



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETİK HASTALARDA MAKROVASKÜLER VE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLE AÇLIK
TOKLUK TRİGLİSERİT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Durdane BAKLALI GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER**

ADANA-2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETİK HASTALARDA MAKROVASKÜLER VE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR İLE AÇLIK
TOKLUK TRİGLİSERİT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Durdane BAKLALI GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER**

ADANA-2015

TEŞEKKÜR

Çukurova üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde stajyer doktor olarak başladığım ilk gün tanışma fırsatı yakaladığım ve tez süresince tüm bilgi ve birikimleri ile hiçbir zaman desteğini esirgemeyen hep yol göstericim olan sayın hocam Prof. Dr. Tamer TETİKER'e

Asistanlık süresince her zaman bizlerle ilgilenen her türlü sorunumuzda kapısı sonuna kadar tüm asistan arkadaşlara açık olan sayın hocam Prof. Dr. Murat SERT'e

Her zaman güler yüzüyle bizleri karşılayan sayın hocam Yard. Doç. Dr. Mehtap EVREN'e

Zaman zaman yorulduğum bu yorucu ve tempolu yolda bir kadın, bir anne, bir doktor olarak her zaman örnek aldığım bizlerden desteğini ve gülen yüzünü hiç esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Melek ERKİŞİ başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimin istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na,

Vereceğimiz diyeti ayarlayan ve dağıtılmasında emeği geçen tüm diyetisyen arkadaşlara ve mutfak çalışanlarına, örneklerin toplanmasında her zaman yardımcı olan dahiliye endokrin servisi hemşirelerine ve dahiliye endokrin poliklinik hemşirelerine, örneklerin saklanması ve çalışılmasında son derece titiz davranan tüm laboratuvar çalışanı arkadaşlarıma,

Beraber çalışma fırsatı yakaladığım, tez aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen Dr. Kaniye AYDIN'a, Dr. Hilal ÇAYLI'ya, Dr. Gamze AKKUŞ'a, Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na, Dr. Esin Beste YILMAZ AKSU'ya,

Beni ben yapan, her anımda yanımda olmak, doktorluk mesleğini seçmemdeki tek etken olan, bana herşeyden önce vicdanlı olmayı öğreten canımdan çok sevdiğim annem Ümmü BAKLALI'ya ve babam Muharrem BAKLALI'ya,

En uzak mesafelerde bile bir telefon kadar yanımda olan manevi desteğini her nefes alışımda hissettiğim canım ablam Nazende SEL, canım kardeşlerim Begüm BAKLALI, Burcu Merve BAKLALI'ya,

Bu yolda yanımdan hiç ayrılmayan benimle beraber yorulan elinden geldiği ölçüde bana hep destek olan hayat arkadaşım sevgili eşim Ali İlker GÜLTEKİN'e, beni

en çok yoran ama bu dünyadaki en mutlu insan yapan dönem dönem ilgilenemediğim halde bana hep sevgiyle bakan o gözlerin sahibi canım, ömrüm, herseyim çocuklarım Nisa GÜLTEKİN ve Yusuf Demir GÜLTEKİN'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Tanı	2
2.1.4. Prediyabet	4
2.1.5. Sınıflama	5
2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	6
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	9
2.1.5.3. Gestasyonel Diyabet	12
2.2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	13
2.2.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	13
2.2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	15
2.3. Diyabetes Mellitusun Tedavisi	23
2.4. Diyabette Dislipidemi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Hasta Değerlendirme	35
3.2. Laboratuvar Testleri.....	36
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Çeşitli Etkenlere Göre Demografik ve Klinik Özellikler	39
4.2. Çeşitli Etkenlere Göre Laboratuvar Özellikleri	41
4.3. Çeşitli Etkenlere Göre Lipit Profilinin Zamana Göre Değişimi	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*) ADA-2015.....	3
Tablo 2. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflandırması.....	5
Tablo 3. ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri	12
Tablo 4. Diyabetes mellitus da retinopatinin değerlendirilmesi	16
Tablo 5. Üriner albümin atılımının derecelendirilmesi	17
Tablo 6. Diyabetik ayak ülserinde Wagner sınıflaması	23
Tablo 7. İnsülin Çeşitleri.....	29
Tablo 8. Hastaların Eşlike Eden Komorbidite durumu	38
Tablo 9. Hastalarda Diyabetin Komplikasyonlarının Dağılımı	39
Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin cinsiyetlerine göre dağılımı.....	39
Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin HbA1c düzeylerine göre dağılımı.....	40
Tablo 12. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin komplikasyon sayısına göre dağılımı	41
Tablo 13. Hastaların laboratuvar özelliklerinin HbA1C düzeylerine göre dağılımı.....	41
Tablo 14. Toplam hastaların lipit profilinin zamana göre değişimi	42
Tablo 15. Cinsiyete göre lipit profilinin zaman içinde değişimi.....	43
Tablo 16. Sigara kullanımı ile lipit profilinin zaman içinde değişimi.....	43
Tablo 17. HbA1C ile lipit profilinin zaman içinde değişimi	44
Tablo 18. Komplikasyon sayısı ile lipit profilinin zaman içinde değişimi	45
Tablo 19. Diyabetik nöropati ile lipit profilinin zaman içinde değişimi	45
Tablo 20. Diyabetik nefropati ile lipit profilinin zaman içinde değişim	46
Tablo 21. Diyabetik retinopati ile lipit profilinin zaman içinde değişimi.....	46
Tablo 22. Diyabetik ayak ile lipit profilinin zaman içinde değişimi	47
Tablo 23. Hipertansiyon ile lipit profilinin zaman içinde değişimi.....	48
Tablo 24. Koroner arter hastalığı ile lipit profilinin zaman içinde değişimi.....	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCORD	: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACEI	: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADVANCE	: Action in Diabetes and Vascular Disease
APG	: Açlık Kan Şekeri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteinini
CGM	: Continuous Glucose Monitoring System
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DPP IV inhibitörleri	: Dipeptidilpeptidaz IV İnhibitörü
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1A	: Glucagon Benzeri Peptit 1 Analogu,
GLUT	: Glukoz Taşıyıcısı
HDL Kolesterol	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HHD	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HL	: Hepatik Lipaz
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
ICA	: Islet Cell Antibody
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
LADA	: Late Autoimmune Diabetes of Adults
LCAT	: Lesitin Kolesterol Acil Transferaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young

NCEP-ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III
NEFA	: Yağ Dokusunda Esterleşmiş Yağ Asidi
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OAD	: Oral Anti Diyabetik
SGLT2-İ	: Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri
STZ	: Streptozotosin
TEMĐ	: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
Tip 1A	: Otoimmün
Tip 1B	: İdiopatik
TK	: Total Kolesterol
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	: Veterans Affairs Diabetes Trial
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Giriş: Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliği ön planda olan dislipidemiye sıkça rastlanmaktadır. Yetişkin bir insan her 4-6 saatte bir beslenmektedir ve günün 16-18 saatinde kan lipidleri kanda tokluk düzeyinde seyretmektedir. Açlık trigliserid düzeylerinin vasküler etkileri bilinmekle birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda tokluk trigliserid düzeylerinin açlık değerlerine göre daha önemli olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile açlık tokluk trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç yöntem: Bu Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma polikliniğine başvuran ve servisinde yatan diyabet tanısı ile izlenen 61 (31 erkek 30 kadın) hasta alındı. Hastalara 12 saatlik açlık sonrası sabah kahvaltısında verilmek üzere standart 825 kkal % 60 yağ içeren bir diyet hazırlandı. Hastalardan açlık glukoz, HbA1C düzeyi, AST, ALT, NA, K, BUN, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid için kan alındı. Kahvaltı sonrasında 2. ve 4. saatte total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid için kan alındı. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, anemnezleri alındı, boy ve kilosu ölçüldü ve kaydedildi. Hastaların mevcut mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları kaydedildi.

Bulgular: 61 hastanın 30'unda (% 49,6) hipertansiyon, 13'ünde (% 21,3) koroner arter hastalığı, 57'sinde (% 93,49) diyabetik nöropati, 49'unda (% 80,3) diyabetik nefropati, 51'inde (% 83,6) diyabetik retinopati, 12'sinde % 19,7) diyabetik ayak öyküsü, 2'sinde (% 3,3) periferik arter hastalığı tespit edildi. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda açlık tokluk trigliserid değeri ile karşılaştırıldığında 4. saat tokluk trigliserid değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Diyabetin makrovasküler komplikasyonu olan hastalarda da artış tespit edildi ancak istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi ($p > 0,05$).

Hem kadın hem de erkeklerde açlık ve tokluk trigliserid değerlerinin karşılaştırılmasında 4. Saat tokluk trigliserid değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı. Sigara kullananlarda hem açlık hemde tokluk trigliserid değerleri kullanmayanlara göre daha yüksek seyretti. HbA1C düzeyi arttıkça hem açlık ve hem de tokluk trigliserid değerlerinde artış olduğu görüldü ve açlık tokluk trigliserid değerleri karşılaştırıldığında 4. Saat tokluk değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda tokluk trigliserid değerlerinin istatistiksel olarak artmış olması trigliserid değeri normal olduğu için tedavi verilmeyen hastalarda tokluk trigliserid değerlerinin bilinmediği için tokluk değerlerinin maskelenmesine neden olabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda özellikle açlık trigliserid düzeyi normal olan hastalara standart, uygulanması kolay bir trigliserid testinin belirlenmesi, 4. saatte trigliserid değerlerine bakılması ve bu değerleri değerlendirmek için yeni referans aralıklarının belirlenmesi öneririz. Aynı zamanda bizim çalışmamızda diyabetik makrovasküler komplikasyonu olan hastaların sayısının az olması nedeniyle bu düşüncenin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi daha uygun görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Diyabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlar, tokluk trigliserid.

ABSTRACT

The Relationship Between Macrovascular And Microvascular Complications With Fasting And Postprandial Triglyceride Levels In Diabetic Patients

Aim: Dyslipidemia with hypertriglyceridemia is frequently seen in diabetic patients. Adults are fed every 4-6 hours and blood lipid levels are observed as postprandial for 16-18 hours of a day. The vascular effects of fasting triglyceride levels are well known moreover recent studies emphasize postprandial triglyceride levels may be more important than fasting levels. In this study, the relationship between macrovascular and microvascular complications in diabetic patients with fasting and postprandial triglyceride levels were investigated.

Material and Methods: Sixty-one patients who were followed up or admitted to Cukurova University Faculty Of Medicine Endocrinology Department (31 men, 30 women) diagnosed with Diabetes Mellitus, were included in this study. A diet containing 60% fat and 825 kcal was prepared to the patients after 12 hours fasting. Blood samples were taken for fasting glucose, HbA1c levels, AST, ALT, Na, K, BUN, creatine, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides levels. After breakfast 2nd and 4th hour blood samples were taken in order to evaluate postprandial total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides levels. Height, weight, physical examination and anamnesis information's were recorded. Micro and macrovascular complications are also recorded.

Findings: Sixty-one patients were included to this study. The comorbidities were respectively; 30 (49.6%) has hypertension, 13 (21.3%) coronary arterial disease, 57 (93.49%) diabetic neuropathy, 49 (80.3%) diabetic nephropathy, 51 (83.6%) diabetic retinopathy, 12 (19.7%) history of diabetic foot and 2 of the patients (3.3%) were diagnosed with peripheral arterial disease. Increase of 4th hour postprandial triglycerides levels were considered statistically significant ($p < 0.05$) when fasting and postprandial triglyceride levels were compared in diabetic patients diagnosed with microvascular complications. The increase were also detected in diabetic patients diagnosed with macrovascular complications nevertheless but it was not considered statistically significant ($p > 0.05$). Increase of 4th hour postprandial triglycerides levels were considered statistically significant in both women and men ($p < 0.05$) when fasting and postprandial triglyceride levels were compared. However, there was no difference between genders. Both fasting and postprandial triglyceride levels were found higher in smokers. Moreover, as HbA1c levels were increased, fasting and postprandial triglyceride levels were shown to be increased and increase of 4th hour postprandial levels were found to be statistically significant.

Results: The statistically increase of triglyceride levels in diabetic patients with microvascular complications may mask the postprandial values of triglyceride levels due to unknown levels of postprandial triglyceride levels in untreated patients because of normal triglyceride levels. Thus, we suggest standard and easily applied triglyceride test must be determined, 4th hour triglyceride levels must be measured and new reference values must be established especially in diabetic patients with normal fasting triglyceride levels. Nonetheless, this consideration must be evaluated in larger patient

groups because in our study there was few diabetic patients with macrovascular complication.

Key Words: Diabetes mellitus, microvascular complication, macrovascular complication, postprandial triglyceride.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde tüm dünya diyabet pandemisi ile karşı karşıyadır. Genetik, çevresel etkenler ve kültürel faktörlerinde etkisi ile tip 2 diyabet tüm dünyada hızla artmaktadır. Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji II (TURDEP-II) çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 arttığı saptanmıştır.¹ Diyabet akut komplikasyonları ile ölümcül olabilirken kronik komplikasyonları ile de kronik bir hastalık olup kişinin organ ve sistemlerinde çeşitli bozukluklara yol açabilen bir durumdur.

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nöropati, nefropati, retinopati iken, makrovasküler komplikasyonlar ise koroner damarlar, beyin damarları ve özellikle alt ekstremitayı etkileyen periferik damar hastalığı ve diyabetik olmayan hastalar da görülen damar hastalıklarının daha hızlı bir şekilde ilerlemesidir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), kriterlerine göre diyabet kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir.² Hiperglisemi, insülin direnci ile dislipidemi bu komplikasyonların gelişiminde önemli bir yer tutar.

Koroner arterlerde plak oluşumunun başlamasında ve ilerlemesinde yüksek serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Koroner arter hastalığı oluşumunda serum total kolesterol ve LDL kolesterol etkisi net olarak gösterilmiş ise de trigliseridlerin rolü net olarak gösterilmemiştir mevcut LDL düşürücü tedavilere rağmen hala koroner arter hastalıklarına sıkça rastlamaktayız. Bu da bize sadece LDL düzeylerinin değil trigliserid ve trigliserid zengin lipoproteinlerin koroner arter plak gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.³ Erişkin bir insan günün 3/4'ünü tok olarak geçirmektedir ve lipoproteinler arası lipid değişimi bu dönemde meydana gelir ancak bu dönemin etkilerini inceleyen çok fazla çalışma yapılmamıştır.

Bizde bu çalışmamızda diyabetik hastalarda açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülinin mutlak ya da rölatif eksikliğine ya da insülin molekülünün yapısal defektine bağlı hiperglisemi ile seyreden organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik progresif bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diyabet hipergliseminin akut komplikasyonları ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar.

2.1.2. Epidemiyolojisi

Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus (DM) prevalansı dramatik olarak artmıştır. Genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi ile tip 2 prevelansında artış olmuştur. 2009 sonu itibari ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenmektedir.⁴ Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 arttığı saptanmıştır.¹ TURDEP-II çalışması ile TURDEP-I'e göre 12 yılda obezitede ise % 32 artış olmuştur.¹ Yine bu çalışmaya göre 40-45 yaş grubunda nüfusun en az % 10'u diyabettir (TURDEP-I de ise % 10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı buna dayanarak ülkemizde diyabetin 1998 yılına göre 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir).¹

2.1.3. Tanı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırmasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflandırma kriterlerini yayınlamış hemen ardından da 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.⁵ Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporunda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

(EASD) 2007 yılında yayınlanan konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.⁵

Tablo 1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (ADA-2015)⁵

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (En az 8 saatlik açlıkta)	126 mg/dl ve üstü ise	100-125 mg/dl	100 mg/dl altı	100-125 mg/dl	-
75 gr OGTT 2.saatte	200 mg/dl ve üstü	140 mg/dl altı	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele plazma glukozu	200 mg/dl ve üstü+diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C***	% 6,5 ve üstü	-	-	-	% 5,7-6,4

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. Aşkar DM tanısı için 4 tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG, İzole IGT, IFG+IGT için her iki kriterin bulunması şarttır. ** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal açlık kan şekeri 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. *** Standardize metodlarla ölçülmelidir.

Ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki birgün, diğer bir yöntemle de doğrulanması önerilir.

WHO'ya göre tokluk kapiller tam plazma glukozu düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak açlıkta kapiller plazma glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %10 daha düşük kabul edilmektedir.⁵

Glikozillenmiş hemoglobin A1C (HbA1C), önceleri standardizasyondaki sorunlar nedeni ile tanı aracı olarak kullanılamazken ADA, EASD, IDF ve uluslararası kimyacılar klinik federasyonu temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi'nin 2008 yılında yaptığı toplantılar sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1'nin % 6,5 ve üstü değer olarak kabul edilmiştir.⁵ Ancak ülkemizde standardizasyondaki eksiklikler, her merkezde rutin olarak yapılamaması ve maliyeti nedeni ile kesin tanı için su anda uygun görülmemektedir.⁶

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) Endikasyonları;

1. Ailede diyabetes mellitus hikayesi olması
2. Obezite (vücut kitle indeksi 30'un üstü olanlar)
3. Tarama testinde açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üstünde olanlar.

4. İzah edilemeyen retinopati, nöropati, nefropati, erken ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilere 50 yaşından önce rastlanması
5. Açlık kan şekeri normal iken glukozüri olması
6. Yüksek postprandial plazma glukozu olması
7. Anemnezde spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, doğum ağırlığı 4.2 kilonun üzerinde bebek doğumu olan, hidroamnios veya toksemisi olan kadında hamilelik
8. Gestasyonel diyabetin araştırılması amacı ile
9. Genç yaşta ortaya çıkan erişkin yaş, erişkin tip diyabet öyküsü Maturity Onset Diabetes of The Young (MODY) tipi diyabetle aile öyküsü
10. Operasyon, stres, travma, infarktüs ve steroid kullanımı, gebelik sırasında hiperglisemi yada glukozüri gelişenler
11. Reaktif hipoglisemi düşündürecek semptomların varlığı durumunda OGTT yapılmalıdır. ⁷

2.1.4. Prediyabet

Daha önceleri ‘Sınırdaki Diyabet’ da ‘Latent Diyabet’ diye anılan Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir.⁵ WHO ve IDF’nin 2006 yılı raporunda Açlık Kan Şekeri (APG) 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT’nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak belirlenmiştir. WHO/IDF raporunda IFG/IGT kategorileri için ‘Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları’ teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan ‘Prediyabet’ terimin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.⁵ IFG ve IGT’nin metabolik sendrom ile birlikteliği sık gözlenmektedir. Bu kişilerde diyabet riskinin azaltılması ve kardiovasküler olayların sıklığının azaltılması için yapılacak girişimlerle diyabet riskinde 5 yılda % 25-60 oranında azaltmak mümkündür. Kilo da

% 5-10'luk bir kayıp ile ve yaşam tarzı değişimi ile bu oran % 58 bulunmuştur.⁸ Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA1C % 5,7-6,4 aralığındaki kişilerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Standart bir yöntemle HbA1C düzeyinin ölçülmesi bu kişilerin tespiti ve diyabeti önlenme çalışmalarına dahil edilmesi gerekmektedir.⁵ Ancak HbA1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir.⁶

2.1.5. Sınıflama

Tablo 2'de diyabetes mellitusun sınıflaması görülmektedir.

Tablo 2. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflandırması^{5,7,8}

1. Tip 1 DM: Genelde mutlak insülin eksikliği ile giden beta hücre harabiyeti vardır. A. İmmün aracılıklı B. idiopatik	
2. Tip 2 DM: insülin rezistansı ve/veya insülin sekresyon defekti ile giden bir durum	
3. Gestasyonel diyabetes mellitus	
4. Diğer spesifik tipler A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik diyabet formları) 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1(MODY6) Mitokondriyal DNA Neonatal diyabet (Örn. Kir 6.2 mutasyona bağlı diyabet) Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler Leprechaunism Lipoatrofik diyabet Rabson-Medenhall sendr Tip A insülin direnci Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları Fibrokalkülöz pankreopati Hemokromatoz Kistik fibrozis Neoplazi Pankreatit Travma/pankreatektomi Diğerleri D. Endokrinopatiler Akromegali	E. İlaç veya kimyasal ajanlar Atipik anti-psikotikler Anti-viral ilaçlar B-adrenerjik agonistler Diazoksid Fenitoin Glukokortikoidler A-İnterferon Nikotinik asit Pentamidin Proteaz inhibitörleri Tiyazid grubu diüretikler Tiroid hormonu Vacor Diğerleri G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları Anti-insülin reseptör antikorları Stiff-man sendromu Diğerleri H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları) Alström sendromu Down sendromu Friedreich tipi ataksi Huntington korea Klinefelter sendromu Laurence-Moon-Biedl sendromu

Aldosteronoma Cushing sendromu Feokromositoma Glukagonoma Hipertiroidi Somatostatinoma Diğerleri	Miyotonik distrofi Porfiria Prader-Willi sendromu Turner sendromu Wolfram(DIDMOAD) sendromu Diğerleri
--	--

2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin % 80-90 kaybı ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Çoğunda 20 yaş altında ortaya çıkmaktadır. % 5-10 olguda ketoasidoz ile prezente olur.⁹ Çoğunlukla diyabet bulgularının süresi 3 haftadan kısadır. Poliüri (hiperglisemiye bağlı osmotik diürez sonucunda), polifaji, hiperosmolariteye ve sıvı kaybına bağlı susama hissi ve polidipsi, kilo kaybı, halsizlik, noktüri, çocuklarda enürezis, sıklıkla görülür. Ancak bazı hastalarda 30-40 yaş civarında Tip 2 diyabette olduğu gibi, yavaş ve silik semptomlarla veya rastlantı sonucu ortaya çıkabilir. Bu gruba yetişkinlerin yavaş seyirli ve geç başlangıçlı Tip 1 diyabeti (LADA = Late Autoimmune Diabetes of adults) denir. Oral antidiyabetiklerle kan şekeri regülasyonu sağlanamaz. Son 20 yıldır LADA'nın çocukluk çağı (<15 yaş) tip 1 DM'ye yakın oranlarda görüldüğü bildirilmektedir.⁵ Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kiloludur. Ancak son yıllarda insülin direnci hakim tip 2'ye benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.⁵ Tip 1 DM insülin eksikliğinin derecesi ve başlangıç hızı ile semptomlar arasında korelasyon vardır.

