme, insülin kullanımında zorluk yaşama, hipoglisemi oranları, hedefteki durumları karşılaştırıldı. İnsülin kullanımını bırakan 15 hastadan, 3 hastanın bazal insülin grubunda (%14.2), 10 hastanın karışım insülin grubunda (%15.3), 2 hastanın bazal bolus grubunda (%7.1) olduğu görüldü.

Pranoto A. ve ark. insülin tedavisine erken başlamanın etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak için bir çalışma yapmışlar. Çalışma 9 ay sürmüş, HbA1c>8 olan 99 hasta insülin tedavisine geçilerek 12 hafta takip edilmiş. 79 hasta bazal insülin, 2 hasta karışım insülin, 14 hasta bazal plus insülin ve 4 hasta bazal bolus tedavisine alınmış. AKŞ 209 mg/dl'den 157 mg/dl'ye, 2. saat tokluk kan şekeri 313 mg/dl den 220 mg/dl'ye düşürülmüştür. HbA1c ortalama %11.6 'dan %8.95' e düşürülmüş. Hastaların %6'sında (6 hasta) minör hipoglisemi yaşanmış (4 hasta bazal insülin grubunda, 1 hasta karışım 1 hasta da bazal bolus grubunda saptanmış) (103).

Yine Seufert J. ve ark. yaptığı Almanya'da çok merkezli prospektif bir çalışmada 2'li OAD kullanan ve HbA1c 7.5-10 arasında kan şekeri kontrolü yetersiz 1483 hastaya bazal insülin tedavisi eklenip 20 hafta takip edilmiş. Hastaların %8.2 'sinin HbA1c <%6.5, %31.5'inin HbA1c<%7.0 olarak gerçekleşmiştir. Vücut ağırlığı 0.98 ± 3.90 kg (%95 CI 1.19-0.76) ortalama olarak değişmiştir. 29 hastada (%2.3) major hipoglisemi gözlenmiş(104). Bizim çalışmamızda da bazal insülin eklenen grupta bu çalışmadaki sonuçla benzer olarak hedef <7 oranı %33.3 saptandı. Bazal bolus grubuna gidildikçe düşmekte ve %14.8 çıkmıştır. Çalışmamızda acil başvuru gerektiren major hipoglisemi oranı %2.6 tespit edildi. İnsülin grupları arasında Bazal bolus grubunda minör, major ve nokturnal hipoglisemi toplam oranı %42.9 olarak saptandı, bazal insülin ve karışım insülin grubunda sırasıyla %28.6, %23 olarak bulundu ve bazal bolus grubunda anlamlı olmasa da oransal fark görüldü. Çalışmamızda 0 ve 3. ay kilo farkı değişimi bazal insülin grubunda ortalama -0.211 kg, karışım insülin grubunda +0.990 kg, bazal bolus grubunda +2.460 kg olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin sayısı arttıkça hastaların ortalama kiloları artmıştır. İnsülinin kilo aldırıcı etkisinin doz bağımlı olduğu gerçeğini burada gözlemlemekteyiz. AKŞ bazal, karışım, bazal bolus insülin gruplarında sırasıyla 226 mg/dl, 240 mg/dl, 328 mg/dl tespit edildi. 3. ayda sırasıyla -57.5, -68.9, -165 mg/dl azalma sağlandı. İnsülin doz sayısı arttıkça hedefte olma oranı sayısal olarak azalmakta idi. Bu iki sonuç birlikte değerlendirildiğinde bazal insülinle daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığı, yine insülin kullanımında doz atlama oranı, ara verme oranı, hipoglisemi oranları daha düşük ve uyum daha iyi olduğu için uyumda sıkıntı olacağını düşündüğümüz hasta grubunda bazal insülin tedavisi seçimi düşünülmelidir.