Patogenez: Tip 1 diyabet etyopatogenezinden sorumlu birçok faktör tanımlanmıştır. Etiyolojik olarak otoimmün (Tip 1A) ve idiopatik (Tip 1B) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır.

Genetik yatkınlık: Aile ve ikizlerde yapılan çalışmalar Tip 1 diyabetin genetik zemini olduğunu açıkça göstermiştir, ancak tip 1 DM'de genetiğin öneminin bilinmesine karşılık herhangi bir mendelien kalıtımın tek başına rol oynamadığını ve gelişimin kompleks ve multifaktöryel olgusunu öne sürmektedir. Tip 1 diyabetin riskini artıran 20'den fazla gen saptanmıştır.¹⁰

Bu gen lokusların en iyi tanımlananı Majör Histokompatibilite Kompleks Sınıf II (MHC sınıf II) genlerinin de İnsan Lökosit Antijen-DP-DR-DQ (HLA-DP, -DR, -DQ) içinde bulunduğu kromozom 6p21 ile olan ilişkidir.¹⁰ Özellikle HLA-DQB1, DRB1 ve

DQA'in diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA class II molekülündeki genetik varyasyonlar T hücre reseptörü ile tanınmasını veya antijen bağlanma bölgesindeki antijen sunumunu değiştirebilir. Böylece pankreatik beta hücresine karşı immun yanıtı başlatabilir ya da anormal immun yanıtı etkileyebilir.¹¹

Diyabetlilerin kardeşlerinde Tip 1 diyabet genel popülasyona göre yaklaşık 15-20 kat daha sık görülür.¹² Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet sıklığı yaklaşık % 3-6 olduğu görülmüştür. Ebeveynlerden babada diyabet olması % 7, annede diyabet olması % 2 risk oluşturmaktadır.¹³ Tip 1 DM tek yumurta ikizlerde % 35-50, çift yumurta ikizlerinde ise % 5-10 görülmektedir.⁹

Otoimmün Süreç: Klinik başlangıç ani olsa da beta hücre haraplanması yıllar öncesinden başlamaktadır. Virüs ya da toksinler gibi çevresel faktörlerle doğal yapısı bozulan β -hücreleri, salgıladığı sitokinlerle ya da antijenik peptitlerle immün sistem elemanlarını uyarır. Klinik ortaya çıkması için pankreas beta hücrelerinin % 80-90 haraplanması gerekmektedir. Klinik ortaya çıktığı zaman erken dönemde adacıklarda lenfositten zengin ve yoğun iltihabi infiltrasyona rastlanır yani insulitis görülür. Bu infiltrasyon çeşidinde, çoğunluğu CD 8 T lenfositlerden oluşur ve ayrıca makrofaj ve CD4 T lenfositlere de rastlanır. Deney hayvanlarında hastalardan alınan bu CD 4 T lenfositler ile de diyabet geliştiği gözlenmiştir. Bu da otoimmünitedeki T lenfositlerin önemini anlatmaktadır.¹⁰ Tüm beta hücreleri haraplandığında ise bu insulitis ortadan kaybolur.¹⁰ Adacıklardaki diğer hücre grupları korunurken sadece beta hücre harabiyeti olduğu görülmektedir. T hücre bağımlı bu süreç değişik adacık hücre gruplarına karşı değişik zamanlarda olmaktadır. Buna bağlı olarak pankreasta aynı anda değişik aşamalarda hücre grupları bir arada bulunabilir.^{7,10}

Otoantikörler: Son yıllarda otoimmün T hücreleri ile reaksiyona giren birçok β -hücre antijeninin ayırıcı tanısı yapılmıştır. Bu antikörler doğumdan sonra ve 9. aydan önce ortaya çıkmaktadır.

Hastalık başlangıcında % 80 hastada pozitif olur.¹⁰ Bunlar insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67), protein tirozin fosfataz benzer moleküller olan adacık antijeni 2 (IA-2 veya ICA-512 diye biliniyor) phogrin (IA-2), stres proteinleri (heat shock protein-hsp 65)'dir. Yeni tanıli tip 1 DM bir hastada GAD65A antikör pozitifliği % 60-80 oranında saptanırken, adacık antikoru (ICA = Islet Cell Antibody) % 70, insülin (IAA) antikörünün % 35-60 oranında pozitifliğinin saptanma olasılığının

olduğu bulunmuştur.¹³ Yeni tanı diyabetiklerin % 60-90'ında insan taze pankreas kesitleri ile reaksiyona giren adacık hücre antikoru saptanmış ve hastalık başlangıcından 2 yıl sonra % 85-90 negatifleştiği görülmüştür.¹⁴ Genç yaşta adacık hücre antikoru pozitif olanlarda diyabetin 10 yıllık süreçteki gelişim riski % 90 iken 40 yaşta bu riskin % 30'a düştüğü saptanmıştır.¹³

Çevresel Faktörler: Çevresel faktörler Tip 1 DM'de otoimmunitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlayan otoimmunitenin progresyonunda önemli bir yere sahiptir. Bunlardan en önemlileri yiyecekler, hijyen ve toksinlerdir. Bu faktörlere maruziyet süresi ve sıklığı önemlidir.¹³ Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tip 1 diyabetin gelişiminde virüslerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Rubella ve coxsackie önde gelen virüslerdir.⁹ Virüsler β -hücrelerini infekte ederek ya da infekte etmeden destrüksiyona uğratabilirler. Beta hücre lizisi yapan virüsler içinde en önemlisi ensefalomiyokardit virüsüdür. Otoimmun tetikleyici rolü oynayan Rubella virüs, Retrovirüs, Reo virüs tip 1ve 3, Sitomegalovirus, Kabakulak virüsleridir. Bakteriyel bazı toksinler bir süper antijen olarak T hücre reseptörünün VB bölgesi ile antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molökülü arasında bağlanmayı sağlayarak otoimmun destrüksiyonu başlatabilir.^{9,14} Bunların dışında da perinatal dönemde veya yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyon maruziyetinin riski arttırdığı bildirilmiştir bu anlamda en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur.¹³ Toksinlere örnek olarak Streptozotosin (STZ), Alloxan, Vacor gösterilebilir.⁹ Anne sütünün diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğunu ve ilk 4 aydan önce anne sütü kesilerek inek sütü verilenlerde diyabet sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹³

Tip 1 DM mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın güney ve kuzey yarım küresinde özellikle adelosanlarda sonbahar ve kış aylarında sıklığında artış olduğu gözlenmiştir.¹³

Finlandiya dünya da diyabetin en sık görüldüğü ülke olup burada yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi düşük olanlarda diyabet sıklığının arttığı ve D vitamin replasmanı ile artma eğiliminde olan tip 1 DM'nin insidansının azalabileceği öngörülmüştür.¹⁵

Otoimmun (Tip 1A): Tip 1 DM nin en sık rastlanan tipidir. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde sellüler kaynaklı otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Tip 1A diyabette başlangıçta β -hücresinin çeşitli komponentlerine karşı

otoantikörler bulunmaktadır. Hücrelerin immün yıkımının belirleyicileri adacak hücre antikörleri insülin otoantikörleri, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b, glutamik asit dekarboksilaz antikörleridir. Bu antikörler hastaların büyük bir kısmında tanı anında % 85-90 tespit edilirler ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar.^{7,9}

İdiopatik (Tip 1B): Tip 1 diyabetik hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye girer, çoğunluğu Afrika veya Asya orjinlidir. Bu diyabet formu kuvvetli kalıtsaldır, fakat otoimmüniteye ait kanıt yoktur ve HLA ile ilgili değildir. Hastalar epizodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler. İnsülin replasman tedavisi ihtiyacı değişkenlik gösterir.⁷

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

% 90 oranı ile dünyada en sık görülen diyabet tipidir.⁴ İnsülin salınımında yetersizlik ve/veya insülin direnci mevcuttur. Ancak bunların hangisinin primer bozukluk olduğu henüz belli değildir. Tip 2 diyabet patogenezi kompleks bir yapıdır. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Postprandial ve /veya açlıkta hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hastalar başlangıçta insülin bağımlı değildir ancak zamanla beta hücreleri insülin salgılayamaz hale gelir ve insülin bağımlı hale gelebilirler.⁷ Genç erişkinlerde görülme sıklığı giderek artmakla birlikte, Tip 2 diyabet genellikle ilerleyen yaşla ilişkilidir ve çoğu hasta 45 yaşından sonra tanı alır. HLA genleriyle ilişkisiz olarak Tip 2 diyabet yüksek oranda genetik geçiş gösterir.¹⁰ Çevresel faktörler özellikle obezite ve sedanter yaşam diyabet gelişiminde önemli risk faktörüdür. Tip 2 diyabette karakterize olan 2 metabolik defekt insülinin beta hücrelerinden düzensiz salınımı ve periferik dokuların insüline cevapsızlığıdır. Bugün için hangisinin öncelik taşıdığı ise hala tartışılan bir konudur. Herhangi bir hastada bu iki farklı durum aynı anda veya değişik zamanlarda bir arada bulunabilir. Klinik hiperglisemiye bağlı belirti ve bulgular, spesifik klinik komplikasyonlar (mikroanjyopati, nefropati, nöropati gibi) genel olarak toplumda görülen ateroskleroz, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıkların oluşum ve sıklığında artma gibi semptomlarla yada tamamen sessiz olarak başka bir hastalığın değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkabilir.

Patofizyoloji

Genetik faktörler: Tip 2 diyabetteki hiperglisemi ekspresyonu vücut ağırlığı ve egzersiz gibi çevresel faktörler ile modifiye edilen kompleks genetik etkileşimler sonucudur. Tek yumurta ikizlerinde rastlanma oranı % 60-80'dir. Hastalık riski genelde % 5-6 iken tip 2 DM olanların birinci derecede akrabalarında ve çift yumurta ikizlerinde risk % 20-40'tır.¹⁰

Gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) diyabetik hastaların % 5'idir.¹⁶ Diyabetin çeşitli formları beta hücre fonksiyonunda monogenetik defektlerle ilişkilidir. Genelde 25 yaşından önce başlar ve hiperglisemi ile karakterizedir.

Tip 2 diyabetin poligenik formlarında aday gen mutasyonları, insülin geninin kodlayan bölgesindeki peroksizom proliferatif aktive edici reseptör gamma (PPAR gamma)'daki, intestinal yağ asidi bağlayan protein 2 (FABP2), Calpain 10 en fazla çalışılan genlerdir. Bunlar ve diğer mutasyonlar Tip 2 diyabetin izole hasta grubu ile ilişkilidir.¹⁴

İnsülin sekresyonu: Tip 2 diyabette açlık insülin seviyeleri artmış ya da normal olmasına karşın, glukoz seviyesine göre, rölatif olarak düşüktür. Hastalık ilerledikçe ve hiperglisemi daha ciddi olduğunda bazal insülin seviyeleri azalır. İnsülin sekresyonundaki defekt açlık hiperglisemisinin ciddiyeti ile ilişkilidir ve karbonhidrat alımı sonrasında daha belirgindir. Eğer açlık glukoz düzeyi 80-120 mg/dl arasında ise insülin düzeylerinde artma tespit edilir. Pankreas hiperglisemiye önlemek için aşırı insülin salgılamaya başlar ama 140 mg/dl üstüne çıkarsa insülin sekresyonu azalmaya ve açlıktaki insülin düzeyleri düşmeye başlar. Çünkü pankreas yüksek hızda insülin salgılayamaz ve tükenme evresine geçer.¹⁴

İnsanda insülin salınımı bifaziktir. Erken evre ilk 10 dakika içinde olan insülin salınımıdır ve açlık kan şekeri 120 ve üstü olan diyabetiklerde glukozu erken insülin cevabı izlenmez. Buradaki bozukluk glukoz hemostazının sürdürülmesinde görevli hedef organlarda özellikle de karaciğerde hepatik glukoneogenezi arttırır. Zamanla da ikinci faz insülin salınımında gecikme ve azalma ortaya çıkar. Açık kan glukozu 120 mg/dl üzerine çıkmaz ve açlık kan şekeri kontrolü edilir ise ikinci fazdaki bu defekt düzeltilebilir. Bu da defektin glukoz toksisitesi sonucu olduğunu düşündürmektedir.¹⁴ Yani insülin salgısındaki azalma sadece beta hücre sayısındaki azalmaya değil buna eklenen hiperglisemiden de kaynaklanmaktadır. Azalan beta hücreleri hafif

hiperglisemide bile insülin sekresyonunda önemli yetersizliğe neden olmaktadır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalara göre glukoz ile stimüle insülin sekresyon kaybını pankreas beta hücrelerinde primer glukoz taşıyıcı protein olan Glukoz Taşıyıcısı (GLUT-2) ekspresyonunda düşme izler. GLUT-2'nin kaybı diyabette klinik geçişte glukoz ile stimüle edilen insülin sekresyon eksikliğini hızlandırır.¹⁷

İnsülin Direnci

Tip 2 diyabet insülin etkisinde azalma ile karakterizedir. Kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle suprese edilememesi ile şekliindedir. Periferik dokularda glukoz alımını arttıran insülin doz eğrisi sağa kayar (insülin sensitivitesindeki azalmayı gösterir) ve özellikle ciddi hiperglisemi durumunda maksimum cevap azalır. İnsulin direncinin hastalık gelişiminden 10-20 yıl önce başladığı gösterilmiştir.⁸ İskelet kası kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi açısından en önemli organdır. Glukoz kullanımının % 75-80'i burada gerçekleşir. İskelet kasında glukoz transportu GLUT 4 aracılıklı olarak gerçekleşmektedir. Bu hastalarda GLUT 4'ün glikoz tarafından uyarılma yeteneği azalmıştır.⁸ Yağ dokusunda ise insülinin anti lipolitik yapıcı etkisi vardır. Özellikle abdominal obezlerde ve tip 2 diyabetiklerde insülinin bu anti lipolitik etkisine karşı direnç gelişir ve yağ dokusunda esterleşmiş yağ asidi (NEFA) salınımı artar. Artan NEFA salınımının diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda artan NEFA değerleri ile lipotoksisite yoluyla insülin salınımı, periferik dokularda glukoz tutulumu, oksidasyonu bozarak, karaciğerde hepatik glukoz üretimini arttırır ve hiperglisemiye katkısı olur.¹⁴ Karaciğerde glukoz üretiminin diyabetik hastalarda 2-3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. İnsulin karaciğerde glukoz yapımını direkt ve indirekt yollarla etkiler. Direkt yolla glukoneogenezi inhibe eder. İndirekt yolla ise glukagon sentezini sistemik ve parakrin etki ile suprese eder. Glukagon azalması ile glukojenoliz ve glukoneogenezi azaltır. Lipolizi inhibe ederek de serbest yağ asitlerini azaltır. Böylelikle glukoz üretimi azalır. Bu yollarda insülin direnci nedeni ile bozukluk gelişmesi halinde de kan glukoz düzeylerinde artış gözlenir.¹⁴

Tip 2 Diyabetes Mellitus Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabetes mellitus üç dönem halinde seyreder. Birinci dönemde insülin direnci nedeniyle insülin yüksekliği olmasına rağmen kan glukoz düzeyi normal

sınırlardadır açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasındadır (Bozulmuş açlık glukozu: IFG). Hepatik insülin direnci, artmış hepatik glukoz çıkışı ve erken fazda insülin salınımında bozukluk vardır.

İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin hale gelir, geç faz insülin salınımında bozukluk vardır (Glukoz tolerans bozukluğu: IGF). Bu iki dönem prediyabet olarak değerlendirilir.

Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınımında azalma meydana gelir ve açlıkta bile hiperglisemi gelişerek diyabet ortaya çıkar (Aşık diyabet).

Tip 2 diyabette klinik dönemler bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGF), Tip 2 diyabetes mellitus olarak özetlenebilir.

Prediyabet döneminin kardiovasküler hastalıklar açısından orta derecede riskli olduğu görülmüştür.⁵ Bu dönemin tanıdan önce yaklaşık 2-12 yıl önce oluştuğu ileri sürülmektedir.

2.1.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik döneminde başlayan ya da ilk olarak gebelik döneminde tespit edilen glukoz intoleransıdır. ADA'nın 2015 yılı 'Diyabette Tıbbi Bakım Standartları' raporunda tek aşamalı yada iki aşamalı yaklaşımdan herhangi birinin kullanılabileceği bildirilmiştir.

İki aşamalı tanı yaklaşımında tarama testi olarak 50 gr glukoz tarama testi gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılır.⁷ Bu testte 1. Saatte 140 mg/dl ve üstü kuşku olarak kabul edilir ve 75 gr 2 saat veya 100 gr OGTT testi yapılması gerekir ve en az iki değer normal sınırın üstünde olması gestasyonel diyabet tanısını koydurur. 50 gr glukoz tarama testinde 1. saat 180 mg/dl üstü ise gestasyonel diyabet (GDM) olarak kabul edilir ve tedavi edilmesi önerilmektedir.⁵

Tablo 3. ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri⁵

İki aşamalı test		APG	1. saat PG	2. saat PG	3. saat PG
İlk aşama	50 gr glukozlu test	-	140 mg/dl ve üstü	-	-
İkinci aşama	100 gr OGTT (en az iki patolojik değer tanı koydurucu)	95 mg/dl ve üstü	180 mg/dl ve üstü	155 mg/dl ve üstü	140 mg/dl ve üstü
Tek aşamalı yaklaşım		APG	1. saat PG	2. saat PG	3. saat PG
75 gr glukozlu OGTT (en az bir patolojik değer tanı koydurur)		92 mg/dl ve üstü	180 mg/dl ve üstü	153 mg/dl ve üstü	-

2.2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2.2.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Mortaliteye neden olabilen acil durumlardır.

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz: Mutlak veya göreceli insülin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi aşırı lipoliz sonucunda ketozis, sistemik asidoz yoğun sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve elektrolit kaybıyla ortaya çıkan tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksek bir tablodur. Birçok nedeni vardır. En sık neden enfeksiyondur. 3 önemli komponenti vardır 1-mutlak insülin eksikliği 2-insülin karşıtı etki gösteren hormonların (glukagon, katekolamin, glukokortikoid, büyüme hormonu) artışı 3- dehidratasyondur.⁵

Semptom ve bulgular: En önemli bulgular hiperventilasyon, nefeste aseton kokusu ve dehidratasyondur. Asidoz ile birlikte nefes darlığı belirir, solunum hızlanır ve derinleşir. Buna Kussmaul solunumu denir ve pH 7,2'nin altına indiğinde görülür. pH 7'nin altına indiğinde ise derin asidoz solunumu baskılar yüzeyselleşir ve irregüler hale gelir. Hastalarda sıvı kaybına bağlı hipovolemi oluşmuştur. Bu tansiyonun düşmesine ve taşikardiye neden olur. Deri ve dil kurudur. Turgor ve tonus azalmıştır. İleri evrelerde şok bulguları ile görülebilir. Göz basıncı düşmüştür. Bilinç normalden derin komaya kadar değişebilir. Öyküsünde şiddetlenen poliüri, polidipsi, halsizlik, bulantı, kusma ve karın ağrısı vardır. Enfeksiyona rağmen vazodilatasyon nedeni ile pek çok vakada ateş görülmez bazı kötü prognozlu vakalarda hipotermi bile görülebilir.

Laboratuvar bulguları: Plazma glukozu genelde 300-650 mg/dl arasındadır. Dehidratasyonun derecesine bağlı olarak 1000 mg/dl ve üzerine çıkabilir. Gebelerde 250 mg/dl üzerinde görülebilir. Ketonemi 3 mmol/l ve üzerindedir. Kan pH'sı 7,3 ve altındadır. Serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/l ve altındadır. Serum osmolaritesi 320 mOsm/l altındadır. Anyon açığı genelde 12 ve üzerindedir. Dehidratasyona ve asidoza bağlı olarak hafif veya orta derecede lökositoz gözlenebilir. Eşlik eden enfeksiyon lökositozu attırabilir.

Tedavi: Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi ile mümkündür.

Hiperosmolar non-Ketotik Koma: İleri derecede hiperglisemi hiperosmolarite, dehidratasyon ve mental değişikliklerle birlikte ketonürisi olsa bile minimal düzeyde olan, genellikle tip 2DM'li yaşlı hastalarda görülen diyabetin akut metabolik komplikasyonudur. Daha hafif insülin eksikliğinde ortaya çıkar. Hastadaki insülin düzeyi lipoliz ve ketogenezi önleyebilmekte fakat glukoz kullanımı ve glukoneogenez oluşumu için yeterli olamamaktadır. DKA'a göre daha mortal bir tablodur. Mortalite oranı% 12-42'dir.^{5,7}

Predispozan faktörler olarak enfeksiyonlar, myokard infarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, gastrointestinal sorunlar, böbrek yetersizliği, hipertiroidi gibi endokrin hastalıklar, karbonhidrat toleransını bozan ilaç kullanımı, bakımsızlık yada uygulama hataları nedeni ile tedavinin yetersiz kalması, yeni tanı Tip 2 DM olarak sayılabilir.

Semtom ve bulgular: Klinik tablo günler, haftalar içinde ortaya çıkar. Hastalar poliüri, polidipsi ve halsizlik ve kilo kaybından şikayet ederler. Uyku halinden koma ya kadar uzanan bir bilinç durumu bulunabilir. Yaşlanma ve demans durumuyla insanlarda susuzluk hissi azalır. Bu nedenle yaşlı kişilerde daha az susuzluk hissi vardır ve daha az su içerler. Hastalarda sıvı kaybı belirgindir. Mukozalar ve dilde kuruma, deri turgorunun azalması, göz kürelerinin yumuşaması, taşikardi, hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyon özellikle ayağa kalkınca daha da artar. Çok ağır vakalarda şok gelişebilir. Hiperosmolaritenin derecesi ile bilinç kaybı arasında sıkı bir ilişki vardır. Hemiparezi ve reversibl hemipleji görülebilir. Bunlar metabolik nedenlere bağlı ise düzelirler. Diyabeti olsun ya da olmasın akut bilinç bulanıklığı, bilinç durumunda akut yada subakut kötüleşme olan ve dehidratasyon görülen her hastada hiperosmolar koma düşünülmelidir.

Laboratuvar bulguları: Kan şekeri 600 mg/dl üzerinde, serum osmolaritesi 320 mOsm/kg, kan pH 7,35 üstü, HCO₃ 15 mEq/l, ketosiz çok hafiftir.

Tedavi: Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi ile mümkündür.

Hipoglisemi:⁵ Özellikle insülinle tedavi edilen hastalarda sıkı kan şekeri regülasyonu sağlanmasının önündeki en büyük engeldir. Çoğu yayın glukoz düzeyinin 50 mg/dl altında olmasını hipoglisemi olarak kabul etmiştir. Ancak pek çok hasta bu değerler gelmeden semptomları hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Amerikan

endokrin cemiyeti'nin 2009 rehberinde hipoglisemi sınırı 70 mg/dl altı olarak belirlenmiştir.⁵

2.2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Hipergliseminin süresine ve derecesine bağlı olarak diyabetin damar dışı ve damarlarda dolayısıyla tüm vücutta oluşturduğu komplikasyonlar diyabetin kronik komplikasyonları olarak anılmaktadır, mortalite ve morbiditede artışa neden olurlar.⁶ Damarsal komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki gruba ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nöropati, nefropati, makrovasküler komplikasyonlar; koroner damarlar, beyin damarları, özellikle alt ekstremitayı etkileyen periferik damar hastalığı ve diyabetik olmayan hastalarda da görülen damar hastalıklarının daha hızlı bir şekilde ilerlemesidir. Hiperglisemi, insülin direnci ile beraber dislipidemi bu vasküler komplikasyonların gelişiminde önemli yer tutar.

Diyabetik retinopati: Diyabetik retinopati, retinal damarlarda non perfüze alanlar, artmış vasküler permeabilite ve retinal damarlarda patolojik proliferasyona neden olabilen ilerleyici patolojik değişiklikleri ifade eder. Günümüzde gelişmiş toplumlarda körlüğün başta gelen nedenidir. Diyabetiklerde görme kaybı gelişme riski non-diyabetiklerden 25 kat fazladır. Kan şekeri kötü kontrolü, hipertansiyon ve hiperlipidemi retinopati riskini artırır. Kötü kontrollü Tip 1 diyabette retinopati riski 5 yılda % 25 iken 15 yılda % 95'tir.^{18,19} Yine tip 1 DM de 20 yılda % 100 ve tip 2 DM'de % 60-80 oranında görülür.⁷ Retinopati ile ilişkili en erken patolojik değişiklik, hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (hafif NPDR) olarak adlandırılır. Hemorajiler, mikroanevrizmalar, atılmış pamuk manzarası ve artmış vasküler permeabilite vardır. Orta ve ağır olanda ise artmış intraretinal mikrovasküler anormallikler artmış ileri retina hipoksisini gösteren venöz anormallikler, atılmış pamuk manzarası, sert exudalar kanamalar ve damarlarda tıkanma ile karakterizedir. 5 yılda orta ve ciddi nonproliferatif retinopatinin yüksek riskli proliferatif retinopatiye dönme riski % 30-60 civarındadır.¹⁸ Proliferatif retinopati ise retinanın vazoproliferasyonu, yeni damar oluşumları, retinal hemoraji, vitreusda kanama ve fibröz dokuda proliferasyonla karakterizedir. Görme kaybı genelde temizlenemeyen vitreus kanamalarına, retinal ayrılmalara ve maküla ödemiye bağlı olarak meydana gelmektedir. Maküla ödemi retinopati evrelerinin

herhangi birisinde ortaya çıkabilir. Klinik de fundoskopi ile yoğun maküler exuda ile desteklenir.¹⁸ Gerekğinde laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve antivasküler endotelyal büyüme faktörü ile farmakolojik tedavi uygulanır.

Tablo 4. Diyabetes mellitusta retinopati değerlendirilmesi⁵

Rutin izlemde göz dibi muayenesi Tip 1 DM de tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir defa; Tip 2 DM de tanı anında daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır.	Makülopati bulguları (fovea merkezinde bir disk çapı mesafede exuda veya retinal kalınlaşma varsa, makula içinde halka şeklinde yada grup exudalar varsa, fovea merkezinden bir disk çapı mesafede anevrizma veya kanama nedeni ile en iyi görme keskinliği 6/12 veya daha düşük ise) pre-proliferatif retinopati bulguları varsa (venöz boncuklanma, venöz halka veya reduplikasyon-intraretinal mikrovasküler anormallikler. Çok sayıda derin yuvarlak leke şeklinde kanamalar), görme keskinliğinde açıklanamayan düşme varsa oftalmologa sevk edilmesi gerekir.	Ani görme kaybı, rubeosis iridis, pre-retinal ve vitre kanaması, retina dekolmanı, yeni damar oluşumları halinde acil müdahale gerekir.
--	---	---

Diyabetik nefropati: Diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biride diyabetik nefropatidir. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin % 30 ile en sık nedenidir. Yine diyabetik hastaların da % 20-30'unda diyabetik nefropatinin çeşitli evrelerde olduğu gözlenmiştir. Diyabetle ilgili mortalite ve morbiditenin ana nedenidir.⁷ Türk nefroloji derneği ulusal kayıt sistemine göre 1991 de hemodialize giren hastaların % 4,7'si diyabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 2009'da % 35'e çıkmıştır.²⁰ Yeni tanı konulan tip 2 diyabetiklerde % 30-40 GFR de artış bulunmuştur. Tip 1 DM'de tanı anında % 5'inden azında diyabetik nefropati varken bu oran tip 2 DM'de % 5-20 olduğu görülmektedir.⁸ Diyabetik nefropati gelişiminde birçok faktör yer almaktadır. Bunlar diyabetin başlangıç yaşı, hastalığın süresi, sigara kullanımı, eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, bazı etnik gruplar, metabolik kontrol, proteinüri ve protein alımı olarak sıralanabilir. Patogenezinde hiperglisemi tek başına yeterli değildir. Genetik olarak bazı faktörler hiperglisemiye renal cevabı, glukoz transport sistem fonksiyonlarını, serbest oksijen radikal oluşumunu, poliyol yolağı ve protein kinaz aktivasyonunu glikozillenmiş ileri son ürün oluşumunu veya heksozamin yolaklarını etkileyerek böbrek hasarına neden olmaktadır. Glomerül kapiller plazma akım hızı artışı ve hipertansiyona bağlı hidrostatik basınç artışı ile glomerüler filtrasyon artar. Afferent arterioldeki basıncın efferent arterioldekinden daha fazla artmasına bağlı olarak glomerül içi basınç artar bu da sistemik hipertansiyonun glomerüle yansımaları kolaylaştırır. Atrial natriüretik

faktör, NO, vazodilatör prostoglandinler, anjiotensin 2, endotelin gibi faktörler de afferent ve efferent arteriolü etkileyerek glomerüler kapiller hipertansiyona yol açar ve diyabetik hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Artan kan akımı glomerül gen ekspresyonunu değiştirir, glomerul kapillerlerinin genişlemesine yol açar ve glomerüler hipertansiyona cevap olarak mezengial matriks artar, glomeruler bazal membran kalınlaşır.^{5,7,10}

Tablo 5. Üriner albümin atılımının derecelendirilmesi

	24 Saatlik Örnek	Kısa Süreli Örnek	Spot Örnek
Normal	<30 mg/24 st	<20 mg/dk	<30 mg/g
Mikroalbuminüri	30-300 mg/24 st	20-200 mg/dk	30-300mg/g
Klinik albuminüri	>300 mg/24 st	>200 mg/dk	>300 mg/g

Klinik olarak 5 evrede izlenir:^{5,7,9}

1. Evre Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) 90 ml/dk /1,73 m² m² ve/veya üstündedir. Belirli bir histolojik değişiklik yoktur. Normal yada artmış GFR vardır.

2. Evre GFR 60-89 ml/dk/1,73 m² erken glomerüler lezyonlar görülür. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezengial matriksde genişleme vardır. Diyabet başlangıcından 18-36 ay sonrasında bu yapısal değişiklikler başlar. Mikroalbuminüri gözlenir. Albumin atılım hızı 25 mg/günün altındadır. Bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme kapiller alanda daralmaya ve glomerül kapiller filtrasyon aralığının daralmasına neden olur. Mezengial genişleme ile nefropatinin kliniği arasında doğrusal bir ilişki vardır. Sıkı glisemik kontrol ile nefropatinin ilerlemesi durdurulabilir.

3. Evre GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² mikroalbuminürik devre olarak da bilinir. Kardiovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve diyabetik nefropati riski 10-20 kat artmıştır. Kalıcı ve artan mikroalbuminüri ile karakterizedir. Mikroalbuminüri dakikada 20-200 ug veya 24 saatte 30-300 mg albumin atılışı ile karakterizedir. Mikroalbuminüri miktarı egzersiz, kalp yetmezliği, kötü glisemik kontrol, ateş ve hipertansiyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. Eğer hastada saptanırsa 3 ay içinde 2-3 kez daha tekrarlanmalıdır. Kan basıncı ve kan şekeri sıkı kontrolü ile ilerlemesi durdurulabilir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) mikroalbuminürik hastada renal yetmezliği önler. Mikroalbuminüri ölçümü için sabah ilk idrardan albumin /creatinin oranı (30/300 mg/g) 24 saatlik idrarda albumin sonuçları ile benzer sonuçlar gösterir. Tip 1 DM'de

mikroalbuminüri 5-10 yıl içinde % 30-40 oranında görülür. Bu nedenle taramaya 3 yıl sonrasında veya puberte sonrasında başlanır. Tip 2 DM'de ise tanı anında bakılmalı ve yıllık olarak tekrar edilmelidir.

4. Evre GFR % 15-29 ml/dk/1.73 m²'dir. Tip 1 DM'de tanıdan 15-20 yıl sonra tip 2 DM de 5 yıl sonrasında görülür. Proteinüri miktarı 24 saatte 300 mg'dan fazladır. Artmış mortalitenin bir göstergesidir ve glomerüllerdeki deliklerin boyutlarında artmaya bağlıdır. Hipertansiyon ile kötüleşir. Kan basıncı sıkı kontrolü ve diyetteki protein oranının 0,6-0,8 g/kg gün olarak kısıtlanması gerekir. Bu dönemde kan şekeri regülasyonu ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş engellenemez. Makroalbuminüri görülmesinden 5 yıl sonra % 50 hastanın GFR'sinde % 50 azalma gözlenir ve bu hastaların% 50'si de 3-5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.

5. Evre GFR 15 ml/dk/1,73 m² altında veya dializ uygulanıyorsa son dönem böbrek yetmezliği vardır.

İdrarı olan hastalarda 3- 6 ayda bir sabah ilk idrar da albumin/kreatinin ölçülmesi ve eGFR hesaplanması için serum kreatinin seviyesinin ölçülmesi gerekir.

Diyabetik nöropati: Diyabetik hastaların % 50'sinde mevcuttur.¹⁷ Gelişmiş ülkelerdeki en sık periferik nöropati tipidir ve iyileşmeyen yaralar nedeni ile en sık ekstremitte amputasyonu nedenidir. Proksimal, distal sinirleri ya da otonom sinir sistemini etkileyebilir. Kötü glisemik kontrolün süresi ile doğrudan ilişkilidir. Akut kendini sınırlayan nöropatiler vasküler kaynaklı iken kronik ve yavaş seyirli olan genelde metabolik faktörler bağlıdır.¹⁷

Distal simetrik polinöropati: Diyabette en sık görülen nörolojik sendromdur. Genelde bulgular ayakta başlar ve daha yukarı kısımlara doğru ilerler. Duyu sinirleri daha çok etkilenir, hem ağrı ve ısıyı taşıyan myelinli olmayan c fibrillerini ve daha büyük olan dokunma, vibrasyon, propriosepsiyon taşıyan sinir liflerinin etkiler. Erken dönemde asemptomatik iken semptomatik olduğunda eldiven çorap tarzında distal ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma gözlenir. Genellikle geceleri kötüleşen ağrı ile karşımıza çıkabilir. İleri evrelerde ise el ve ayakta kas kaybı, duyu ataksisi ve nöropatik artropati görülebilir. İlerlemiş distal polinöropati metabolik durum düzelse bile geri dönüşümsüzdür. Ayaklardaki en erken değişim nasır görülmesidir, bu bölgelerde ağrı duyusu da olmadığı için ülserler oluşur ve bakterilerin bu ülserlerden girişi ile de osteomyelite neden olabilir.¹⁷

Akut duyu nöropatisi simetrik polinöropatinin hızlı başlangıçlı halidir ve kroniğe göre prognozu daha iyidir. Metabolik kontrolün kötüleştiğinde yada insülin tedavisine yeni başlandığında görülür.

Fokal diyabetik nöropatiler: Ani olarak başlar birkaç gün ya da ay içinde kendiliğinden geriler. Genelde 50 yaşından sonraki tip 2 DM hastalarında görülür. Kranial ve periferik sinirler etkilenebilse de en sık etkilenen yerler okülomotor, median, radial ve lateral popliteal sinirlerdir. Genelde kendini sınırladığı için tedavisinde fizik tedavi önerilir. Ortalama süresi 6-8 haftadır.

Proksimal motor nöropati: Polinöropati olarak da sınıflandırılır. Tip 2 DM’de ve erkeklerde daha sık olarak görülür. Uyluk ve kalçada ağrı ile başlar ve proksimal pelvik kaslarda güç kaybı ile devam eder iyi prognozludur ve genelde 12-24 hafta arasında geriler.¹⁷

Otonom nöropati: Tipik olarak diyabetin kronik komplikasyonlarına ek olarak lokal kan akımındaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkar. Sempatik veya parasempatik sistemin etkilenmesine bağlı semptomlarla karşımıza çıkar. Belirtiler genel olarak gastrointestinal sistem, kardiovasküler ve genitoüriner sistemde ortaya çıkar. Hipogliseminin farkına varamama durumu görülebilir bu durumda hipoglisemi durumunda artması gereken glukagon ve epinefrin yanıtında körelme görülür.¹⁷

Kardiak sistem üzerinde parasempatik liflerdeki disfonksiyona bağlı olarak taşikardi ile ilk olarak karşımıza çıkar, sonra zamanla fizyolojik uyaranlara cevapta bozulma ve kalp hızındaki değişkenlikte azalma, uzamış QT ve sessiz miyokard infarktüsü ile karşımıza çıkar. Otonomik sistemin etkilenmesi ile artmış miyokard infarktüsü konjestif kalp yetmezliği ve ani kardiak ölüm riskinde artış olur.

Bozulan sempatik vazokonstiktör yanıt ve bozulan kardiak refleksler nedeni ile postural hipotansiyona bağlı senkoplar sık görülür.

Gastrointestinal sistemde kabızlık çok sık karşımıza çıkar. Diyare, sempatik inhibisyona bağlı hipermotilite, bağırsak bakteri aşırı çoğalmasına bağlı hipomotilite, pankreas yetmezliği ve safra tuzu irritasyonuna bağlı olabilir. Mide boşalmasında gecikme, motilite azalmasına bağlı bulantı, kusma yutma güçlüğü çabuk doyma görülebilir. Alınan gıdaların abzorbsiyonunda gecikme nedeni ile kan şekeri regülasyonu bozulur, kolesistit ve safra çamuruna sık rastlanır.¹⁷

Genitoüriner sistemde bozulan parasempatik innervasyona bağlı olarak idrar inkontinansı, yetersiz mesane boşalması, erektil disfonksiyon, kadınlarda ağırlı cinsel ilişkiye ve cinsel isteksizliğe yol açabilir.

Sudomotor disfonksiyona bağlı anormal terleme görülür. Vücudun üst kısmında gıda alımını takiben terlemede artma görülür. Vücudun alt kısmında ise terlemede azalma görülür. Kuruyan ciltte deri çatlaklar artar ve bu da ülser oluşumunu kolaylaştırır. Sıcaktan kaçınma ve topikal nemlendiriciler tedavide kullanılır.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları: Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler. Diyabet ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Nondiyabetiklerde de gözlenen kardiovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler ama bu değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Diyabetik hastalar % 70-80 makrovasküler bir hastalığa bağlı olarak ölür. Daha önce bir defa kardiovasküler hastalık geçirmiş olan diyabetik bir hastanın tekrar kardiovasküler bir hastalık geçirme riski % 45 oranında artar. Sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler hastalıklar üzerine gösterdiği etki makrovasküler hastalıklar üzerinde gözlenmez.⁷ Diyabetik hastalarda görülen dislipidemi ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve tip 2 DM'li hastalarda sıklıkla bulunan hiperglisemi ve obezite ile sıklığı artmaktadır. Kardiovasküler hastalık riskini azaltmada kesinliği ispatlanmış tedaviler, yaşam tarzı değişimi, obezitenin tedavisi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi eşlik eden risk faktörlerini düzeltmeye yönelik olmalıdır.¹⁴

Kardiovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, hemorajik serebrovasküler, periferik damar hastalıkları diyabetin makrovasküler komplikasyonu olarak sayılabilir.

Koroner arter hastalığı: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), kriterlerine göre diyabet kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir.² Diyabet, etnik kökenden bağımsız olarak, erkekler ve kadınlarda riski iki katın üzerinde artırmaktadır.²¹ Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı genelde metabolik sendromun bir komponenti olarak veya olmadan eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi faktörlere kardiovasküler risk faktörlerinin de katkısıyla diyabetteki ateroskleroza ve artmış kardiovasküler risk artışına katkıda olduğu bilinmektedir.²²

İnsülin direnci, endotel disfonksiyonu, enflamasyon varlığı, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin artışı ve genetik faktörler ateroskleroz gelişiminde sorumlu tutulan mekanizmalardır. Miyokard infarktüsüne bağlı ölümler diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha fazladır. Bu risk artışı hem erken hemde geç postinfarktüs evresinde gözlenmektedir. Bunun nedenleri; ilerlemiş koroner hastalığı, kardiomyopati, sol ventrikül fonksiyonun bozulması nedeniyle yeniden şekillenmeye adaptasyonun bozuk olması, miyokard metabolizmasının bozulması, fibrozis bozukluğuna bağlı erken reinfarktüsün sık olması, otonom nöropatiye bağlı sempatovagal dengesizlik ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riskini arttırmaktadır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında HbA1C’de her % 1’lik artışın kalp yetmezliğinde % 12’lik artışa yol açtığı gösterilmiştir.²² Ancak tip 2 DM’de 2007 ve 2008’de yapılan Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) ve Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) gibi çalışmalarda tip 2 DM’de sıkı glisemik kontrolün makrovasküler riski azaltmadığı aksine mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle ileri yaşlı, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda sıkı glisemik kontrol hedeflenmemektedir.⁵ Diyabetik hastalarda non diyabetiklere göre kalp yetmezliği gelişme riskinin post infarktüs döneminde fibrozis alanından bağımsız olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁷ Hiperglisemi ve insülin rezistansının hücresel düzeyde miyokard metabolizmasına olumsuz etkileri bulunmaktadır. ACEI kullanımı infarkt alanını küçültmekte, ventrikül yeniden şekillenmesini azaltmakta ve böylece mortaliteyi azaltmaktadır. Ayrıca endotel fonksiyonunu düzeltmekte, fibrinolizi düzenlemekte ve insülin direncini azaltmaktadır.⁷ Kontrendikasyonu olmayan hastalarda aspirin tedavisi ve antitrombolitik tedavi için klopidoğrel tedavisi önerilmektedir. Beta blokörlerden özellikle kardioselektif olanlar periferik kan akımını artırır ve böylece doku tarafından glukoz kullanımına olanak sağlayarak metabolik parametrelerin de düzelmesine katkıda bulunmaktadır.