İnsülin kullanımını bırakan 15 hastanın bırakma zamanlarında en sık ilk hafta bırakma oranı %60, 1-3 ay arası bırakma oranı %26.7 saptandı. İnsülin bırakan grubun diyabet süresi ve OAD kullanım süresi anlamlı derecede düşük (daha yeni tanılı) çıkmıştır. Çalışmamızda anlamlı olmasa da ek hastalığı olan veya daha önceden DM tanılı olan hastaların, yeni tanı alan ve insülin tedavisine başlanan hastalara göre insülin devamlılığı, uyumları daha iyi düzeyde olduğu görüldü. Hedefte olma oranları düşük olsa da hedefe daha yakın oldukları görüldü. Hastaların bu dönemde hastalıklarını kabullenmesi yönünde desteklenmesi, tedaviye uyumu

arttırabilir. Eriksson yaptığı bir çalışmada hastalığını kabullenmiş ve uyum sağlamış hasta ile, HbA1c seviyesi arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu bulmuştur. Hastalığı kabullenmiş ve uyum sağlamış hastalar, yaşam kalitesini düşürmeden çok uzun süre yaşamını devam ettirebilmektedir (93, 94).

İnsülin kullanımını bırakan 15 hastanın bırakma nedenlerinde en sık ilk 2 neden; alışmaktan + iğne yapmaktan korkuyorum %53.3, şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum %33.3 saptandı. İnsülin başlanan 125 hastadan 9 'u, insülin kullanımı sırasında bir dönem insüline ara vermiş. Ara vermelerine neden olan en sık ilk 2 neden; Unutuyorum + kilo aldırıyor %70, Şekerim normal olduğu veya düşük çıktığı için yapmıyorum %10. İnsülin kullanımında zorluk yaşama oranı %34.3. İnsülin kullanımında zorluk yaşayan hastalara nedenleri sorulduğunda ilk 3 neden; unutuyorum %30.6, kilo aldırıp ödem yapıyor %36.2, kendime iğne yapmaktan korkuyorum %11.1. Uygulama yaptığı yerlerde ağrı-acı duyma oranı %2.8 saptandı. Hastaların %48'i ara ara doz atladığını belirtti. En sık 3 nedeni ise; unutuyorum %71.4, şekerim normal veya düşük çıktığı için yapmıyorum %16.3 . Abu Hassan H. ve ark. Malezya'da bir sağlık ocağına başvuran Tip 2 DM hastalarında insülin kullanımını engelleyen faktörler ile ilgili bir araştırma yapmışlar. 1 yılı aşkın süre ile değerlendirilen 21 hastanın nedenleri arasında iğne fobisi, enjeksiyon ağrısı gibi enjeksiyon kaygıları, insülin ile ilgili negatif inançlar (rahatsızlık, utanç, yaşam tarzı kısıtlaması, olumsuz sosyal statü, kötü öz yeterlilik) ve insülin tedavide değil, şiddetli hastalıkta kullanılır gibi yanlış inançların olduğu sonucuna varılmış(105). Bizim çalışmamızda da enjeksiyon ağrısı korkusundan ziyade, alışkanlık yapmasından korkma, kilo aldırmasından korkma nedenlerinin sık olduğu görüldü. Richardson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalıklarına düşük uyum geliştiren hastaların eğitimlerinin, özellikle kişiselleştirilmesi, belirli aralarla tekrarlanması ve süreklilik arz etmesi gerektiği vurgulanmıştır (98). Bundan sebeple şu belirtilmelidir ki; her hasta kendi içinde ve kendi değer yargılarıyla değerlendirilmeli ve özellikle tedavide ilk 1-3 ayın, özellikle de ilk 1 ayın tedavideki önemi, ileride yaşanması pek muhtemel komplikasyonlar ayrıntılı anlatılarak ve yaşam kalitesinin etkisi anlatılarak vurgulanmalıdır. Belki de insülin başlandıktan sonra ilk 15 gün içinde veya ilk 1. ayda 2 vizitte hastalar tekrar görülmeli, eğitimleri tekrarlanmalıdır.