Periferik arter hastalıkları: Periferik arter hastalıkları oluşumu diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre çok daha erken yaşlarda başlamakta ve çok daha hızlı seyretmektedir. Nöropati, mikro ve makrovasküler hastalıklara bağlı olarak ekstremitelerde ülser gelişimine daha sık rastlanmaktadır ve yine bu sebeplerle oluşan

ülserler daha geç ve daha zor iyileşmektedir. Hiperlipidemi hipertansiyon ve sigara içimi periferik arter hastalığı oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir. Klinikte karşımıza intermitant kladukasyo ile çıkar. Beslenmesi bozulan bacakta cilt incelir, kıllar dökülür, cilt parlar, soluk görülür ve bacak üst kısmındaki dokunun atrofiye gittiği görülür. Tanı da doppler USG ile veya transkutaneous oksijen basınç ölçümleri ile konulabilir ancak hem tıkanıklığın yerini hem de derecesini göstermede en iyi yöntem anjiyografidir. Tedavisinde stent yada greft uygulaması tercih edilir.

Serebrovasküler hastalık: Tip 2 DM’de aterosklerozla beraber yaş faktörü inme riskinin 2-6 kat daha fazla olmasına sebep olur. Diyabetik hastalarda hiperkoagulabiteye eğilim olduğu için genellikle trombotik karakterde serebral olaylar görülür.

Diyabetik ayak: Diyabetik nöropati, dolaşım bozukluğu, ayak travmaları ve üzerine eklenen enfeksiyonlar sonrasında nekroz ile extremite kaybına kadar ilerleyebilen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Nontravmatik ayak amputasyonlarının % 40-60’ini oluşturur ve her diyabetik hastada yaşamı boyunca % 12-15 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski ile karşı karşıyadır.⁵ Türkiye’de bildirilen oranlara bakıldığında Gürlek ve ark. yaptığı çalışmada amputasyon oranını % 36,7 olarak bildirmişlerdir.²³

Diyabetik nöropatiye bağlı ayakta terleme bozukluğu cilde kuruma, çatlaklarla sonuçlanır bu çatlaklar enfeksiyöz ajanların girmesi kolaylaştırır bu nedenle hastaların her muayenesinde ayak incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya nöro-iskemik olarak sınıflandırılabilir. Nöropatik ülserler en sık görülen tipidir. Ağrı ve basınç hissi olmayan ısı ve derin duyu kaybı olan ayaklarda travma sonrasında gelişir. Perfüzyonu kötü olan ve travmaya maruz kalan noktalarda iskemik ülserler gelişir. Hiperglisemi, lökosit migrasyonunu, adhezyonu, fagositozu ve opsonizasyonu bozduğu için diyabetik ayak öyküsü olan hastalarda sıkı glisemik kontrol oldukça önemlidir.^{5,17}

Diyabetik ayak sınıflamasında günümüzde en çok kullanılan sınıflamalardan biri de Wagner tarafından yapılan Wagner-Megitt sınıflamasıdır.

Tablo 6. Diyabetik ayak ülserinde Wagner sınıflaması⁵

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokuya yayılım olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Apse ve /veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya matatarsı tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni

Diyabetik ayak ülserlerinin multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekir. Hastalar endokrinolog, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, fizik tedavi, diyetisyen ve diyabetik ayak hemşiresinin olduğu bir ortamda tedavi edilmelidir. Ülser oluşan ayak mutlak istirahate alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi, yara bakımı ve sıkı glisemik kontrol tedavinin esasını oluşturmaktadır. Hasta ilk görüldüğünde yara temizlenmeli, nekrotik veya gangrenli materyalin debritlemesi yapılmalıdır. Yabancı cisim açısından ve yaranın kemikle olan ilişkisi açısından değerlendirilmelidir. Derin dokudan yara kültürü alınmalıdır. Yüzeysel sürüntü kültürleri kolonizasyonu yansıttığı için önerilmez. Apseler varsa drene edilmelidir. Başlangıçta aerob ve anerob spektrumlu antibiyotik verilmeli daha sonra yanıtı göre ve kültür sonuçlarına göre antibiyotik düzenlemesi yapılmalıdır. Osteomyelit varsa 4-6 hafta tedavi gerekirken, osteomyelit yok ise 2 haftalık tedavi yeterli olmaktadır. Alt ekstremitelerde ülseri olan hastalar aterosklerotik damar hastalıklarına yönelik olan tedavilerden fayda görür. Diyabetik ayaklarda nüks ilk 12 ayda % 28 iken 40 ay sonunda % 100'e kadar çıkabilir. Diyabetik ayak riski yüksek olan yada ülser öyküsü olanlar 1-2 haftada bir izlenmeli, düzenli ayak bakımı, hijyen eğitimi anlatılmalıdır.^{5,17}

2.3. Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Diyabetes mellitus dünya üzerinde milyonları ilgilendiren kronik bir hastalıktır. Tedavisinde tam bir iyileşmeden söz edilemez, ancak tedavinin amacı hastalığa bağlı komplikasyonları en aza indirmek ve kişinin hayat standartlarının korunması olmalıdır. Diyabetin tedavisi ilk önce yaşam tarzı değişiklikleri ve diyeti gerektirirken beraberinde insülin ve /veya oral glukoz düşürücü tedaviyi gerektirebilir. TİP 1 DM'de mutlak insülin eksikliği söz konusu olduğu için eksik olan insülinin mutlaka yerine konması gerekir, tip 2 DM'de yaşam tarzı değişikliği tedavinin temelini oluşturur ve gerektiğinde farmakolojik tedavi desteği sağlanır.

Diyabetes mellitusun tedavisi:

i. Hasta eğitimi

ii. Non farmakolojik tedavi: Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz

iii. Farmakolojik tedavi:

- Oral antidiyabetikler:

İnsülin salgılatıcılar; sulfonilüreler, sulfonilüre dışı insülin salgılatıcılar; (meglitinidler)

İnsülin duyarlaştırıcılar; biguanidler, thiazolidinedionlar

Alfa glukozidaz inhibitörleri

İnsulinomimetik ilaçlar; İncretin mimetik ((Glucagon Benzeri Peptit 1 Analogu (GLP-1A), Dipeptidilpeptidaz IV inhibitörü (DPP IV inhibitörleri)),

Amilin mimetik (subkutan olarak) ajanlar

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri

- İnsulin

iv. Diğerleri: Pankreas ve adacık hücre transplantasyonu

Hasta eğitimi: Eğitim ile diyabetli bireye hastalığının ne olduğu, hangi belirti ve bulgularla seyredeceği; ideal tedavinin dayandığı esaslar ve uygulanması anlatılmalı; yetersiz tedavide gelişebilecek sorunlar ve önlenmesi ile ilişkili bilgilerle birlikte hastalıkla başedebilmenin yolları öğretilmelidir.

Diyabetli hasta öncelikle beslenme, egzersiz ve ilaç tedavisi üçgeni arasındaki dengeyi iyi kurabilmelidir. Sağlık ekibiyle diyalogunu sürdürmeli, hangi şartlarda hastaneye başvurması gerektiğini bilmelidir.

Eğitimde esas olan evde kendi kendine glukoz ölçümünü yapabilmeyi sağlamaktır. Konuyla ilişkili Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED)'nin önerileri aşağıda sıralanmıştır:⁵

- İnsulin kullanan diyabetli bireylerde evde glukoz takibi diyabet tedavisinin esas bileşenlerinden biridir.

- Uluslararası otoriteler tarafından onaylanmış ve kan şekerine düzeylerine göre kalibre edilmiş glukoz ölçüm cihazları kullanılmalı, cihazın doğru ölçüm yaptığından emin olmak için en azından yılda bir kez ve ayrıca kuşkulu durumlarda açlık venöz plazma ile eş zamanlı ölçüm yapılmalıdır.

- Tip 1 diyabetliler, gebe (GDM veya pregestasyonel) diyabetliler ve bazal-bolus insülin tedavisi kullanan tip 2 diyabetli hastalarda günde 3-4 kez öğün öncesi gerektiğinde öğün sonrasında, ayrıca haftada bir gün gece yatarken ve ayda bir gün sabaha karşı saat 02-04 arasında ölçüm yapılmalıdır
- Yalnızca bazal insülin ile birlikte oral antidiyabetikler (OAD) kullanan tip 2 diyabetli hastalarda en azından günde 1 kez ve değişik zamanlarda ölçüm yapılmalıdır.
- OAD ile izlenen tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrol düzeyi, tedavi şekli ve kişisel özelliklere göre haftada 3-4 kez kan şekeri takibi önerilmektedir.
- Gebelerde açlık ve 1. saat tokluk kan şekeri ölçümleri tercih edilmelidir.
- Tedavi değişikliği yapılan dönemlerde, akut hastalık ve özel durumlarda, ve ayrıca insülin pompası kullananlarda daha sık aralıklar ile kan şekeri takibi yapılmalıdır.
- Sürekli cilt altı glukoz izlem sensörü (CGM: continuous glucose monitoring system) sistemleri, insülin pompası kullanan genç ve teknolojiye yatkın kişilerde SMBG'ye ilave yarar sağlayabilir.

Nonfarmakolojik tedavi:

Egzersiz: Tüm diyabetli hastalara, her hastanın özelliklerine uygun, komplikasyonlarına adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite önerilir. Egzersiz glukoz parametrelerinde düzelmenin yanı sıra lipid parametrelerinde düzelmeye ve kan basıncının kontrolüne de yardımcı olur. Egzersiz programına başlamadan önce tüm hastalar olası yan etkilere karşı yakın değerlendirmeye alınmalıdır.

Egzersiz öncesinde hastanın yaşına bakılmaksızın; kronik komplikasyonların varlığı araştırılır, glisemik kontrol düzeyi ve A1C gözden geçirilir, kardiyak değerlendirme yapılır. Efor testi 35 yaşından büyük olanlara, yaşı 25'ten büyük olup diyabet süresi > 10 yıl olan Tip 2 veya > 15 yıl olan Tip 1 diyabetlilere, koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan diyabetlilere, periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi bulunanlara yapılmalıdır. Nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayenesi, ayak muayenesi, fundus incelemesi yapıldıktan sonra kişiye özel ve uygun egzersiz belirlenir. Plazma glukozu 100 mg/dl altında ise egzersiz öncesinde 15 gr karbonhidrat alınması, insülin dozunun azaltılması önerilir. Glukoz 250 mg/dl üstünde ve idrar da keton pozitifliği varsa ise egzersiz yapılmaması önerilmektedir.⁵

Egzersiz kalori alımının azalması ile kilo kaybı sağlar haftada 3gün süre en az 30 dakika ile egzersiz abdominal ve visseral yağlarda azalma sağlar buda insülin direncinin kırılmasına yardımcı olur ayrıca glukozun yakalanmasını, nonoksidatif glukoz kullanımını ve lipid dengesini etkileyerek insülin duyarlılığını artırır.¹⁷

Egzersiz süresince hastanın kalp hızı maksimal kalp hızının % 55'i kadar artmalıdır "Maksimum kalp hızı = 220-yaş" formülü ile hesaplanabilir. Kardiyak açıdan sağlıklı kişilerde maksimum kalp sayısının % 70'ini aşmayacak bir hız ile egzersiz yapması önerilir.^{7,17}

Tıbbi beslenme tedavisi: Tıbbi beslenme tedavisinde amaç, glukoz düzeylerinin normale yakın düzeyde tutulmasını sağlamak, kardiyovasküler risk profilini azaltacak lipid profilini sağlamak ve kan basıncını normal veya normale yakın seviyede tutmaktır. Tıbbi beslenme tedavisi kişiye özel düzenlenmeli; planlamada hastanın beslenme alışkanlığı, boy, ağırlık, sosyoekonomik durumu bilinmelidir. Enerjinin <% 30'unun yağlardan, <% 7'sinin doymuş yağlardan sağlanması kalp ve damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir. LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve HDL-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile 'trans yağ' alımı çok azaltılmalıdır.^{5,7,17} Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır. Genel toplumda günlük enerjinin % 15-20'sinin (0,8-1 g/kg/gün) proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur. Diyabet ve kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde 0,8-1,0 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde azaltılır. Kronik böbrek yetersizliğinin geç dönemlerinde 0,8 g/kg protein alınması renal fonksiyonları iyileştirebilir. Hipertansiyonu hastalarda sodyum 2,4 gr/gün altına kısıtlanmalı aşikar nefropatide 2 gr/gün altına kısıtlanmalıdır. Hastalar yemek durumuna göre insülin dozu ayarlamayı ve değişen aktivite durumlarında gıda tüketimlerini ayarlamayı öğrenmelidir.^{5,17}

Farmakolojik tedavi:

Oral Antidiyabetikler^{5,7,17}

Sülfonilüreler: Pankreas beta hücre membranı üzerindeki ATP bağımlı K kanallarını etkileyerek insülin salınımını uyarırlar. Sülfonilüre preparatları insülin biyosentezini değil, insülin sekresyonunu primer yoldan, yani glukozdan bağımsız olarak uyarır; bu etki suboptimal glukoz konsantrasyonunda da devam edebilir. Ayrıca

periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırmaları, hepatik glukoz yapımını azaltırlar. Etkinlik güçleri, etkin dozları, metabolizması ve etki süreleri birbirinden farklıdır. Maximal efektif dozlarda HbA1C düzeylerinde % 1-2 düşüş sağlarlar yemekten 30 dakika önce alınmalıdır. En önemli yan etkileri hipoglisemi, kilo alımıdır. Sülfonilüreler birinci kuşak (klorpropamid, tolazomid, tolbutamid), ikinci kuşak (glimepid, gliburid, glibenklamid, glüklazid, glükuidin) olarak ikiye ayrılırlar.

Sülfonilüre dışı insülin salgılatıcılar (meglitinidler): Repaglinide ve nateglinide bu grupta yer alır. Pankreasta beta hücrelerindeki ATP bağımlı K kanallarını kaparken voltaj bağımlı Ca kanallarını açarak insülin salınımı sağlarlar. Yemekten 15 dakika önce alınmalıdır. Etki süresi daha kısa olması nedeni ile postprandial hipoglisemi riski daha azdır.

Biguanidler: Bu grupta metformin yer almaktadır. Hepatik glukoneogenezi baskılar, glukoz emilimini azaltır, periferik insülin duyarlılığını artırır. İnsulin sekresyonunu arttırmaz. Gastrointestinal gaz şişkinlik gibi yan etkileri vardır. Anorektik etkisi nedeni ile kilo kaybına neden olabilir. Vitamin B12 emilimini azaltabilir ve çok nadiren de laktik asidoza yol açabilir.

Thiazolidinedionlar: Rosiglitazon ve Pioglitazon bu grupta yer alır. Etkisini PPAR –gama (peroksizom proliferatör aktive reseptörler) üzerinden gösterirler. Periferik dokuda insülin duyarlılığını arttırarak etki gösterirler. İnsulin sekresyonu üzerinden etkisi yoktur. Yan etkileri arasında ödem, anemi, postmenapozal kırık riskinde artış, konjestif kalp yetmezliği (insülin ile kullanıldığında) kilo artışı, transaminazlarda yükselme ve LDL düzeyinde artma sayılabilir.

Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz bu grupta yer almaktadır. Bağırsak fırçamsı yüzeyinde bulunan alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek glukoz emilimini azaltır. En önemli yan etkisi gastrointestinal sistemde gaz, şişkinlik, ishal olarak sayılabilir.

İnsulinomimetik ilaçlar:

Amilin mimetik: Pramlintid bu grupta yer alır. Postprandial hiperglisemiye glukagon sekresyonunu süprese ederek azaltır. Gastrik boşalmayı geciktirir ve gıda tüketimini azaltır. Subkutan olarak pramlintid insülin tedavisine destek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde üç kez s.c. enjeksiyon gerektirir.

İncretin mimetik: İncretinler insülinotropik peptidlerdir ve gastrointestinal traktusta gıda alımı ile insülin sekresyonunu artırır ve glukagon sekresyonunu süprese ederler, mide boşalmasını geciktirir ve iştahı santral olarak azaltırlar. GLP 1 önemli bir incretindir ancak DPP IV tarafından dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır. Bu gruptaki ilaçlar bu incretin hormonları taklit eder veya yıkımını azaltmayı amacıyla geliştirilmiştir. Etkileri glukoz bağımlı olduğu için hipoglisemiye neden olmazlar. GLP 1 analogları exenatide, liraglutid ve DPP IV inhibitörleri olarak sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin bu grupta yer alır.

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri: Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Glukoretikler veya gliflozinler diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler Ülkemizde bu gruptan tek ruhsatlı ilaç olan dapagliflozin, diyet ve egzersiz ile birlikte tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı veya intolerans nedeniyle metforminin kullanılmadığı hastalarda monoterapi olarak ayrıca insülin dahil, kan glukoz düzeyini düşürücü ilaçlarla birlikte erişkin (18-75 yaş) tip 2 diyabet hastalarında endikedir.⁵

İnsülin tedavisi

İnsülin tedavisi endikasyonları^{5,17}

- Klasik tip 1 diyabetes mellitus ve LADA olguları
- Hiperglisemik aciller (Diyabetik ketoasidoz, Hiperozmolar nonketotik koma)
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM ve laktasyon
- Oral antidiyabetiklerle iyi metabolik kontrol sağlanamayan tip 2 DM
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Major cerrahi operasyon
- Böbrek veya karaciğer yetersizliği
- Oral antidiyabetiklere alerji veya ağır yan etkiler
- Ağır insülin rezistansı (akantozis nigrikans)

İnsülin preparatları: İnsülinlerin etki süreleri baz alındığında hızlı, kısa, orta ve uzun etkili olarak 4 başlık altında toplanabilir.

Hızlı etkili analog insülinler: İnsülin lispro, insülin aspartat, insülin glulisin bu grupta yer alır. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Etki yapıldıktan 10-15 dakika sonra başlar. Etki süresi 3-4 saattir. Yemekten hemen önce yapılır. Etki süresi kısa olduğu için iki yemek arası süre uzadığında hipoglisemi riski azalır.

Kısa etkili insülinler: Regüler insülin bu grupta yer alır. Etkisi yapıldıktan 30 dakika sonra görülmeye başlar etki süresi 5-8 saattir. Postprandial glukoz kontrolünde ve gerektiğinde hızlı şekilde araya girmek için etkilidir. Cilt altı pompa yöntemi ve intravenöz olarak da verilebilir.

Orta etkili insülinler: NPH ve Lente insülin bu grupta yer alır. Etki başlangıcı yapıldıktan sonra 1-3 saattir. Etki süresi 12-16 saattir günde 2 kez yapılır.

Uzun etkili insülin: Ultralente insülin uzun etki süresi ve belli olmayan pik seviyesi vardır. Günde tek sefer yapılır. Piyasada pek bulunmamaktadır. İnsülin glarjin ve insülin detemir bazal insülin analoglarıdır.1 saat içinde etkileri başlar piksiz etki gösterirler ve 20-24 saat etki gösterirler.

İnsülinler günümüzde hazır karışımlar olarak da piyasada bulunmakta ve kullanılmaktadırlar.

Tablo 7. İnsülin çeşitleri^{7,17}

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıç	Etki süresi	Pik süresi
Hızlı etkili	İnsülin lispro İnsülin aspartat İnsülin glulisin	10-15 dakika	3-4 saat	30-90 dakika
Kısa etkili	Kristalize insülin	30 dakika	5-8 saat	2-4 saat
Orta etkili insülin	NPH insülin	1-3 saat	12-16 saat	8 saat
Uzun etkili	İnsülin glarjin İnsülin detemir	1 saat	20-26 saat	Piksiz
Hazır karışım human (Regüler+NPH)	% 30 kristalize + % 70 NPH insan insülin	30-60 dakika	10-16 saat	Değişken
Hazır karışım analog (Aspart+NPA)	% 30 insülin aspart + % 70 insülin aspart protamin	10-15 dakika	10-16 saat	Değişken
Hazır karışım analog (Lispro+NPL)	% 25 insülin lispro + % 75 insülin lispro protamin	10-15 dakika	10-16 saat	Değişken

2.4. Diyabette Dislipidemi

Diyabet sadece karbonhidrat metabolizmasının bozukluğu olmayıp aynı zamanda bir lipid ve protein metabolizması bozukluğudur. İnsulin lipid metabolizmasının kritik bir düzenleyicisidir. Diyabette bozulan insulin salınımı ile diyabetik dislipidemi karşımıza çıkmaktadır. Diyabetteki dislipidemin en önemli özelliği yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ve artmış küçük yoğun LDL kolesterol ile karakterizedir.⁷ Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riskinin artması kısmen de bu lipoprotein anormalliklerine bağlanmaktadır. Ulusal kolesterol eğitim programı – erişkin tedavi paneli III (NCEP-ATP III) diyabeti günümüzde koroner arter hastalığına eş görülmektedir.² Diyabetik hastalarda en önemli ölüm nedeni aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarıdır.

Tip 2 DM’li hastalarda dislipidemi çok yaygın olarak görülmektedir. Dislipidemi tanı anında veya prediyabetik dönemde de görülebilir. Diyabetik hastaların yaklaşık % 70 - 97’sinde bir veya daha fazla lipid bozukluğu bildirilmiştir.²⁴

NCEP uzman paneli üçüncü raporunda LDL kolesterol primer hedef olarak gösterilmiştir.¹⁷ Bu çalışmada tüm dünyada diyabeti olan hastalarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl altına çekilmesi gerektiği HDL kolesterol düzeyinin 50 mg/dl’yi aşması gerektiği ve trigliserid düzeyinin 150 mg/dl altında olması gerektiği tespit edilmiştir. Yine ADA’nın önerileri de aynı doğrultudadır ve yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol seviyesinin 70 mg/dl altına düşürülmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalar dislipidemisi olan tüm bireylerde uygun tedavi ile kardiyak ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve periferik arter hastalığı riskinin %25-80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir.²⁵

Koroner arterlerde plak oluşumunun başlamasında ve ilerlemesinde yüksek serum LDL kolesterol düzeylerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Koroner arter hastalığı oluşumunda serum total kolesterol ve LDL kolesterol etkisi net olarak gösterilmiş ise de trigliseridlerin rolü net olarak gösterilmemiştir. Mevcut LDL kolesterol düşürücü tedavilere rağmen hala koroner arter hastalıklarına sıkça rastlamaktayız bu da bize sadece LDL kolesterol düzeylerinin değil trigliserid ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin de koroner arter plak gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²⁶ Helsinki kalp çalışmasında LDL/HDL kolesterol oranının 5 in üzerinde olan bireylerde KKH riski hipertigliseridemi ile ilişkili olarak

bulunmuştur.²⁷ Hipertrigliseridemi önemli aterojenik mekanizmalarla ilişkilidir. Aterojenik lipid üçlüsü; trigliserit, HDL kolesterolün anormal plazma konsantrasyonları ve küçük yoğun LDL kolesterol mevcudiyeti ile karakterizedir.²⁸ Bu ilişkide plazminojen aktivatör inhibitör düzeyinde artış ile birlikte ayrıca çeşitli çalışmalar tokluk hipertrigliseridemisinin, aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde rol aldığı düşünülen endotel fonksiyonlarını bozabileceğini göstermiştir.²⁴

Diyabetik dislipidemisinin iki çekirdek ögesi plazma trigliseridlerinde artış ve düşük HDL kolesterol yoğunluğudur. Daha güncel olarak farkına varılan özellikler, küçük yoğun LDL kolesterol ve postprandial aşırı lipidemidir. Tokluk trigliserid düzeylerinin, açlık düzeylerinden, toplum genelindeki kardiyovasküler olaylarının daha iyi bir prediktoru olabileceği çok daha net hale gelmektedir, ki bu Zilvermit tarafından ileri sürülen eski hipotezi²⁶ güçlendirmekte ve birçok araştırmacının ileri sürdüğü aterosklerozun, en azından kısmen, bir “postprandiyal fenomen” olduğunu doğrulamaktadır. Bazı trigliseridden zengin partiküller direk olarak aterojeniktir. Bunlar kalıntı benzeri lipoproteinlerdir, yağ dokusu ve kastaki kapiller yataklarda şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)’den lipoliz olduktan sonra ortaya çıkar ve normalde karaciğer tarafından hızla alınır.³⁰ Dislipidemik durumlarda ve ayrıca postprandiyal dönemde, bu kalıntı partiküllerin sayısı belirgin olarak artar ve hepatik klerensleri gecikir bu da, bu partiküllerin arteriyel duvarın intimasında yakalanma olasılıklarını artırır.

Diyabette lipoprotein metabolizması: Plazma lipoproteinleri apolipoproteinlerden ve lipidlerden oluşan kompleks moleküllerdir. Lipoproteinler çekirdek kısmında trigliserol ve/veya kolesterol esterleri bulunan ve bunu çevreleyen apoproteinler, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan ibarettir. Apolipoproteinlerin yapısal işlemlerde görev almaları, hücre yüzey reseptör için tanıma bölgeleri sağlamaları, lipoprotein metabolizmasında görev alan enzimler için aktivatör ya da kofaktör olmak gibi farklı işlevleri de mevcuttur.³⁰ A’dan H’ye kadar alt sınıflara ayrılmıştır. Bunlardan bazıları; Apo A1 HDL’nin majör yapısal proteini, Apo B100 karaciğer kökenli VLDL’ler, IDL ve LDL’lerin bağlanması için gereklidir. Apo B48 ise ince bağırsaktan şilomikron salgılanması için gereken bir apo B100 biçimidir.³⁰

Tip 2 diyabette insülin direnci ile bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazmada trigliserid düzeyleri artarken bir yandan da karaciğer hepatik lipaz

aktivitesinin de artması nedeni ile HDL kolesterol yıkımı artar. Plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonu artar ve karaciğerde trigliserid birikimini arttırır.³¹

Diyabette anormal HDL kolesterol metabolizması: HDL partikülleri karaciğerde sentezlenir ve ekzositozla kana salınırlar. Bu partikülün birkaç görevi vardır bunlar; apo C II'nin dolaşımdaki deposu olarak görev almak, ekstrahepatik dokudaki serbest kolesterolü alıp uzaklaştırmak, esterleştirmek, kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonu ile transfer etmek, kolesterol esterlerini karaciğere taşımaktır.³⁰

HDL kompleks bir yapıdadır. Yeni salgılanan HDL'ler esterleşmiş kolesterol, fosfolipid, apo E, apo A, apo C'nin de dahil olduğu bir grup apolipoprotein içeren disk şeklinde partiküllerdir. Bu partiküller hücre membran yüzeylerinde ve dolaşımda bulunan diğer lipoproteinlerdeki esterleşmemiş kolesterolü alarak küresel partiküllere dönüşür. Serbest kolesterol HDL tarafından alındıktan sonra HDL apo A I tarafından aktifleştirilen lesitin kolesterol acil transferaz (LCAT) tarafından esterleştirilir ve HDL 3 oluşur. HDL tarafından periferik dokulardan alınan serbest kolesterolün LCAT tarafından esterleştirilmesi, HDL yüzeyindeki serbest kolesterol içeriğinin düşük tutulmasına ve böylece hücrelerle HDL arasında serbest kolesterol konsantrasyon gradyanının sağlanmasına aracılık eder. LCAT aktivitesinin azalması halinde ise bu konsantrasyon gradyanının bozulması HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisinde de azalmaya yol açar. HDL 3 kolesterol esterlerini toplayarak 'selektif uptake'denilen bir süreç ile karaciğere kolesterol esterlerini taşıyabilir hale gelir. HDL'nin en önemli fonksiyonu, ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcısı (ABC) A1 ve ABCG1 taşıyıcıları ve/veya temizleyici (scavenger) reseptör-B1 (SR-B1) vasıtasıyla, özellikle makrofajlar ve köpük hücreleri olmak üzere, periferik hücrelerden kolesterol akımını kolaylaştırma yeteneğidir. Ester kolesterolün HDL den uzaklaştırılmasının sağlayan mekanizma ise kolesterol ester transferaz proteini tarafından (CETP) HDL partikülünden VLDL ve şilomikrona transfer edilmesidir.³⁰

Diyabet ve/veya insülin direnci olan bireyler düşük HDL kolesterol ve düşük apo AI düzeyleri ile karakterizedir. Bu durumdaki en önemli mekanizma kolesterol esterlerinin CETP aracılığı ile trigliserid bakımından zengin (şilomikronlar ve VLDL) transferidir. Lipoprotein lipaz aktivitesi VLDL ve şilomikronlardaki plazma trigliserid seviyelerini etkileyerek HDL düzeylerini etkileyebilir. HDL kolesterol, hepatik lipaz

tarafından hidrolize edilir küçük, yoğun HDL kolesterol oluşur. İnsüline dirençli bireylerde ortak olan artan HL aktivitesi, bu süreci hızlandırır ve sadece mütevazı hipertrigliseridemi ile birlikte görülen düşük HDL kolesterolü açıklayabilir. Tip 2 diyabetiklerde açlık hipertrigliseridemisi olmadan da HDL kolesterol düşüklüğü ve apo AI düşüklüğü görmekteyiz bu durum net olarak bilinmese de artan hepatik lipaz veya sürekli tokluk hipertrigliseridemiye ilişkili olabilir.³²

Diyabette anormal şilomikron metabolizması: Yemek yenildikten sonra trigliserid ve kolesterol ince bağırsaktan emilir ve şilomikronlar vasıtası ile dolaşımın periferik dokulara taşınır. Yağ dokusu, kalp ve iskelet kası kapiller damarlarında bol miktarda bulunan lipoprotein lipaz apo CII tarafından aktiflenir ve triasilgliserolleri hidroliz eder. Bu hidroliz sonucunda yağ asitleri, gliserol ve monoasilgliserol meydana gelir. Oluşan serbest yağ asitleri yağ hücreleri tarafından tekrar alınarak şilomikron yapısına katılabilir ya da ekstrahepatik dokular tarafından enerji üretimi için kullanılabilir. Dolaşımdaki şilomikronların çekirdeğindeki triasilgliserollerin lipoprotein lipaz tarafından yıkılması sonucunda boyutu küçülür ve yoğunluğu artar, apoproteinleri HDL'ye geri döner ve geriye 'remnant'olarak adlandırılan şilomikron artıkları kalır. Bu artıklar karaciğer tarafından alınır. Şilomikron kalıntılarındaki trigliseridlerin hidrolizi burada hepatik lipaz tarafından gerçekleşir.³⁰

Lipoprotein lipaz aktivitesi insülin tarafından düzenlenmektedir ve diyabetik hastalarda insülin seviyesinde azalma ve /veya dirence bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesi azalabilir. Şilomikron ve VLDL temizlenmesindeki bu bozukluğa bağlı olarak da diyabetik hastalarda postprandial trigliserid düzeylerinde artış meydana gelebilir. Postprandiya hiperlipidemi altında yatan mekanizmalar LPL aktivitesinde azalmaya ek olarak, yukarıda bahsedilen, muhtemelen yüksek üretim ve apoC-III (LPL bir inhibitörü) daha yüksek plazma seviyeleri ve hiperinsülinemik postprandiya dönemde hepatik VLDL salgılanmasının artması olabilir. VLDL ve şilomikronlar dolaşımdan TG çıkarılması için aynı LpL ve alıcı aracılığında olduğu için rekabet halindedir bu nedenle de VLDL artışı şilomikronlar ve kalıntılarından daha az temizlenmesine yol açar.³²

Diyabette anormal LDL ve VLDL kolesterol mekanizması: VLDL kolesterol karaciğerde üretilir ve büyük çoğunluğu triasilgliserollerden oluşur. Görevi triasilgliserolleri karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Apo B 100 ve fosfolipidler yüzeyinde bulunur. Plazmada triasilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından yıkılır ve

VLDL kolesterol boyutları küçülür daha yoğun bir hal alır ve sonrasında IDL kolesterol oluşur, bu da daha sonra LDL kolesterol ye dönüşür. LDL kolesterol yüzeyinde sadece Apo B 100 içerir. LDL, VLDL'den daha az triasilgliserol içerir ama kolesterol ve kolesterol esteri miktarı daha fazladır. LDL hücre membranı üzerine serbest kolesterolü bırakarak ve apo B 100'ü tanıyan hücre membran reseptörlerine bağlanarak kolesterolü periferik dokulara taşır.³⁰

İnsülin direnci dislipideminin her bir bileşenini etkiler, özellikle de VLDL, TG ve apo B sentezini etkilediğini görmekteyiz. Artan VLDL kolesterol salgılanması ve elde edilen hipertrigliseridemi, daha düşük HDL kolesterol seviyelerine ve daha küçük kolesterol ester tükenmiş LDL kolesterolle yol açmaktadır. Hepatositlerde apoB işleme ve taşımada, posttranslasyonel düzenlemesinde insülin direnci ve VLDL sekresyonu arasındaki etkileşim temelidir. Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetik hastalarda karşımıza çıkmaktadır ve artmış trigliserid seviyelerine katkıda bulunmaktadır. Tip 2 diyabette plazma LDL kolesterol düzenlenmesi kompleks bir olaydır. Hipertigliseridemi varlığında küçük, yoğun, kolesterolden fakir, trigliseridden zengin LDL'ler bulunur. Trigliseritten zengin lipoproteinler, dolaşımdaki dinamik değişim mekanizmaları yoluyla düşük yoğunluklu lipoproteinlerin bileşimini ve metabolik akıbetini etkilerler. Serum trigliseritleri LDL kolesterol heterojenitesinin esas belirleyicileridir. Daha küçük ve daha yoğun LDL kolesterol partiküllerinin damar duvarına, daha büyük daha az yoğunluktaakilere göre daha kolay girdikleri ileri sürülmektedir. Ayrıca daha küçük LDL kolesterol partiküllerinin, in vitro olarak oksidatif modifikasyona daha yatkın olduğunu gösterilmiştir ve küçük yoğun LDL partikülleri arteriyel duvar proteoglikanlarına, daha büyük türlerden daha sıkı bağlanmaktadır.^{33,34} Son olarak, LDL kolesterol alt türleri LDL reseptor aracılı katabolizmalar açısından da farklıdır, böylelikle daha küçük LDL türlerinin dolaşımda kalma sürelerini uzatmakta ve damar duvarında yakalanma olasılıklarını artırmaktadır.³⁵ Tüm bu veriler de küçük yoğun LDL kolesterol partiküllerini daha aterojen bir yapı haline getirmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2013-2014 yılları arasında Çukurova üniversitesi tıp fakültesi Balcalı hastanesi endokrinoloji ve metabolizma polikliniğinde ve servisinde takip edilen 31'i erkek 30'u kadın 61 hasta dahil edildi. Çalışmanın başında Çukurova üniversitesi Etik Kurul Onayı alındı. Hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıda yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 20-70 yaş arasında olmak
- Diyabetes mellitus tanısı olmak ve diyabetin makrovasküler ve/veya makrovasküler komplikasyonu eşlik etmek,
- Bilgilendirilmiş onam belgesi almak,

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Lipid metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar,
- Lipid metabolizmasını etkileyecek ek hastalık öyküsü olanlar,
- 20 yaşının altında ve 70 yaşının üstünde olanlar,
- Lipid yükleme testi amacı ile verilen yemeği tam yiyemeyenler,

Hastalara 12 saatlik açlık sonrası standart bir kahvaltı verildi, bu kahvaltı 40 gr yağ, 90 gr az yağlı beyaz peyir, 75 gr tuzsuz ekmek, 200 ml yarım yağlı süt, 50 gr yumurta % 60 yağ içeren 825 kkal içermekte idi.

Hastaların sabah kahvaltı öncesi kan lipid düzeyleri için kanı alındı, sonra hazırlanan 825 kkal enerji içeren kahvaltı yapıldı ve 2. ve 4. saatte lipid düzeyleri için kanı alındı. Hastalar mevcut tedavilerine devam ettiler.

3.1. Hasta Değerlendirme

Diyabet tanı kriterleri olarak ADA kriterleri göz önüne alındı. Hastaların anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri kaydedildi. Kan basınçları, en az 15 dakika istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, sessiz bir oda da ölçüldü, sonuçlar sistolik ve diastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi kilo (kg)/boy 2 (metre) formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyetleri kaydedildi.

Diyabetik nefropati açısından mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakıldı. Tüm hastaların e GFR hesaplandı. 3 aylık bir zaman

diliminde en az iki kez 30 mg/ 24h ve üstü değerleri olan hastalar mikroalbuminürik olarak değerlendirildi. Mikroalbuminüri olan hastalardan sabah ilk idrarı takiben 24 saatlik idrar toplandı ve 24 saatlik idrarda albümin/creatinin oranı bakıldı.

Diyabetik retinopati açısından hastaların göz doktoru tarafından oftalmoskopik muayenesi yapıldı.

Diyabetik nöropati açısından öyküsü alındı. İshal kabızlık, erektil disfonksiyon, vücutta anormal terleme, bulantı, kusma ortostatik hipotansiyon sorgulandı. Üst ve alt ekstremitte kas gücü muayenesi, ağrı, dokunma, pozisyon, duyu muayenesi yapıldı. Şüpheli bulguları olan hastalara EMG yapıldı.

Diyabetik ayak açısından hastanın hastaların ayak muayenesi yapıldı. Periferik arter hastalığı açısından tüm hastaların periferik arter muayenesi yapıldı. Periferik arter muayenesinde periferik arter nabızı alınamayan ve şüpheli olan hastalara renkli doppler USG yapıldı.

KAH açısından hastaların öyküsü alındı. Açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı hissi göğüs ağrısı, geçici iskemik atak, serebrovasküler olaylar, geçirilmiş koroner anjiyografi, stent öyküsü sorgulandı. Tüm hastalara EKG çekildi. Gereken hastalara EKO yapıldı. Semptomları olan hastalara stres testi yapıldı ve pozitif olan hastalara koroner anjiyografi için kardioloji bölümüne yönlendirildi.

3.2. Laboratuvar Testleri

Tüm hastaların açlık glukoz, HbA1c, BUN, kreatinin, AST, ALT, NA, K, açlık total kolestreol, HDL, LDL, trigliserid ve kahvaltı sonrası 2. ve 4. saatte total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ölçümleri için kan alındı. Alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika 5ml'lik jelli tüpte santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. 12*75 ml düz tüplerde muhafaza edildi.

Hba1C: İmminoturbidimetrik yöntem ile Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla çalışıldı.

Açlık glukoz, AST, ALT, BUN, kreatinin, NA, K, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid: Fotometrik yöntemle Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla çalışıldı.

Hastanemizin laboratuvarında referans aralıkları total kolesterol 150-240 mg/dl, HDL kolesterol 37-57 mg/dl, TG 200 mg/dl'nin altı, LDL kolesterol 160 mg/dl'nin altı normal aralık olarak kabul edilmektedir.

İdrar mikroalbuminüri için: İdrar da albümin/kreatini bakıldı. Oran <30 mg/24h değerler normoalbuminüri, 30-300 mg/24h arası değerler mikroalbuminüri, 300 mg/24h üstü değerler makroalbuminüri olarak değerlendirildi. 3 aylık bir zaman diliminde en az iki kez 30 mg/ 24h ve üstü değerleri olan hastalar mikroalbuminürik olarak değerlendirildi. 24 saatli idrar için hastaların sabah ilk idrar sonrası 24 saat idrar toplandı.

İdrarda kreatinin: Alkaline picrate-kinetic yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla çalışıldı.

İdrarda albümin: Bromcresol pruble yöntemi ile Beckman Coulter DXC 800 cihazıyla çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U veya Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standartsapma, medyan (min-max), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler gerçekleştirilirken IBM SPSS ver 19 paket program kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 20-70 yaş arasında 31 erkek, 30 kadın toplamda 61 diyabetik hasta dahil edildi. Hastaların hiç biri antihiperlipidemik ilaç kullanmamaktaydı.

Hastaların eşlik eden komorbidite durumuna baktığımızda 14 hastada komorbidite yok, 30 hastada HT var 17 hastada diğer hastalıklar eşlik ettiği görüldü. Hastalar komorbidite durumuna göre yok, diğer ve HT olma durumuna göre yeniden sınıflandırıldı. KAH varlığı ayrı bir değişken olarak değerlendirildi (n=13, % 21,3).

Tablo 8. Hastaların eşlik eden komorbidite durumu

Komorbidite	n	%
Yok	14	23,0
HT	30	49,2
Diğer	17	27,9
Gullian Barre	1	1,6
Alkolizm	1	1,6
Tiroidde Nodul	2	3,3
Akcigerde Nodul	1	1,6
Periferik Arter Hastalığı	2	3,3
Hepatit B	3	4,9
Romatoid Artrit	1	1,6
Ankilozan Spondilit	2	3,3
Eretil Disfonksiyon	1	1,6
Bening Prostat Hiperplazisi	0	,0
Mide Ca	1	1,6
RA	1	1,6
Parkinsonizm	1	1,6

Komplikasyonlar diyabetik ayak, diyabetik nöropati, nefropati, retinopati olarak gruplandırıldı. 57 hastada diyabetik nöropati (% 93,4), 13 hastada koroner arter hastalığı (% 21,3), 51 hastada retinopati (% 83,6), 49 hastada nefropati (% 80,3) ve 12 hastada diyabetik ayak öyküsü (% 19,7) vardı. Diyabetik ayak öyküsü olan 2 hastanın yapılan renkli dopler USG'sinde periferik arter hastalığı tespit edildi (% 3,2). Hastalarda serebrovasküler olay öyküsüne rastlanmadı.