Ağırlık, VKİ, Kreatinin ortalamaları bakımından insülin grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bazal bolus grubunda, tedaviye başlamadaki AKŞ ortalaması diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksektir. Benzer şekilde bazal bolus grubunda, tedaviye başlamadaki HbA1c ortalaması diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksektir. Bazal insülin grubunda AKŞ değişimi ortalama -57, karışım insülin grubunda -68, bazal bolus grubunda -164 mg/dl olarak saptandı. İnsülin grupları ile HbA1c 7'nin altında olma oranı benzer olsa da İnsülin doz sayısı arttıkça hedefte olma oranı azalmaktadır. Bazal insülin grubunda %33.3 iken, bazal bolus grubuna gidildikçe düşmekte ve %14.8 çıkmıştır. Bazal bolus tedavi beklendiği üzere daha iyi glikoz düşürücü etkide olmasına karşın, istenen hedef HbA1c değeri bazal insülin grubunda daha iyi sağlanmıştır. LaSalle JR. ve ark. 2010'da yayınladığı insülin başlatılması için hastaları motive etme, onları güçlendirme adlı bir derlemenin sonunda şu sonuca varmıştır; standart klinik yaklaşımlar yerine, glisemik kontrolü iyileştirmek ve hastaları daha motive edip güçlendirmek için, hasta odaklı algoritmalar kullanılarak bazal insülin başlamak ve onu titre etmek iyi bir öneri olabilir demişler (108). Bizde çalışmamızdaki bazal insülin tedavisine daha kolay uyum, bazal insülin ile daha az hipoglisemi oranları, daha az zorluk ve tedavi hedefinde daha çok hasta olmasından dolayı, insülin başlanacak hastalarda ilk planda bazal insülin başlanıp titre edilmesinin iyi bir seçim olduğunu söyleyebiliriz.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın lojistik işbirliği ile gerçekleştirilmiş Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nin saha araştırması Ocak 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımı ile tamamlanmıştır. 2011'de yayınlanan bu çalışmaya göre bilinen diyabeti olan hastalarda %64.5 oranında kan şekeri kontrolü yetersizdir(%35.5 hastanın HbA1c<6.5). Bu çalışmada hedef HbA1c >%6.5 alınmıştır (92).

Diyabet hastalarının yarısından daha azında ADA tarafından önerilen HbA1c <%7 hedefine ulaşılabilirken, hastaların sadece 1/3'ünde AACE tarafından önerilen HbA1c ≤ %6.5 hedefine ulaşılmaktadır (57). Bu da birçok yeni anti diyabetik ajan geliştirilmiş olmasına rağmen, glisemik kontrolde belirgin iyileşme sağlanamadığını göstermektedir (58).

Tip 2 DM'nin tedavi ve bakımında ana hedeflerden birisi, hastalığın hasta tarafından kabullenilmesi ve uyum sağladığını gösterir belirteçlerin izlenmesidir. Ayrıca her hastanın belirtilen kabullenme süreçlerinden sırasıyla geçeceği düşünülmemelidir. Kabullenme sürecinin basamakları arasında gidip gelmeler veya bazılarının hiç yaşanmaması gibi durumlarla da karşılaşmak mümkündür (90, 91, 97). Hedefimiz birey ve bireyden topluma giderek genel toplum sağlığıysa bazı eğitimler için daha fazla zaman ayırmak gerekmektedir.

Hastalara 'hipoglisemi ne demektir?' diye soruldu, %92.1'i cevabını bilmiyorum şeklinde cevapladı. Hastaların %7'si kan şekeri düşüklüğü cevabını verdi. Genel diyabet programlarında hipoglisemi teriminin sık kullanıldığını da düşünürsek, eğitimin bir parçası da diyabetle ilgili sık kullanılan örneğin diyabet, hipoglisemi, hiperglisemi, insülin direnci, komplikasyon, amputasyon gibi motive edici kimi zaman korkutucu da olsa bu terimlerin öğretilmesi olmalıdır. Hipoglisemi yaşadınız mı sorusuna, hiç yaşamadım diyenlerin oranı %71.1, haftada 1-2 düşme yaşıyorum %13.2, ayda bir oluyor %15.8 cevapları verildi. İnsülin kullanımına başlanan hastalar; hipoglisemik koma açısından sorgulandı. 3 hastanın (%2.6) acil başvuru gerektiren hipoglisemisi yaşanmış. Hipoglisemi yaşayan hastayı düşünürsek, hasta yakınları için o an zor bir durum olabilir. Bu sebeple hipoglisemi semptomları, akut anda neler yapılması gerektiği yine diyabet ve insülin eğitimimizin bir parçası olmalıdır.