Sadece bir komplikasyonu olan 7 kişi, iki komplikasyonu olan 12, üç komplikasyon olan 30, dört komplikasyon olan 12 hasta var olduğu görüldü. Nöropatisi olmayan sadece 4 hasta vardı. O yüzden komplikasyonlar kombine edildi. İkili grup karşılaştırması (komplikasyon sayısı 0, 1 ve 2 olanlar bir grup, 3 ve 4 komplikasyonu olanlar ise bir grup yapıldı.).

Tablo 9. Hastalarda diyabetin komplikasyonlarının dağılımı

		n	%
Nöropati	Yok	4	6,6
	Var	57	93,4
Nefropati	Yok	12	19,7
	Var	49	80,3
Retinopati	Yok	10	16,4
	Var	51	83,6
Diyabetik Ayak	Yok	49	80,3
	Var	12	19,7
Komplikasyon	En fazla iki komp	19	31,1
	İkiden fazla	42	68,9

4.1. Çeşitli Etkenlere Göre Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların cinsiyete göre demografik ve klinik özellikleri tablo 10'da sunulmuştur. Toplam 61 hastanın yaş ortalaması $52,9 \pm 10,1$, BMI ortalaması $31,4 \pm 5,2$ olduğu görüldü.

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin cinsiyetlerine göre dağılımı

Değişkenler		Erkek (n=31)		Kadın (n=30)		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Sigara	Yok	9	29,0	25	83,3	34	55,7	0,0001
	Var	22	71,0	5	16,7	27	44,3	
Alkol	Yok	27	87,1	30	100	57	93,4	0,042
	Var	4	12,9	0	0	4	6,6	
Komorbidite	Yok	7	22,6	7	23,3	14	23,0	0,979
	Diğer	9	29,0	8	26,7	17	27,9	
	HT	15	48,4	15	50,0	30	49,2	
HT	Yok	16	51,6	15	50,0	31	50,8	0,900
	HT	15	48,4	15	50,0	30	49,2	
KAH	Yok	22	71,0	26	86,7	48	78,7	0,134
	Var	9	29,0	4	13,3	13	21,3	
Komplikasyon	En Fazla İki Komp	10	32,3	9	30	19	31,1	0,849
	İkiden Fazla Komp	21	67,7	21	70	42	68,9	
Nöropati	Yok	2	6,5	2	6,7	4	6,6	0,973
	Var	29	93,5	28	93,3	57	93,4	
Nefropati	Yok	7	22,6	5	16,7	12	19,7	0,561
	Var	24	77,4	25	83,3	49	80,3	
Retinopati	Yok	5	16,1	5	16,7	10	16,4	0,955
	Var	26	83,9	25	83,3	51	83,6	
Diyabetik Ayak	Yok	21	67,7	28	93,3	49	80,3	0,012
	Var	10	32,3	2	6,7	12	19,7	
BMI	Ort±S.S	29,2±3,8		33,8±5,4		31,4±,2		0,0001
	Min-Max	(22-37)		(25-47)		(22-47)		
YAŞ	Ort±S.S	51,0±11,5		54,8±8,1		52,9±10,1		0,305
	Min-Max	(21-69)		(38-70)		(21-70)		

Sigara kullanımı erkeklerde % 71 kadınlarda % 16,7 olarak bulundu. Erkeklerde sigara içimini kadınlara göre yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p=0,0001). Diyabetik ayak öyküsü erkeklerin % 32,3'ünde kadınların ise % 6,7'sinde tespit edildi. Diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında fark saptanmadı.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin sigara içme durumlarına göre dağılımına baktığımızda diyabetik ayak öyküsü olan hastaların % 37'sinin sigara içtiği diyabetik ayak öyküsü olmayan hastaların ise % 5,9 sigara içtiği tespit edildi. Sigara içenlerde diyabetik ayak sıklığı içmeyenlere göre istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p=0,002). Sigara içenlerin % 55,6'sında HbA1c düzeyinin 10'nun üzerinde olduğu görüldü. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati açısından sigara içen ve içmeyen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin HgA1C düzeylerine göre dağılımı

Değişkenler		HgbA1c						P
		<8 (n=22)		8-10 (n=15)		>10 (n=24)		
		n	%	n	%	n	%	
Komorbidite	Yok	4	18,2	5	33,3	5	20,8	0,422
	Diğer	4	18,2	5	33,3	8	33,3	
	HT	14	63,6	5	33,3	11	45,8	
HT	Yok	8	36,4	10	66,7	13	54,2	0,178
	HT	14	63,6	5	33,3	11	45,8	
KAH	Yok	17	77,3	13	86,7	18	75,0	0,674
	Var	5	22,7	2	13,3	6	25,0	
Komplikasyon	En fazla iki komp	9	40,9	5	33,3	5	20,8	0,333
	İkiden fazla komp	13	59,1	10	66,7	19	79,2	
Nöropati	Yok	1	4,5	1	6,7	2	8,3	0,874
	Var	21	95,5	14	93,3	22	91,7	
Nefropati	Yok	6	27,3	3	20,0	3	12,5	0,452
	Var	16	72,7	12	80,0	21	87,5	
Retinopati	Yok	6	27,3	2	13,3	2	8,3	0,208
	Var	16	72,7	13	86,7	22	91,7	
Diyabetik Ayak Öyküsü	Yok	19	86,4	12	80,0	18	75,0	0,625
	Var	3	13,6	3	20,0	6	25,0	

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin HgA1C düzeylerine göre dağılımına baktığımızda HgA1C düzeyi 8 in altında 8-10 arası ve 10'unun üzeri olarak 3 gruba ayrıldı. Diyabetik nöropati, nefropati, retinopati, hipertansiyon, koroner arter

hastalığı, diyabetik ayak sıklığı açısından HgA1C düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin komplikasyon sayısına göre dağılımına baktığımızda en fazla 2 komplikasyonu olan 19 hasta olduğu ve 2’den fazla komplikasyonu olan hasta sayısının ise 42 olduğu görüldü. 2 ve daha az komplikasyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı % 5,3 iken 2’den fazla komplikasyonu olan hastalarda % 28,6 hastada saptandı. 2 ve daha fazla komplikasyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı komplikasyon sayısı 2’den az olan hastalara göre istatistiksel açıdan yüksekliği anlamlı bulundu (p:0,04).

Tablo 12. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin komplikasyon sayısına göre dağılımı

Değişkenler		Komplikasyon				p
		En fazla iki komp (n=19)		İkiden fazla (n=42)		
		n	%	n	%	
Komorbidite	Yok	5	26,3	9	21,4	0,758
	Diğer	6	31,6	11	26,2	
	HT	8	42,1	22	52,4	
HT	Yok	11	57,9	20	47,6	0,457
	HT	8	42,1	22	52,4	
KAH	Yok	18	94,7	30	71,4	0,040
	Var	1	5,3	12	28,6	

4.2. Çeşitli Etkenlere Göre Laboratuvar Özellikleri

Kadın ve erkeklerdeki laboratuvar özelliklerinin cinsiyetlere göre dağılımı ve ortalama değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Aşağıdaki tabloda kadın ve erkeklerdeki laboratuvar özelliklerinin HgA1c’ye göre dağılımı ve ortalama değerleri görülmektedir.

Tablo 13. Hastaların laboratuvar özelliklerinin HgA1C düzeylerine göre dağılımı

Değişkenler	HgbA1c															p
	<8 (n=22)					8-10 (n=15)					>10 (n=24)					
	Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
BMI	32,5	6,1	31	25	46	32,9	5,5	32	28	47	29,4	3,5	29	22	37	0,110
Glukoz mg/dl	142,4	44,2	134	78	262	201,5	65,9	201	77	304	230,4	62,2	249	77	328	0,000
AST U/L	18,8	5,8	18	13	34	21,5	11,0	18	13	50	22,3	11,7	18	11	59	0,759
ALT U/L	20,9	8,2	18	8	40	27,9	18,6	21	13	84	28,1	17,3	19	10	77	0,292
BUN mg/dl	15,0	6,8	15	7	40	13,8	4,4	15	6	22	13,0	5,4	12	6	30	0,218
Creatinin mg/dl	0,8	0,4	0,73	0,41	2,31	0,7	0,3	0,70	0,43	1,23	0,7	0,2	0,64	0,32	1,01	0,364
Sistolik KB	143,5	23,6	140	110	190	147,3	34,1	140	100	240	137,5	19,8	135	110	180	0,653
Diastolik KB	84,8	9,7	80	60	100	83,7	11,7	80	60	100	81,7	9,2	80	60	90	0,737

4.3. Çeşitli Etkenlere Göre Lipit Profilinin Zamana Göre Değişimi

Hastaların ortalama lipid profillerinin zaman içinde değişimine baktığımızda açlık trigliserid 146,9 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 177,2 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 198,6 mg/dl olduğu görüldü ve zaman içerisinde trigliserid değerlerinin artış gösterdiği ve en yüksek değere 4. saatte ulaştığı tespit edildi. Trigliserid değerlerindeki bu artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,001). Total kolesterol düzeylerinde açlık ve tokluk arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p: 0,336). LDL kolesterol değerleri açlık 112,1 mg/dl, 2. saat tokluk LDL kolesterol 102,7 mg/dl, 4. saat tokluk LDL kolesterol 101,9 mg/dl olarak ölçüldü ve bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,004). HDL kolesterol değeri açlıkta 40,5 mg/dl, 2. saatte tokluk HDL kolesterol 35,4 mg/dl, 4. saatte tokluk HDL kolesterol 36,7 mg/dl olarak ölçüldü ve HDL kolesterol değerlerindeki bu düşme istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p değeri: 0,001).

Tablo 14. Toplam hastaların lipit profilinin zamana göre değişimi

Değişkenler		Ort	S.S	Med	Min	Max	p
TK mg/dl	Açlık	182,2	44,2	184	90	296	0,336
	2. saat	172,5	37,3	170	96	291	
	4. saat	176,0	37,9	170	102	284	
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	112,1	38,6	114	28	228	0,004
	2. saat	102,7	33,2	97	32	182	
	4. saat	101,9	33,1	99	33	203	
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	40,5	12,7	40	21	84	0,0001
	2. saat	35,4	10,5	34	20	69	
	4. saat	36,7	11,5	34	20	79	
TG mg/dl	Açlık	146,9	56,9	133	49	324	0,001
	2. saat	177,2	86,2	160	43	505	
	4. saat	198,6	79,3	190	51	389	

Cinsiyete göre lipit profilinin zaman içinde değişimine baktığımızda erkeklerde açlık trigliserid 155,5 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 180,3 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 208,3 mg/dl olarak ölçüldü. Tokluk trigliserid değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,046). Kadınlarda açlık trigliserid 138 mg/dl 2. saat tokluk trigliserid 174 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 188,6 mg/dl olarak ölçüldü Tokluk trigliserid değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,011). Cinsiyetler arasında açlık-tokluk trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Cinsiyete göre lipit profilinin zaman içinde değişimi

		Erkek (n=31)					Kadın (n=30)					p
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	178,3	38,3	183	115	296	186,3	50	185	90	290	0,407
	2.saat	166,3	33,6	169	96	249	178,8	40,3	176	116	291	0,316
	4.saat	172,7	35	171	104	283	179,4	41	169	102	284	0,608
P		0,247					0,311					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	109,8	37,2	110	42	228	114,4	40,5	115	28	207	0,593
	2.saat	100,4	33,8	97	32	181	105,1	32,9	100	35	182	0,588
	4.saat	101,9	33,1	100	44	203	102	33,8	97	33	176	0,994
P		0,097					0,028					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	36,1	7,7	37	23	53	45,2	15,2	44	21	84	0,011
	2.saat	31,2	7,8	31	20	48	39,7	11,4	38	24	69	0,002
	4.saat	33,4	7,8	34	21	56	40,1	13,7	35	20	79	0,070
P		0,007					0,008					
TG mg/dl	Açlık	155,5	60,9	160	49	324	138	52	127	57	252	0,248
	2.saat	180,3	78,6	180	43	423	174	94,7	156	49	505	0,475
	4.saat	208,3	77,7	192	67	389	188,6	81	168	51	373	0,231
P		0,046					0,011					

Sigara içimi ile açlık- tokluk trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda ise sigara içmeyenlerde açlık trigliserid 136,3 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 163,0 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 185,6 mg/dl olarak ölçüldü. Trigliseridin tokluk değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,011). Sigara içenler de açlık tigliserid 160,3 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 195,2 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 214,9 mg/dl olarak ölçüldü. Tokluk trigliserid düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p: 0,067). Sigara içenler ve içmeyenler arasında trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak sigara içenlerde hem açlık hemde tokluk trigliserid değerleri daha yüksek bulundu.

Tablo 16. Sigara kullanımı ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

Değişkenler		Sigara										p
		Yok (n=34)					Var (n=27)					
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	178,5	47,4	180	90	296	187,0	40,3	186	115	275	0,830
	2. saat	168,0	36,8	162	96	253	178,1	37,8	173	117	291	0,563
	4. saat	172,5	38,4	168	102	283	180,4	37,5	173	111	284	0,878
p		0,846					0,247					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	108,9	42,0	110	28	228	116,0	34,2	116	45	186	0,936
	2. saat	98,8	32,8	95	32	181	107,6	33,6	107	57	182	0,268
	4. saat	97,8	34,8	93	33	203	107,1	30,8	104	51	176	0,164
p		0,005					0,459					
HDL kolsetrol mg/dl	Açlık	41,8	14,8	40	21	84	39,0	9,6	40	23	68	0,887
	2. saat	37,1	11,3	37	20	69	33,3	9,3	33	20	63	0,821
	4. saat	38,1	13,1	35	20	79	35,0	9,0	34	24	67	0,385
p		0,011					0,006					
TG mg/dl	Açlık	136,3	50,2	127	50	236	160,3	62,8	160	49	324	0,198
	2. saat	163,0	84,7	155	43	505	195,2	86,3	181	69	423	0,580
	4. saat	185,6	76,0	181	51	373	214,9	81,7	192	67	389	0,436
p		0,010					0,067					

HbA1C düzeyi 8'in altında olan hastalarda açlık ve tokluk trigliserid düzeyi karşılaştırıldığında açlık trigliserid 138,2 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 154,2 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 175 mg/dl olarak ölçüldü. 4. saat tokluk trigliserid düzeyindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,017). HbA1C 8-10 arasında olanlarda açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında açlık trigliserid 129,9 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 154,8 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 181,3 mg/dl olarak ölçüldü. 4. saat tokluk trigliserid düzeylerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p<0,05). HbA1c düzeyi 10'un üstünde olanlarda açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında açlık trigliserid 165,6 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 212,4 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 231 mg/dl olarak ölçüldü. 4. saat tokluk trigliserid düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p: 0,044). HbA1C düzeyleri ile açık tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Ancak hem açlık trigliserid, hem 2. saat tokluk, hemde 4. saat tokluk trigliserid düzeyleri HbA1 C düzeyi arttıkça artmıştır.

Tablo 17. HbA1C ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

	HbA1C															
	<8					8-10					>10					p
	(n=22)					(n=15)					(n=24)					
	Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl																
Açlık	186,9	43,2	181	115	296	198,3	51,8	186	90	290	167,9	36,9	176	99	267	0,110
2.saat	173,1	37,5	175	96	249	178,5	41,7	173	116	255	168,1	35,2	167	117	291	0,659
4.saat	184	33,4	173	145	283	186,5	42,2	180	107	266	162,1	36,2	160	102	284	0,060
p	0,197					0,223					0,368					
LDL kolesterol mg/dl																
Açlık	115,5	36,8	115	42	228	123,5	46,3	118	28	207	101,7	33,7	97	31	171	0,082
2.saat	104,4	34,9	99	32	181	106,4	34,6	106	35	164	98,8	31,7	92	57	182	0,538
4.saat	108,7	30,7	102	53	203	111,9	35,1	118	33	160	89,5	31,4	85	44	176	0,016
p	0,028					0,247					0,18					
HDL kolesterol mg/dl																
Açlık	42,6	10,6	43	24	70	46,6	16,9	45	23	84	34,9	9,3	34	21	52	0,018
2.saat	36,4	11,5	36	20	69	39,2	12,5	37	24	67	32	7,2	33	20	47	0,163
4.saat	38,9	11,3	35	28	79	42,4	14,1	36	25	67	31,2	7,2	31	20	47	0,008
p	0,03					0,247					0,004					
TG mg/dl																
Açlık	138,2	59,3	122	50	324	129,9	46,5	131	57	232	165,6	57,4	180	49	257	0,076
2.saat	154,2	54,2	158	43	260	154,8	60,3	149	70	264	212,4	111,2	187	69	505	0,244
4.saat	175	60,4	174	51	276	181,3	71,5	176	67	317	231	90,1	201	67	389	0,106
p	0,017					0,156					0,044					

Komplikasyonlar ile açlık tokluk lipid parametrelerini karşılaştırdığımızda, ise 2 den fazla komplikasyonu olan hastalarda açlık trigliserid 149,5 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 183,4 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 202,8 mg/dl olarak ölçüldü. 4. saat tokluk trigliserid tokluk trigliserid düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı (p: 0,001).

Tablo 18. Komplikasyon sayısı ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

Değişkenler		Komplikasyon										p
		2 ve daha az komplikasyon (n=19)					2 den fazla komplikasyon (n=42)					
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	198,3	46,1	186	115	296	175,0	41,9	176	90	281	0,138
	2.saat	193,6	39,0	195	114	291	162,9	32,6	165	96	255	0,066
	4.saat	197,2	39,2	190	143	284	166,4	33,5	160	102	266	0,048
p		0,779					0,368					
LDL koleste rol mg/dl	Açlık	129,6	41,6	123	45	228	104,2	34,8	103	28	188	0,013
	2.saat	125,8	29,1	124	81	182	92,3	29,7	92	32	164	0,001
	4.saat	121,4	34,2	121	68	203	93,1	29,0	93	33	157	0,011
p		0,368					0,007					
HDL koleste rol mg/dl	Açlık	42,1	9,8	42	24	60	39,8	13,9	38	21	84	0,199
	2.saat	37,7	9,3	40	20	54	34,4	11,0	33	20	69	0,016
	4.saat	39,3	8,1	39	29	56	35,6	12,7	34	20	79	0,098
p		0,135					0,0001					
TG mg/dl	Açlık	141,4	57,3	122	50	252	149,5	57,2	136	49	324	0,957
	2.saat	163,5	72,5	155	43	331	183,4	91,9	169	49	505	0,905
	4.saat	189,2	72,3	178	74	373	202,8	82,7	190	51	389	0,522
p		0,307					0,001					

Diyabetin komplikasyonları açısından tek tek incelediğimizde ise diyabetik nöropatisi olanlarda açlık trigliserid 147,7 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 180,7 mg/dl, 4.saat tokluk trigliserid 202,8 mg/dl tespit edildi. Tokluk trigliserid düzeylerindeki bu

artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,0001). Diyabetik nöropatisi olmayan sadece 4 hasta olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 19. Diyabetik nöropati ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		Nöropati yok (n=4)					Nöropati var (n=57)					p
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	180,8	30,8	183	141	216	182,3	45,2	184	90	296	
	2. saat	186,0	25,4	185	160	215	171,5	37,9	169	96	291	
	4. saat	180,8	24,7	182	151	209	175,6	38,8	170	102	284	
p		-					0,336					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	110,3	18,5	117	83	124	112,2	39,7	113	28	228	
	2. saat	118,8	14,4	118	106	134	101,6	33,9	96	32	182	
	4. saat	111,5	14,0	111	99	126	101,3	34,1	98	33	203	
p							0,002					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	43,2	12,0	41	31	60	40,4	12,9	39	21	84	
	2. saat	41,6	10,5	42	29	54	35,0	10,5	34	20	69	
	4. saat	41,6	10,0	42	30	53	36,4	11,6	34	20	79	
p							0,0001					
TG mg/dl	Açlık	136,3	51,9	128	89	201	147,7	57,6	133	49	324	
	2. saat	127,8	26,4	122	103	164	180,7	88,0	166	43	505	
	4. saat	137,8	31,7	134	105	178	202,8	80,0	191	51	389	
p							0,0001					

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda açlık trigliserid ile tokluk trigliserid düzeyi karşılaştırıldığında açlık trigliserid ortalaması 145,9 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 176,2 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 198,2 mg/dl olarak ölçüldü. Tokluk trigliserid düzeyindeki bu artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,001). Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise açlık trigliserid, 2. saat trigliserid ve 4. saat trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 20. Diyabetik nefropati ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		Nefropati yok (n=12)					Nefropati var (n=49)					p
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	210,9	47,6	193	156	296	175,2	40,9	180	90	281	0,034
	2. saat	196,3	44,8	192	114	291	166,6	33,2	165	96	255	0,016
	4. saat	206,8	41,1	196	149	284	168,4	33,4	160	102	266	0,002
p		0,607					0,459					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	143,4	41,5	130	101	228	104,4	34,1	104	28	188	0,006
	2. saat	129,5	34,1	132	81	182	96,1	29,8	94	32	164	0,005
	4. saat	129,8	36,1	123	84	203	95,1	28,9	95	33	157	0,003
p		0,097					0,021					
HDL Kolesterol mg/dl	Açlık	39,9	9,9	39	24	55	40,7	13,4	40	21	84	0,863
	2. saat	34,9	9,2	37	20	48	35,5	10,9	34	20	69	0,799
	4. saat	39,1	8,5	39	29	56	36,1	12,2	34	20	79	0,174
p		0,368					0,0001					
TG mg/dl	Açlık	151,1	64,9	155	50	252	145,9	55,5	131	49	324	0,696
	2. saat	181,3	82,1	161	43	331	176,2	88,0	160	49	505	0,690
	4. saat	200,2	83,4	184	74	373	198,2	79,1	190	51	389	0,993
p		0,449					0,001					

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda açlık trigliserid 145,2 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 176,8 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 196,6 mg/dl olarak ölçüldü. 4. saat

tokluk trigliserid düzeyindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,002). Diyabetik retinopatisi olan ve olmayan hastaların açlık trigliserid, 2. saat trigliserid ve 4. saat trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 21. Diyabetik retinopati ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		Retinopati yok (n=10)					Retinopati var (n=51)					P
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	204,3	49,2	202	115	290	177,9	42,4	180	90	296	0,051
	2. saat	201,0	41,1	196	144	291	166,9	34,2	165	96	255	0,011
	4. saat	199,4	40,6	189	143	284	171,4	36,0	165	102	283	0,038
p		0,717					0,417					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	135,0	43,5	137	45	207	107,6	36,4	109	28	228	0,015
	2. saat	132,2	29,7	139	81	182	96,9	30,9	94	32	181	0,003
	4. saat	122,8	36,0	125	68	176	97,8	31,3	98	33	203	0,048
p		0,472					0,006					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	41,4	10,3	43	24	55	40,4	13,3	39	21	84	0,520
	2. saat	37,1	9,1	40	20	47	35,1	10,9	34	20	69	0,246
	4. saat	37,3	6,1	37	29	47	36,6	12,4	34	20	79	0,316
p		0,050					0,0001					
TG mg/dl	Açlık	155,9	51,1	155	95	252	145,2	58,3	131	49	324	0,579
	2. saat	179,6	67,0	174	70	306	176,8	90,0	154	43	505	0,533
	4. saat	208,8	54,7	202	137	304	196,6	83,5	183	51	389	0,408
p		0,223					0,002					

Diyabetik ayak öyküsü olan hastalarda açlık tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında açlık trigliserid 156,1 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 168,5 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 201,6 mg/dl olarak ölçüldü. Tokluk trigliserid değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı artış tespit edilmemiştir (p: 0,472). Diyabetik ayak öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22. Diyabetik ayak ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		Diyabetik Ayak Yok (n=49)					Diyabetik Ayak Var (n=12)					P
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	184,2	45,1	186	90	296	174,0	41,1	167	119	272	0,359
	2. saat	175,4	39,1	172	96	291	160,3	26,8	167	117	208	0,261
	4. saat	177,6	39,4	172	102	284	169,6	31,8	163	111	221	0,690
p		0,325					0,368					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	113,2	40,7	114	28	228	107,6	29,3	109	63	167	0,644
	2. saat	104,0	34,3	97	32	182	97,2	29,0	97	57	145	0,446
	4. saat	100,6	34,6	96	33	203	107,2	26,9	105	62	152	0,268
p		0,001					0,174					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	41,8	13,5	40	21	84	35,4	7,7	37	23	45	0,157
	2. saat	37,0	11,0	37	20	69	28,9	5,0	30	20	36	0,008
	4. saat	37,9	12,3	35	20	79	32,1	5,9	33	24	42	0,179
p		0,001					0,030					
TG mg/dl	Açlık	144,7	53,2	131	50	257	156,1	72,0	149	49	324	0,670
	2. saat	179,4	91,8	160	43	505	168,5	60,2	163	69	264	0,971
	4. saat	197,8	77,1	190	51	373	201,6	91,4	185	67	389	0,957
p		0,001					0,472					

Hipertansiyon olan hastalarda açlık tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında açlık trigliserid 149 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 167,4 mg/dl, 4. saat tokluk

trigliserid 191,1 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda 4.saat tokluk trigliserid düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,05). Hipertansiyonu olmayan hastalarda ise açlık trigliserid 144,9 mg/dl, 2. saat trigliserid 186,7 mg/dl, 4. saat trigliserid 205,8 mg/dl olarak ölçüldü. Hipertansiyonu olmayan hastalarda 4. saat tokluk trigliserid değerlerinde artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi (p: 0,008). Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 23. Hipertansiyon ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		HT yok (n=31)					HT var (n=30)					p
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	185,4	46,8	186	99	296	179	41,9	180	90	290	0,691
	2. saat	180,1	40,8	173	117	291	164,6	32	165	96	231	0,177
	4. saat	180	45,8	171	102	284	171,8	27,7	169	107	234	0,530
p		0,311					0,819					
LDL Kolesterol mg/dl	Açlık	116,4	41,7	116	31	228	107,6	35,3	112	28	207	0,676
	2. saat	109,1	35,6	106	57	182	96,1	29,6	93	32	153	0,182
	4. saat	108,3	37,7	106	44	203	95,3	26,7	97	33	160	0,243
p		0,236					0,011					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	41,7	13,2	42	21	70	39,3	12,3	38	22	84	0,387
	2. saat	37,1	11,3	37	24	67	33,7	9,6	33	20	69	0,243
	4. saat	37,3	12,2	35	20	67	36,1	11	34	24	79	0,740
p		0,012					0,004					
TG mg/dl	Açlık	144,9	54,3	131	49	252	149,0	60,4	140	50	324	0,817
	2. saat	186,7	89,2	169	69	505	167,4	83,4	150	43	423	0,348
	4. saat	205,8	81,2	190	67	389	191,1	77,9	186	51	371	0,686
p		0,008					0,050					

Koroner arter hastalığı olan hastalarda açlık tokluk trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında açlık trigliserid 167,3 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 170,5 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 193,5 mg/dl olarak ölçüldü. Koroner arter hastalığı olanlarda tokluk trigliserid düzeylerin istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p: 0,276). Koroner arter hastalığı olmayanlarda açlık trigliserid düzeyi 141,4 mg/dl, 2. saat tokluk trigliserid 179,1 mg/dl, 4. saat tokluk trigliserid 199,9 mg/dl olarak ölçüldü. Koroner arter hastalığı olmayan hastalarda tokluk trigliserid düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış tespit edildi (p: 0,001). Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 24. Koroner arter hastalığı ile lipid profilinin zaman içinde değişimi

		KAH yok (n=48)					KAH var (n=13)					p
		Ort	S.S	Med	Min	Max	Ort	S.S	Med	Min	Max	
TK mg/dl	Açlık	183,3	46,8	186	90	296	178,5	34,6	176	134	272	0,520
	2. saat	177	38,1	173	114	291	155,8	29,7	153	96	208	0,077
	4. saat	177,3	41,1	171	102	284	171,2	23,2	168	140	221	0,738
p		0,236					0,607					
LDL kolesterol mg/dl	Açlık	114,5	40,4	115	28	228	103,1	30,9	102	42	163	0,315
	2. saat	106,7	32,8	106	35	182	87,8	31,4	88	32	148	0,047
	4. saat	102,6	33,9	100	33	203	99,5	31,3	94	53	152	0,641
p		0,024					0,042					
HDL kolesterol mg/dl	Açlık	41,4	13,5	40	21	84	37,3	9,1	38	23	53	0,393
	2. saat	36,5	9,8	37	20	67	31,3	12,6	29	20	69	0,018
	4. saat	37,2	10,9	35	20	67	35,1	13,9	32	24	79	0,263
p		0,006					0,007					
TG mg/dl	Açlık	141,4	52,9	130	49	252	167,3	68,2	141	78	324	0,198
	2. saat	179,1	84,9	162	43	505	170,5	94,2	146	49	423	0,591
	4. saat	199,9	79,4	190	67	389	193,5	82	186	51	371	0,853
p		0,001					0,276					

5. TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda zamanla diyabete bağılı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar genellikle hiperglisemi görülmesinden 15-20 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi diyabetik komplikasyonların oluşumunda major olarak yer almaktaysa da yapılan çalışmalarda dislipideminin de bu komplikasyon gelişimine önemli ölçüde katkısı olduğu görülmektedir. Bir çok insan diyabet olduğunu bilmeden diyabetin komplikasyonları gelişmiş halde veya diyabet olduğunu bilen ancak komplikasyonlarından habersiz şekilde yaşamına devam etmektedir. Diyabetik hastalarda dislipidemi trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, VLDL düzeyinde artış, aterosjenik küçük yoğun LDL kolesterol parçacıklarında artış ile karakterizedir.³⁶ Leiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemi tedavisi ile oksidatif stresi azaldığını, endotel disfonksiyonunun gerilediğini ve mikrovasküler komplikasyonların diyabetik hastalarda ilerlemesinin geciktiğini göstermiştir.³⁷

Açlık trigliserid düzeylerinde yükseklik ile artmış KAH riski arasındaki ilişki bilinmekle birlikte,³⁸ son dönemlerde tokluk trigliserid düzeylerindeki artışın ateroskleroz gelişimde açlık trigliserid değerinden daha önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir.²⁶ Diyabette trigliserid düzeylerinde yaygın olarak gözlenen artış nedeniyle, özellikle de yemek sonrası görülen hipertrigliserideminin aterosklerotik kalp hastalığına önemli ölçüde katkıda bulunması mümkündür. Lipid profilleri açlık durumunda bireylerde ölçülür, oysa yetişkin bir bireyin 4-6 saatte bir beslendiğini ve çoğunun uyku süresi dışında tokluk durumunda olduğunu görmekteyiz ve kişinin açlık durumuna geçmesi için ortalama 8 saat gerekmektedir. Yani günün 3/4'ünü (12-16 saatini) tokluk durumunda geçirmektedir ve aslında tokluk trigliserid düzeyleri kardiovasküler hastalıklarda daha etkili olabilir, bu nedenle, açlık ölçümleri diyabetli kişilerde kardiyovasküler riski değerlendirilmesi için uygun olmayabilir, postprandiyal lipemi maskelenebilir.³⁹

Bizde bu çalışmamızda diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla açlık tokluk trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Yapılan alışmalar, Tip 2 diyabetik hastalarda olguların da kan glukozunun takibin de önemli bir parametre olan hemoglobin A1c (HbA1c)'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngörücüsü olduğunu göstermiştir.²² Hb A1c diyabetik hastalarda diyabetin regülasyonunu gösteren bir belirteçtir. Diyabet ile trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda trigliserid ve VLDL'nin lipoprotein lipaz aracılığı ile hidroliz edildiğini ve lipoprotein lipazın insülin eksikliğinde veya yokluğunda etkisinin azaldığını görmekteyiz. O halde diyabetik hastalarda insülin eksikliğine bağlı bu enzim aktivitesindeki azalmayla serum trigliserid düzeylerinin postprandial dönemde insülin eksikliğine ve/veya yokluğuna bağlı olarak artması beklenebilir. Bizim alışmamızda açlık tokluk trigliserid düzeylerini karşılaştırdığında ise tüm hastalarda 4.saat tokluk trigliserid değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Ancak hemoglobin A1C düzeylerinde yükselmeye paralel olarak hem açlık hemde tokluk trigliserid seviyelerinde artış olduğu görüldü. Bunun nedeni hastaların tamamında insülinin tam veya kısmi eksikliği bulunması ve buna bağlı ılımlı ya da ciddi lipoprotein lipaz aktivitesi eksikliğine rastlanması ve diyabetik hastalarda apo CII eksikliğinin olması olarak gösterilebilir.

Ateroskleroz diyabet ve obezite varlığında artmaktadır ve diyabet günümüzde koroner arter hastalığı ile eş değer kabul edilmektedir.² Tip 2 diyabet, her iki cinste ve tüm etnik gruplarda kilolu olmakla paralellik göstermektedir. Tip 2 diyabet riski kilolu olmanın derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. Hemşire Sağlık alışmasında BMI arttıkça tip 2 Diyabet geliştirme riskinin arttığı görülmüştür. Bu alışmada, BMI <22 kg/m² olanlarda diyabet riski en düşük bulunmuştur. BMI 35 kg/m²'ye çıktığında rölatif risk 40 kat arttığı görülmüştür.⁴⁰ İngiltere'de Genel Uygulama Araştırma Veri Tabanı'nda, bireylerin BMI ile diyabet tanısı aldığı zamana dair yapılan bir çalışmada aynı yaş grubunda kadınlarda diyabet tespit edildiğinde BMI ortalama 1,8 kg/m² erkeklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur.⁴¹ Bizim alışmamızda da benzer şekilde hastaların ortalama BMI 31,4±,2 kg/m² olarak bulunmuş ve benzer şekilde kadınlarda ortalama BMI 2,4 kg/m² erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur Diyabetik olmayan kişilere bakıldığında erkeklerin koroner arter hastalığı açısında kadınlara göre daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür.⁴² Bu risk menapoz sonrasında kadın ve erkeklerde eşitlenmekte ve 65 yaş üstünde kadınlarda erkekleri geçmektedir. Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri (TEKHARF) alışmasının 2013

sonuçlarına göre ülkemizde 1990-2013 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre, 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde 1000 kişi yılında 7,5, kadınlarda 3,74 düzeyinde olduğu gösterilmiştir.⁴³

Hu G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25-72 yaş arası 51,735 Finlandialı'nın erkek ve kadın ayrı ayrı diyabet, diyabet ve miyokard infarktüs ve miyokard infarktüs ve diyabeti olmayan şeklinde üç gruba ayrılmış ve mortalite verileri 17,2 yıl boyunca izlenmiş. Toplamda 9,201 ölüm tespit edilmiş ve erkeklerle kadınlar arasında benzer mortalite oranları tespit edilmiştir. Her iki cinsiyette de diyabet ve miyokard infarktüs öyküsü kardiovasküler ve bütün nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin derecede yükseltmiş, diyabetin varlığında kadınlarda daha yüksek mortalite riski bulunmuş, miyokard infarktüs göreceli etkisi ise erkeklerde daha yüksek oranlarda bulunmuştur.⁴⁴ Women's Health Study'de yapılan çalışmada da 509 kadın 11,4 yıl boyunca izlenmiş ve tokluk trigliserid değerlerinin diğer tüm kardiovasküler düzeltmeler yapıldıktan sonra artmış kardiovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁵

Onat ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdiği büyük ölçekli bir çalışmada DM ve KAH olmayan 2619 yetişkin yaklaşık 7 yıl süre ile izlenmiştir. Bu çalışmaya göre IGF (bozulmuş glukoz toleransı) kadınlarda KAH'nın bağımsız bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır.⁴⁶ Bizim çalışmamızda da kadın ve erkekler arasında koroner arter hastalığı sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Erkeklerle kadınlarda diyabete bağlı koroner arter hastalığı riskindeki artışın mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Bu bilgiler ışığında kadınlardaki adipoz dokunun daha fazla olması, prediyabetin daha sık görülmesi ve diyabetin etkilerine daha uzun süre maruz kalmaya bağlı olarak kadınlarda ve erkeklerde bu riskin eşitlendiği düşünülmüştür.⁴⁷ Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiovasküler olaylar diyabetik olmayanlara göre daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Koroner arterlerde plak oluşumunun başlamasında ve ilerlemesinde yüksek serum LDL kolesterol düzeylerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde mevcut LDL kolesterol düşürücü tedavilere rağmen hala koroner arter hastalıklarına sıkça rastlamaktayız. Bu da bize sadece LDL kolesterol düzeylerinin değil trigliserid ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin koroner arter plak gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çünkü trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerin tokluk durumunda postprandial dönemde plak gelişimi ve koroner arter hastalığı ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak koroner

arter hastalarında tokluk hiperlipidemi özelliklerini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmamıştır.⁴⁸ Kopenhag genel nüfus çalışmasında normal gıda alımından sonra HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterildi LDL kolesterol düzeylerinde 2 saatte 0,6 mmol/l azalma tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. Bizim çalışmamızda da LDL median değerinde 2. saatte 7 mg/dl azalma tespit edildi ve bu azalma anlamlı olarak kabul edildi. Kopenhag genel nüfus çalışmasında albümin düzeylerine de eş zamanlı olarak bakılmış ve 2. saatte albümin düzeyleri ve LDL düzeylerinde benzer düşüş olduğu görülmüş ve bu düşüşün beslenmeye bağlı gıda ve sıvı alımı ile oluşan hemodilüsyona bağlı olabileceği düşünülmüş ve hemodilüsyona bağlı gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra anlamlı fark olmadığı görülmüştür.³⁹ Türk Kalp Çalışması, ülkemizde HDL-kolesterol düşüklüğünün gösterildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada ortalama HDL düzeyleri erkekler için 38,3 mg/dl, kadınlar için ise 45,5 mg/dl olarak bildirilmiştir.⁴⁹ Bizim çalışmamız da erkeklerde benzer şekilde HDL 36,1 mg/dl ve kadınlarda 45,2 mg/dl olarak bulundu.

Romero ve Moran tip 2 diyabetli hastalarda görülen diyabetik ayak ülseri ve mikroalbuminüri ilişkisini inceleyen çalışmalarında mikroalbuminüri, diyabet hastalığının süresi, yaşlanma, sigara kullanımı ile diyabetik ayak ülseri gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu tespit edilmiş ve hatta mikroalbuminürinin diyabetik ayak ülserinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.⁵⁰ Gall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ayak ülserleri sıklığı normoalbuminüri hastalarda % 5, mikroalbuminüri hastalarda % 13 ve makroalbuminüri hastalarda % 25, oranlarında albuminürinin derecesine göre artan oranlarda tespit etmişlerdir. Hipertansiyon prevalansı normoalbuminüri hastalarda % 48, mikroalbuminüri hastalarda % 68 ve makroalbuminüri hastalarda % 85 olarak tespit etmişlerdir. Proliferatif retinopati prevalansı sırasıyla normoalbuminüri de % 2, mikroalbuminüri de % 5 ve makroalbuminüri de % 12 olarak tespit edilmiştir. Koroner kalp hastalığı prevalansı, normoalbuminüri de % 22 ile mikroalbuminüri de % 26 ve diğer hastalara kıyasla makroalbuminürisi % 46 olan hastalarda daha sık olduğunu tespit etmişlerdir.⁵¹ Bizim çalışmamızdaki 42 hastada diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati aynı anda bulunmakta ve bu hastalardan 12 tanesine diyabetik ayak öyküsü eşlik etmekteydi. Yine

bizim çalışmamızda da 2'den fazla komplikasyonu olan hastalara da koroner arter hastalığı daha fazla görülmekte idi.

Hipertansiyon, çeşitli patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak gelişmektedir. Williams ve arkadaşlarının yaptığı Utah aile çalışması sonucunda esansiyel hipertansiyonlu bireylerin % 12'sinde eşlik eden dislipidemi tespit edilmiştir.⁵² Genovefa ve arkadaşları hipertansif ve normotansif bireylerde açlık ve tokluk trigliserid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada hipertansif bireylerde plazma TG konsantrasyonunun normal olan gruba göre 4. ve 6.saatlerde arttığını ve daha uzun süre yüksek kaldığını tespit etmiştir.³ Hwu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastalara 3 gün 1000 kkal yüksek yağlı karışık bir diyet verilmiş ve hipertansif olmayanlarda trigliserid değerleri 4. saatte yükselme olduğu göstermişken, hipertansif bireylerde 5. saatte yükselme olduğunu ve daha uzun süre yüksek kaldığını aynı zamanda hipertansiyon ve hipertrigliseridemi olan hastalarda insülin direncinin daha fazla olduğunu ve postprandial dönemde trigliserid yüksekliğinin daha fazla olduğunu göstermiştir.⁵³ Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan her iki hasta grubunda da trigliserid düzeylerinde anlamlı artış bulunmuş ancak hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızın tek öğün içeren bir test ile yapılması, testin 4. saatte sonlandırılması ve çalışmamızdaki tüm hastaların diyabet olması nedeni ile halihazırda bozulmuş bir lipid metabolizması olmasına bağlı olacağı düşünülebilir.