İnsülin bırakma durumu kullandığı insülin çeşidine göre değişmemektedir. İnsülin kullanımını bırakan hastaların kullandığı insülin çeşidine göre bırakma oranı karışım insülinde %66.7 gibi yüksek gözükse de başlanan hastaların %57.6'sı karışım insülin kullanıyordu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İnsülin grupları arasında insüline ara veren ve vermeyenlerde, zorluk yaşama ve doz atlamaları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak insülin bırakan grubun diyabet süresi ve OAD kullanım süresi anlamlı derecede düşük (daha yeni tanılı) çıkmıştır. Yeni tanı alıp insülin başlanan grupta, daha önceden DM tanılı, insülin gereksinimi olup insülin başlanan gruba göre insülin bırakma oranları anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Hastalığı kabullenmenin zamanla yerleştiği, sonucunda hastanın hastalığına uyumunun arttığı kanatındeyiz.

1999-2000 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen ve diyabet eğitim programı kapsamına alınması planlanan 345 Tip 2 DM'li hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışmada kronik komplikasyonsuz 130 hasta retrospektif olarak incelenmiş, 53 hastanın eğitim ve tedavi programını tamamladığı (eğitim grubu), 77'sinin sadece tedaviye devam ettiği saptanmış (kontrol grubu). Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süreleri, başlangıç kan basıncı ve metabolik değerleri benzer bulunmuş. Eğitim grubundaki hastaların eğitim sonrası HbA1c, açlık ve tokluk kan şekeri anlamlı düşük bulunmuş, kontrol grubunda daha yüksek saptanmış. Çalışma, kapsamlı ve sık tekrarlı bir diyabet eğitim programının metabolik kontrolün sağlanmasında etkili olduğunu düşündürmektedir (57).

Tez çalışmamız, on aylık bir süreçte birbirini izleyen iki vizit ve testten geçirilmiş diyabetli hastalardan oluşuyordu. Tabii ki uyumu düşük ve hiçbir kontrol tetkik yaptırmayan diyabetik bir hasta alt grubu da vardı. Bu alt grubun insülin kullanım engelleri farklı olabilir (99).

Tip 2 DM Hastalarının gerek tanı gerekse takipte, kan glukoz takipleri ve 3 aylık şeker ortalamasını gösteren HbA1c değerlerine göre İnsülin kullanımı gerekmele birlikte hastaların önemli bir bölümü (%39) ileride gerekse bile insülin kullanmak istememekte ve bunun en sık nedenleri insülin kullanımına alışmak, insülin korkusu, rakamları tanımamak, çevreden insülin hakkında olumsuz şeyler duymak olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69).

Funnell MM ve ark. 2004 tarihinde yayınladıkları makalede diyabet tedavisinde öz yönetim desteği sağlamayı amaçlamışlar. Hastaların çoğunun sağlık çalışanlarının diyabet tedavisinde yetersiz oldukları için son çare olarak insüline geçildiğine inandığını göstermişler (106).

Petnizck AM. Tip 2 DM hastalarında insülin kabul ve bağlılığının önündeki engeller adlı makalesinde bu konuya değinmiş ve öneri olarak şunları belirtmiştir. Hastaların Tip 2 DM ilerleyici bir hastalık olduğunu anlaması gerekir. Tedavinin yanlışlığından değil, hastalığın getirdiği sonuçlardan insülin tedavisine başlanır. Bu bir ceza değildir, hastanın eksik olan insülin ihtiyacının yerine konmasıdır. Yine insülin

tedavisinde esnek davranmanın hasta uyumunu arttırdığını söylemiştir. Hastaların, enjeksiyonları hayat tarzlarına bir müdahale olarak gördüğünü belirtmiş ve mümkün olduğunca daha az enjeksiyon ile hasta uyumu artırılabilir demişler. Düzensiz veya spontan yaşam tarzı olan hastalar için insülin pompa tedavisinin bir alternatif olabileceğini belirtmişler (107).

Tip 2 Diyabetli hastalar, diyetlerine çok dikkat etseler ve hatta şeker ve yağ alımını kısıtlasalar bile kabul edilebilir kan glikoz seviyesine ulaşamayabilirler. Hastalıklarıyla baş edebilmek için duyuşsal düzeyde hastalıklarını kabul etmelidirler. Eriksson, sağlığı hakkında kaygılanmayan ve Antonovsky's kriterlerine göre hastalığına uyum yeteneği, hareket ve duyuşsal alanda yüksek skora sahip olan, düşük HbA1c'li hastaların, diyabetlerini kontrol etme yeteneklerinin daha iyi olduğu ve sağlık bakım hizmetinden sürekli yardım ve destek almaya ihtiyaçlarının olmadığını tespit etmiştir (93).

Ne yazık ki hem hastalar hem de doktorlar insülin tedavisine başlamak konusunda çekinceler duymaktadır. Bu “psikolojik“ insülin direncinin nedenleri arasında bu tedavinin enjeksiyon gerektirmesi, hipoglisemi yaratma korkusu, kilo alımına neden olması gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca hastalarda insülinin bağımlılık yarattığına dair yanlış bir inanç bulunmaktadır. Bu gibi nedenlerle çoğu zaman tedavi oldukça geç başlanmaktadır (13,31,32).

DM tedavisi doktorun ve hastanın eğitimini-uyumunu gerektirmektedir. Etkin tedavi alan hasta gruplarında kısa dönemdeki olumlu gelişmeler yanıltıcı olmamalıdır. Bizim çalışmamız, gerçek hayat verisi olarak, uzun dönem takipte DM tedavisine uyum problemlerinin olduğunu açıkça göstermektedir. Diyabet tedavisinde hastaya ayrılan zaman kısa olmamalıdır. Hastalığın ve tedavi modalitelerinin belli aralıklarla hastaya anlatılması ve öğretilmesi gerekmektedir. Tedavi rejimi ne olursa olsun bilgili iyi yetişmiş bir ekip tarafından hastanın bilgilendirilmesi ve izlenmesine imkan bulunamazsa tedavi başarısından söz etmek mümkün değildir. Amacımız ise olgularımızdaki morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir.

Sonuç olarak, insülin tedavisine başlamanın ardındaki engellerin hekimler tarafından algılanışı ile hastalar tarafından algılanışı arasında farklılık vardır. Hekimler,

hastaların enjeksiyonlar ve kan testine (parmak delinmesine) bağlı fiziksel acıdan korkmalarına çok daha fazla önem atfederler. Hastaların engelleri hastalık kavramı, insülin tedavisinin hastalığın daha ciddi olduğunu işaret etmesi ve insülin tedavisine geçişin bir tedavi başarısızlığından kaynaklanması gibi görüşlerine bağlıdır. Hekim ve hastaların bakış açıları arasındaki bu farklılık insülin tedavisine başlamının gecikmesi ve hatta engellenmesine açıkça neden olabilir. Hastanın güvendiği hekimi tarafından açıklama yapılması ve bilgi verilmesi sağlanmalıdır. Hekimlerin nispeten az olan klinik bilgilerinin genişletilmesi kadar engellerin algılanışının fark edilmesi, insülin tedavisinde bir gelişmeye yol açabilir. Bu, ileriye dönük bir girişim çalışmasında daha çok incelenmesi gereken bir konudur.

7. SONUÇ

DM giderek artan sıklığı, kontrolsüz kaldığında mortalite ve morbiditeyi artırıcı komplikasyonlarının olması ve böylelikle hem bireye, hem de topluma ekonomik yük getirmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Ciddi sağlık harcamalarına neden olan komplikasyonlarının önlenmesi ya da geciktirilmesi ise ideal tedavi ile sağlanabilir. İdeal tedavide, iyi glisemik kontrolün sağlanması ve diyabete eşlik eden diğer metabolik durumların düzeltilmesi amaçlanır. Çünkü iyi glisemik kontrol ile akut/kronik diyabetik komplikasyonlar önlenabilir ya da geciktirilebilir.

İnsülin tedavisinde bazal, karışım, bazal bolus insülin rejimleri olmakla birlikte, çalışmamızda gruplar arasında hedef değerlerin sağlanması veya insülin kullanımını etkileyen belirteçler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu yüzden insülin başlayacağımız her hastayı kendi değerleriyle, uyumda yaşaması muhtemel sıkıntıları düşünerek değerlendirmeli ve seçimi ona göre yapmalıyız ve iyi bir eğitim programıyla takip etmeliyiz. Ancak bu sayede hastaların tedaviye uyumları artırılabilir. İnsülin bırakma zamanı ilk hafta olanlar %60 gibi yüksek bir oranda olduğu için özellikle insülin başladıktan sonraki ilk 1-2 hafta, hastalara belirli hedefler konarak veya kontrole çağırılarak bu süreç daha uyumlu bir şekilde geçilebilir.

Giderek artan obezite oranları da düşünülürse her birey potansiyel bir diyabet hastasıdır, diyabet farkındalığı ve bilincini arttırmak amacıyla toplumsal eğitim sağlanmalıdır. Hastaların insülini kabullenmesi için duygusal desteğe ilaveten sürekli olacak eğitimler çok değerlidir.

Sonuç olarak; doktorun uygun tedavi vermesi ve uygun yaklaşımı yanında hastanın da tedavi ve önerilere uyumu diyabet tedavisinde ve takibinde büyük bir öneme sahiptir. Bunun sağlanması için hekimin hastalık parametrelerini takip kadar hastaya psikososyal ve uyum için gerekli kişisel ve sosyal destek mekanizmalarını harekete geçirmesi, varsa engelleri tespit edip ortadan kaldırması başarıyı arttıracaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T , İliçin G, Biberoğlu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara. 2003; 2279-2232;.
2. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Başat Y, Tütüncü Y, Sagın M, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H and the TURDEP Group, diabetes epidemiyoloji study in Turkey first step data results. Diabetes Care. 2002;26: 1151-1536,.
3. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları. 2011; Available from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf
4. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition: Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
5. Prof. Dr. M. Ayhan KARAKOÇ,Uzm. Dr.Ceyla KONCA, Missed dergisi Ankara, 2010; 23-24,
6. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
7. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 1988;62:1109-1112
8. National Diabetes Statistics Report. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, HolmanRR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
10. Kayaalp O S. Rasyonel Tedavi Yonunden Tıbbi Farmakoloji. 2000;9-2:1252-64.

11. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları. 2011; Available from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf.
- 12 . Dinçağ, N. Sürekli glukoz izleme sistemi-diabette kendi kendine izleme. IV. Uluslar arası beslenme ve diyetetik kongresi özet kitabı, 2008;144- 145.
13. Gardner D., Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical, 2007:661-747.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008;31:12-54, 2
15. TEMD Tip 2 Diyabette tedavi algoritması. 2015; Available from: http://www.turkendokrin.org/files/7_DIYABET_Book201_PRESS.pdf
16. Robert Turner, Rury Holman, Irene Stratton, Carole Cull, Valeria Frighi, Susan Manley, David Matthews, Andrew Neil, Heather McElroy, Eva Kohner, Charles fox, David Hadden, David Wright. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 317: 703-713; 1998
- 17) Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: Diabetic neuropathy. Toronto, WB Saunders; 1998; 255–278
- 18) Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA , Cameron NE , Low PA , Ziegler D, eds. Textbook of diabetic neuropathy. New York: Thieme; 2003; 64-82.
- 19) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insülin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 1993;329:977-986.
- 20) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insülin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:89-94

- 21) Bril V. Electrophysiological testing. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editors. Textbook of diabetic neuropathy. New York: Thieme; 2003. 177–184.
- 22) Andrew J, Gunne R, Jan A. The global burden of diabetes foot disease. Lancet. 2005;366:1719–24.
- 23) Abbas ZG, Archibald LK. Epidemiology of the diabetic foot in Africa. Med Sci Monit. 2005;11:262–70.
- 24) Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Koungias P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. Diabet Foot Ankle. 2013;4:21847
- 25) Basu S, Hadley J, Tan RM, Williams J, Shearman CP. Is there enough information about foot care among patients with diabetes? Int J Low Extrem Wounds. 2004;3:64–8
- 26) Morey-Vargas OL, Smith SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. Prosthet Orthot Int. 2015;39:48–60.
27. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102: 527-532.
28. Curdworth J. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of DRS findings. DRS Report No. 8. Ophthalmology 1981;88: 583-600.
29. Abbas ZG, Archibald LK. Challenges for management of the diabetic foot in Africa: doing more with less. Int Wound J. 2007;4:305–13
30. Boulton AJM: The Foot in Diabetes.2.ed, Wiley-Chicester, 1994

31. TEMD - Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009
32. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 11 ed: Saunders, 2007;1329-1389.
33. US Renal Data System. USRDS 2000 Annual Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda , MD,2000
34. Geoffrey Boner, Mark E Cooper, editors. Management of Diabetic Nephropathy 2000;P:13
35. Mogensen CE, Cristenson CK, Vittingis e. The stages in diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32(Supp 12);64-78
36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36;67-74
37. Cecil Medicine , 23.baskı, 2007;2: 1760-1761
38. Tiorretto p, Steffan MW, Sutherland DER. Diabetic nephropathy of lesions 1998;339;69-73
39. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 1996; 7:930-7.
40. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275-7,321-3,359
41. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 5-10
42. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:5-20

43. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 27: 43-48
44. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-1403.
45. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: S55-S60
46. Davis RE, McCann VJ, Stanton KG. Type 1 diabetes and latent pernicious anaemia. *Med / Aust* 1992; 156: 160-162.
47. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 89-94.
48. Braunwald E, , Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill;2004. p.2156-2158
49. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 259-262
50. Aslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*, 2. baskı. Günes Kitabevi, 2003; 2: 2279-2295
51. Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 1092–1095.
52. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009*; 15-19, 20-22, 119-124
53. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15: 815-9

54. Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA, Hildebrandt W, Marshall JA, Baxter J. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes* 1989;38:1231-7.
55. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 1989;12:530-6.
56. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002; 347(17): 1342-1349.
57. Canan ERSOY, Ercan TUNCEL, Belkıs ÖZDEMİR, Erdinç ERTÜRK, Şazi İMAMOĞLU. İnsülin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Diyabet Eğitimi ve Metabolik Kontrol. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006 ;32 (2) 43-47
58. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med*. 2006; 144(7): 465-474
59. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2015
60. DCCT research group. *New England Journal of Medicine* 329 :997-986,1993.
61. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-412.
62. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care* 1997;20:1847-53.
63. Clark CM, Fradkin JE, Hiss RG, Lorenz RA, Vinicor F, Warren-Boulton E. Promoting early diagnosis and treatment of type 2 diabetes: the National Diabetes Education Program. *JAMA* 2000; 284:363-5.

64. American Diabetes Association: Pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care 1996;19(Suppl.): S54.
65. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321: 405-412,
66. American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care; 33(Suppl 1): 2010;11-61.
67. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 1999;16: 716-730.
68. DCCT research group. New England Journal of Medicine 1993;329 :997-986.
69. Oğuz TEKİN , Elife ERARSLAN , Bünyamin IŞIK , Adem ÖZKARA. Diyabetik Hastalarda Tedavi Bariyerleri ve Bunların Glisemik Kontroldeki Önemleri: Ankara-Pursaklar Bölgesinde Kesitsel bir çalışma. 2003;105-110
70. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279–2291
71. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
72. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tip Kitabevi 2001 (2.Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-389 54
73. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379
74. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus .2000;17-27.
75. Haris MI: İmpaired glucose tolerance in the U.S.population.Diyabetes Care 1989; 12: 464-474

76. Metzger BE, Coustan DR, Proceedings of the Fourth International WorkshopConference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2): B1- 167
77. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30: 42-47
78. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, USA. 14–16 March 1997. Diabetes Care 1998; 21: 1–167
79. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477–2486.
80. O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criterias for high risk gestational diabetic patients. Am Obstet Gynecol 1973; 116: 895-900
81. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug; 24(4):673-685
82. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989;12:573-579
83. Hamsten A, Steiner G. Non-insülin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). J Intern Med Suppl 1994;55:736:1–3,
84. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin’s Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a); 332-340.
85. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neurapathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22:1433–1437
86. Ross R. Atherosclerotic coronary heart disease. The Heart. Sevent Ed. 1990; 877–892

87. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-243
88. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88:376–381
89. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25:663–673
90. Soykan Ç. Krize müdahale ilkeleri çerçevesinde yas ve yasa müdahale, kriz ve krize müdahale. *Kriz Dergisi* 2010;1(2):45-50
91. Lacroix, A, Assal, J.P. The Adaptation To Their Sickness In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Anatol J Clin Investig* 2009;3(1):10-18
- 92) 11. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları. 2011; Available from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf
93. Sanden-Eriksson B. Coping with type-2 diabetes: the role of sense of coherence compared with active management. *J Adv Nurs*. 2000; 31: 1393-397
94. Rooijen A.J. Rheeder P. Eales C.J. Effect of exercise versus relaxation on Hemoglobin A1c in black females with type 2 diabetes mellitus. *Q.J. Med.* 2004; 97:343-51.
95. Franciosi M. Pellegrini F. Berardis G.D. et al. Correlates of satisfaction for the relationship with their physician in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 66: 277-86
96. Bonnet C. Gagnayre R. d'Ivernois J.F. Difficulties of diabetic patients in learning about their illness. *Patient Education And Counseling* 2001; 42: 159-64.
97. Okyavuz. Ü. Ölüm ve ölümcül hastalık, *Kriz Dergisi* 1995; 3 : 185-89
98. Richardson A. Adner N. Persons with insulin dependent diabetes mellitus acceptance and coping ability. *Journal of Advanced Nursing* 2001; 33: 758-63

99. Sasson Nakar, Gila Yitzhaki, Reena Rosenberg, Shlomo Vinker. Tip 2 diyabette insüline geçiş: aile hekiminin hastaların korkusu konusundaki yanlış düşüncesi mevcut engellerin artmasına neden oluyor. *Journal of Diabetes and Its Complications* 3 (2007) 165-171
100. Available from : <http://healthsciencedegree.info/insulin-3d-structure/>
101. DiMarchi RD, Chance RE, Long HB, Shields JE, Slieker LJ. Preparation of an insülin with improved pharmacokinetics relative to human insülin through consideration of structural homology with insülin-like growth factor-I. *Horm Res* 1994;41:93-96
102. Available from :
<http://tipeu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/KomiteVEndokrinveUremeSistemleri/Patoloji/SahandeELAGOZ/ENDOKRINPANKREAS.ppt>
103. Agung Pranoto, Hermina Novida, Jongky H. Prajitno, Askandar Tjokroprawiro. Safety and Efficacy in Early İnsülin Initiation as Comprehensive Therapy for Patients with Type 2 Diabetes in Primary Health Care Centers. *The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2015; 47 :104-110.
104. Jochen Seufert, Katrin Pegelow, Peter Bramlage . Efficacy and safety of insülin glargine added to a fixed-dose combination of metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: results of the GOLD observational study. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9 : 711-717.
105. Hasliza Abu Hassan , Hizlinda Tohid , Rahmah Mohd Amin , Mohamed Badrulnizam Long Bidin - , Leelavathi Muthupalaniappen , Khairani Omar. Factors influencing insülin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. *BMC Family Practice* 2013, 14:164 :1-10.
106. Funnell MM. Self-Management Support for İnsülin Therapy in Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2004; 30: 274-280.

107. Allison M. Petznick, DO. Identifying and Addressing Barriers to Insulin Acceptance and Adherence in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Osteopath Assoc. 2013; 113.

108. James R. LaSalle, DO. Empowering Patients During Insulin Initiation: A Real-World Approach. J Am Osteopath Assoc. 2010;110(2):69-78.