Axelsan ve arkadaşlarının normotrigliseridemik kişilerde yaptığı çalışmada 10 yıl günde en az 10 sigara içen kişilerle aynı trigliserid değerine sahip sigara içmeyen kişilerin karşılaştırıldığı çalışmada HDL kolesterol düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük bulmuş ve postprandial trigliserid değerini sigara içenlerde içmeyenlere göre % 50 daha fazla olarak bulmuştur. Bu çalışmada postprandial trigliserid değerleri ile açlık HDL kolesterol değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.⁵⁴ Mero ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da sigara içenlerde HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerlerini sigara içenlerde ve içmeyenlerde benzer bulmuş, ancak postprandial trigliserid değerlerinin açlık durumuna sigara içenlerde 8. Saatte, sigara içmeyenlerde 6 saatte düştüğünü yani sigara içenlerde daha yavaş düşüş gösterdiğini ve postprandial trigliserid düzeylerinin daha uzun süre yüksek kaldığını göstermiştir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak HDL düzeyleri

sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük tespit edilmiştir, sigara içenlerde ve içmeyenlerde her iki grupta da tokluk trigliserid değerlerinde artış tespit edilmiş, ancak sigara içmeyenlerde bu artış anlamlı kabul edilmişken sigara içenlerde bu artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemiştir. Ancak hem açlık hemde tokluk trigliserid değerleri sigara içenlerde içmeyenlere göre bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek bulunmuştur.

Diyabeti olmayan kişilerde postprandial dönemde trigliserid düzeylerinin erkeklerde daha yüksek seyrettiğini görmekteyiz.⁵⁶ Bu durum kadınlarda erkeklere göre daha yavaş absorpsiyona, daha fazla şilomikron ve trigliseridin dolaşımdan temizlenmesine bağlı olabilir. Diyabetik kişilerde ise hem açlık hemde tokluk plazma kalıntı lipoprotein kolesterol seviyeleri yükselmektedir ve bunun etkilerinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Aynı zamanda diyet ile alınan lipid klerensinin premenapozal kadınlardaki avantajının diyabetik hastalarda ortadan kalktığını ve östrojenin tedavisi ile de postmenapozal kadınlarda trigliserid seviyeleri artmadığı görülmüştür.⁵⁷ Bizim çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak her iki cinsiyette de tokluk trigliserid seviyelerinde anlamlı artış tespit edilmiş ancak cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları diyabetin makrovasküler komplikasyonlarına sahip olan hastalar, diyabetin makrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik hastalar, diyabeti ve makrovasküler hastalığı olmayan kişileri karşılaştıran çalışmalarında postprandial trigliserid düzeyinin diyabetik hastalarda daha uzun süre, daha yüksek seviyelerde seyrettiğini gözlemişlerdir. Makrovasküler komplikasyonu olan hastalarda postprandial trigliserid seviyeleri olmayanlara göre daha yüksek seyretmiş ancak makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığını saptamışlardır.⁵⁸

Diyabetik ayak sıklığı bir çok çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha sık olarak bulunmuştur.^{59,60} Diyabetik ayak gelişiminde sistemik ve lokal faktörlerin eşlik ettiğini görmekteyiz. Sistemik faktörlere baktığımızda diyabetin uzun dönem etkilerine bağlı gelişen başta diyabetik nöropati ve vasküler değişiklikler olmak üzere diyabetik nefropati, diyabetik retinopatiyi görmekteyiz. Lokal risk faktörleri olarak da iskemi enfeksiyon ve ayakta meydana gelen anatomik deformiteleri sayabiliriz.⁵ Diyabetik ayak yarası oluşumu ve buna bağlı amputasyon gelişiminde periferik arter hastalığı en

sık görülen komorbid faktörler arasında sayılmaktadır. Melton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabet tanısı konulduğunda olguların % 8'inde periferik arter hastalığı tanısı da konulduğu, 10 yıl ve üzeri diyabet hastalığı varlığında periferik arter hastalığı prevalansının % 15; 20 yıl ve üzeri diyabet hastalığı varlığında ise periferik arter hastalığı prevalansının % 45'e çıkabileceğini bildirmiştir.⁶¹ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde diyabetik ayak görülme sıklığı kadınlara göre daha yüksek oranlarda bulunmuş ve diyabetik ayak öyküsü olan 12 hastadan 2 sinde (% 16,6) periferik arter hastalığı bulundu.

Diyabetik nefropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nefropatinin ülkemizdeki sıklığına baktığımızda hemodiyalize giren hastaların % 35'i diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliğine bağlıdır.²⁰ Penno G ve arkadaşlarının 15773 kişilik çalışmasında diyabetik nefropati ile trigliserid değerlerini karşılaştırmış ve trigliserid yüksekliği ile diyabetik nefropati varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur.⁶² Hirano yaptığı çalışmada diyabetik nefropatisi olan hastalarda insülin direnci ve glisemik kontrolden bağımsız olarak serum trigliserid değerinin daha yüksek olduğunu, LDL boyutlarının diyabeti olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu, hepatik lipaz aktivitesinin değiştiğini, postprandial dönemde lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığını ve von willebrand faktör düzeylerinin artarak endotel hasarı yapabileceğini göstermiştir.⁶³ Tentolouris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli normotrigliseridemik mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalardaki postprandial trigliserid seviyelerini karşılaştırmıştır ve sonucunda postprandial trigliserid seviyeleri her iki grupta da açlık trigliserid düzeyine göre artış göstermiş ve mikroalbuminüri olan hastalarda olmayanlara göre yüksekliğini istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu göstermiştir.⁶⁴ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyabetik nefropatisi olan hastalarda tokluk trigliserid düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı artış tesbit edildi. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayanlar arasında ise tokluk trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni bizim çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan hasta sayısı 49 iken diyabetik nefropatisi olmayan hasta sayısının 12 olması olarak değerlendirilebilir.

Diyabetik nöropati, diyabetik hastaların yaklaşık % 50'sinde uzun vadede görülen ve sık olarak karşımıza çıkan bir komplikasyondur.⁶⁵ Diyabetik nöropati ağrı, düşme, his kaybı, diyabetik ayak gelişimi ve amputasyon açısından önemli bir risk faktörüdür.

Tip 1 DM de sıkı glisemik kontrol ile nöropati riski azalmışken tip 2 DM de azalma olmuş ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.⁶⁶ Glisemik kontrol ile diyabetik nöropatinin ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma olmasına rağmen hiperlipidemi ve nöropatinin ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. EURODIAB çalışmasında 1172 tip 1 DM'li hasta izlenmiş ve diyabetik nöropati riskinde glisemik kontrol dışında hipertrigliseridemi, sigara içimi, hipertansiyon ve BMI in etkili olduğu bulunmuştur.⁶⁷ Mc Manis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra ağırlı nöropatisi olan 6 hasta tanımlanmış ve hastalarda yüksek trigliserid seviyesi tespit edilmiş ve trigliserid seviyelerinin normale dönmesi ile 1 hastada semptomların gerilediğini göstermiştir.⁶⁸ Utah diyabetik nöropati çalışmalarında 218 tip 2 diyabetik hasta incelenmiş ve obezite ve trigliserid yüksekliği kan şekeri regülasyonundan bağımsız olarak nöropati ile ilişkili bulmuştur.⁶⁹ Bizim çalışmamızda da 61 hastanın 57 tanesinde diyabetik nöropati tespit edildi ve diyabetik nöropatisi olan hastalarda açlık ve tokluk trigliserid düzeyleri olmayanlara göre daha yüksekti ancak sadece 4 hastada nöropati olmadığı için diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastaları istatistiksel olarak karşılaştırmak için yeterli değildi. Ayrıca diyabetik nöropatisi olan hastalarda tokluk trigliserid seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Diyabetik nöropatisi olmayan hastalardaki durumu değerlendirmek için daha fazla hasta üzerinde çalışma yapılması yararlı olacaktır.

Diyabetik retinopati gelişimindeki en önemli faktör diyabetin regülasyonu iken hiperlipidemisinin de önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır.⁷⁰ Bu durum özellikle diyabetik makula ödemi ile daha yakından ilişkilidir ancak hiperlipidemisinin diyabetik retinopatinin başlamasını ve progresyonunu nasıl etkilediği henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır.⁷¹ Keech ve arkadaşlarının diyabetik retinopati tedavisinde fenofibrat kullanımı ile ilgili 9795 kişilik çalışmada fenofibrat tedavisinin diyabetik makula ödemi ve diyabetik retinopati için uygulanan laser fotokoagülasyon ihtiyacını sırasıyla % 31 ve % 30 azalttığını tespit etmiştir.⁷² Lipid düşürücü tedavilerin diyabetik retinopati üzerine olan etkisi dikkate alındığında hiperlipidemisinin diyabetik retinopati gelişiminde önemli olduğu söylenebilir ancak serum trigliserid düzeylerinin etkisini araştıran çalışmalara baktığımızda ise Penno ve arkadaşlarının 15773 kişilik çalışmasında diyabetik retinopati ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.⁶² Tajunisah ve ark 217 hastada diyabetik retinopati prevalansı ve risk

faktörlerini inceledikleri çalışmalarında, diyabetli hasta olma süresini, hipertansiyonu, diyabetik ayak ülseri varlığını, geçirilmiş alt ekstremité amputasyonunu, diyabetik nöropati varlığını belirgin risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Sigara içimi, iskemik kalp hastalığı, hiperkolesterolemi ve gebelik bu çalışmada retinopati ile ilişkili bulunmamıştır.⁷³

Bizim çalışmamızda da diyabetik retinopatisi olan 51 hasta ve olmayan 10 hasta incelenmiş ve diyabetik retinopatisi olan hastalarda tokluk trigliserid düzeylerinde 4.saatte anlamlı artış tesbit edilmiş ancak retinopatisi olan hastalar ve olmayan hastaların trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diyabetik retinopatisi olmayan hasta sayısı olanlara göre az olduğu için hasta sayıları daha yakın gruplar arasında araştırma yapılması daha uygun olacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile açlık ve tokluk trigliserid düzeylerini karşılaştırmak amacı ile yaptığımız bu çalışmanın sonucunda diyabetik hastalarda diyabetin komplikasyonu olsun ya da olmasın tokluk trigliserid değerlerinde 4. saatte artış olduğu görüldü. Diyabetik nöropati, retinopati ve nefropatisi olan hastalarda ki bu artış istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ancak koroner arter hastalığı ve diyabetik ayakta hasta sayısının da azlığı nedeni ile artış istatistiksel açıdan anlamlı farka ulaşamadı. Erişkin bir kişinin günün 3/4'ünü tokluk durumunda geçirdiği de göz önüne alındığında tokluk trigliseridinin etkilerine daha uzun sürelerde maruz kalmaktadır. O halde açlık trigliserid düzeyleri normal olan bu kişilerde tokluk trigliserid düzeylerindeki bu artış ve olası etkileri gözden kaçabilir ve komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastaların postprandial trigliserid düzeylerini değerlendirmek için bizim önerimiz kolay uygulanabilen standart bir trigliserid yükleme testi belirlemek, bu testin sonuçlarını değerlendirmek amacı ile yeni referans aralıklarının belirlemek ve daha geniş hasta gruplarında çalışmaların sürdürülmesi yönünde olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), **2010**.
2. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**; 285:2486-2497.
3. **Genovefa D, Kolovou MD, Deliana Ch, Daskalova MD, Stella A. Irakliou MD, Evdokia N. Adamopoulou MD, Nektarios D. Pilatis MD, Georgios C. Hatzigeorgiou MD, Dennis V, Cokkinos MD.** Postprandial lipemia in hypertension Journal of the American College of Nutrition Volume 22, Issue 1, 2003 *JAMA* **1988**; 259:3579-86.
4. **Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE.** Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035, *Diabetes Res Clin Pract* **2014**; 137-49.
5. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, **2015**. www.turkendokrin.org
6. **Dinççağ N.** Diyabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum, *Türkiye İç Hastalıkları Dergisi* **2011**; 18 181-223.
7. **Arslan M, Aktürk M, Ayvaz G, Gedik O, Sözen T.** *İç hastalıkları*, Güneş Kitapevi, 3.Baskı: **2012**:2078-2144.
8. **İlkova H, Görtepe U, Özyazar M, Dancı T, Oşar Z, Yumuk DV.** Cerrahpaşa İç Hastalıkları İstanbul kitapevi, 2. Baskı, **2012**:1373-1411.
9. **Gedik VT, Çetinkalp Ş, Kabalak T, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş, Çorakçı A, Tüzün M, Yeşil S.** Diyabetes Mellitus. Erol Ç. *İç Hastalıkları* 1. baskı, Ankara: Nobel Tıp, **2008**:143-172.
10. **Kumar V, Çotran RS, Robbins S, Robbis I.** *Temel Patoloji*; Pankreas, **2005**:641-655.
11. **Safalı M.** *Temel patoloji*, Güneş Kitapevi **2007**:767-770.
12. **Risch N.** Assessing the ol of HLA-linked and unlenked determinants of disease. *Am j Hum Genet* **1987**; 40:1-14.
13. **Büyükgediz A, Böber E.** Tip 1 Dm Reviev, *The Journal of Currenr Pediatrics* **2007**; 5:1-10.

14. Koloğlu S, Güllü S, Başkal N, Arslan M, Gedik O, Çorakçı A, Sözen T. *Kologlu endokrinin medikal*, 2. Baskı Nobel Tıp, **2005**;335-498.
15. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **2001**; 358:1500-3.
16. Gérard J. Mody types df diyabetes mellitus, *Rev Med Liege* **2005**; 60:439-41.
17. Güvener N. Diyabetes Mellitus. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 23. baskı, Güneş Kitabevi Ltd. **2011**.
18. Eli I, Huang C. *Diyabetes mellitus ve yoğun bakım hastası*, Current diagnosis and treatment serisi yogun bakım, 3. baskı, Güneş Kitap Evi **2001**;581-594.
19. Polat B, Batioğlu F. Diyabetik retinopatide güncel tıbbi tedavi yaklaşımları, *Journal of Retina Vitreus* **2007**; 3:153-159.
20. Gültekin S, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: *Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi* **2009**. www.tsn.org.tr
21. Rydén L, Standl E, Mal’gorzata B, Van den Berghe G, Betteridge J, Menko-Jan de B, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara ilişkin Kılavuz: Özet *European Heart Journal* **2007**; 28:88-136.
22. Brackenridge R, Jones D. Endokrin bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar, *Kardioloji* **2009**; 331-337.
23. Gürlek A, Bayraktar M, Savaş C, Gedik O. Amputation rate in 147 Turkish patients with diabetic foot: The Hacettepe University Hospital experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **1998**; 106:404-9.
24. Haffner SM. American Diabetes Association.. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* **2004**; 27:S68-71.
25. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* **1993**;16:828-834.
26. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipemia and triglycerid-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem* **1995**; 41:153-15.
27. Manninen V1, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment, *Circulation* **1992**; 85:37-45.

28. **Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* **1990**; 82:495-506.
29. **Funada J, Sekiya M, Hamada M, Hiwada K.** Postprandial elevation of remnant lipoprotein leads to endothelial dysfunction *circulation journal*. **2002**; 66:127-1.
30. **Ulukaya E.** *Lippicott's mustrated reviews serisinden biyokimya*, Nobel kitap evi **1997**:213-222.
31. **Işıldak M, Güven GS, Gürlek A.** Metabolik sendrom ve insülin direnci, *Hacettepe Tıp Dergisi* **2004**; 35:96-99.
32. **Henry N.** Ginsberg REVIEW: Efficacy and Mechanisms of Action of Statins in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia, *The Journal of Clinical Endocrinology* **2006**; 91:383-92.
33. **Anber V, Griffin BA, McConnell M.** Influence of plasma lipid and LDLsubfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial Wall proteoglycans. *Atherosclerosis* **1996**; 124:261-271.
34. **Anton FH, Stalenhoef A, Jacqueline de G.** Açlık ve tokluk serum trigliseritlerinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi ve kalıntı-benzeri lipoproteinlerinin ve küçük yoğun LDL'nin rolü *Türkiye Klinikleri* **2008**; 3.
35. **Packard DJ.** Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein *CJ Packard - Biochemical Society Transactions*, **2003**; 31:1066-9.
36. **Taşkinen MR.** Diabetic dyslipidemia *Atherosclerosis Supplements* **2002**; 3:47-51.
37. **Leiter LA.** The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes Res Clin Pract* **2005**; 68:3-14.
38. **Carlson LA, Bottiger LE.** Ischaemic heart-disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospective study. *Lancet* **1972**; 1:865-868.
39. **Langsted A, Nordestgaard BG.** Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* **2011**; 57:482-9.
40. Türkiye endokrin ve metabolizma derneği obezite grubu obezite klavuzu **2015**.
www.turkendokrin.org
41. **Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Wild SH, Sattar N.** Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group Diabetologia* **2011**; 54:3003-6.

42. **Criqui MH.** Kardiovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi *Cecil Textbook of Medicine*, 23.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. **2011**:301-305.
43. **Onat A, Çakır H, Karadeniz Y, Dönmez İ, Karagöz A, Yüksel M, Can G.** TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış, *Türk Kardiyol Dern Arş* **2014**; 42:511-516.
44. **Hu G.** Sex differences in cardiovascular and total mortality among diyabetic and non-diyabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diyabetologia* **2005**; 48:856-861.
45. **Bansal S, Buring JE, Rifai N.** Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* **2007**; 298:309-316.
46. **Onat A, Can G, Cicek G, Ayhan E, Dogan Y, Kaya H.** Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diyabetes, diyabetes, and coronary disease in non-diyabetic adults. *Acta Diyabetol* **2013**; 519-28.
47. **Sanne AE, Peters RR, Huxley MW.** Diyabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events, *Diyabetologia* **2014**; 57:1542-1551.
48. **Nakamura A, Monma Yuto, Kajitani S, Kozu K, Ikeda S, Noda K, Nakajima S, Endo H, Takahashi T, Nozaki F.** Different postprandial lipid metabolism and insulin resistance between non-diyabetic patients with and without coronary artery disease, *Journal of Cardiology* **2015**; 1.
49. **Tokgözoğlu L, Kaya EB, Çetin E, Ergene O.** EUROASPIRE III Türkiye Çalışma Grubu EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş* **2010**; 38:164-172.
50. **Romero FG, Moran FG.** Relationship of microalbuminuria with the diyabetic foot ulcers in type 2 diyabetes. *J Diyabetes and Its Complications* **1998**; 12:193-6.
51. **Gall MA, Rossing P, Skøtt P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH.** Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diyabetic patients. *Diyabetologia* **1991**; 34:655-61.
52. **Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BM, Wu LL, Hasstedt SJ, Barlow GK, Stephenson SH, Lalouel JM, Kuida H.** Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* **2002**; 16:487-93.
53. **Hwu CM, Kwok CF, Kuo CS, Hsiao LC, Lee YS, Wei MJ, Kao WY, Lee SH, Ho LT.** Exacerbation of insulin resistance and postprandial triglyceride response in newly diagnosed hypertensive patients with hypertriglyceridaemia, *Journal of Hypertension* **2002**; 482-493.

54. **Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U.** Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* **1995**; 237:449-455.
55. **Mero N, Syvanne M, Eliasson B, Smith U, Taskinen MR.** Postprandial elevation of ApoB-48-containing triglyceride-rich particles and retinyl esters in normolipemic males who smoke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**;2096-2102.
56. **Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ.** Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* **1988**; 29:469-479.
57. **Lopez-Miranda J, Williams C, Dietary DL.** Physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism *British Journal of Nutrition* **2007**; 458-473.
58. **Kumar V, Madhu SV, Singh G, Gambhir JK.** Post-Prandial Hypertriglyceridemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with and without Macrovascular Disease 2010. *J Assoc Physicians India* **2010**; 58:603-7.
59. **Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N.** Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med* **2013**; 30:964-972.
60. **Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN.** Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PloS One* **2015**; 6:10.
61. **Melton LJ, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR.** Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* **1980**; 3:650-4.
62. **Penno G Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Lamacchia O, Pontiroli AE, Arosio M, Orsi E, Pugliese G.** Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study 2015, *PloS One* **2015**; 1.
63. **Hirano T.** Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* **1999**; 71:22-4.
64. **Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, Perrea D, Kyriaki D, Papavasiliou EC, Tselepis AD, Katsilambros N.** High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria, *Journal of Lipid Research* **2007**; 48:218-25.
65. **Tesfaye S, Boulton AJ.** Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* **2010**; 33:2285-2293.
66. **Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA.** Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; 13:6:

67. Solomon T, Nish C, Simon EM, Eaton DM, John DW, Christos M, Constantin IT, Daniel RW, John HF. For the EURODIAB Prospective Complications Study Group Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy *N Engl J Med* **2005**; 352:341-350.
68. Mc Manis, PG Windebank AJ, Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology* **1994**; 44:2185-2186.
69. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic Neuropathy **2013**; 5:436-442.
70. Fu D, Wu M, Zhang J, Du M, Yang S, Hammad SM. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy. *Diabetologia* **2012**; 55:3128-40.
71. Apaydin KC, Bilgin AB. Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Medical Treatment, *Journal of Retina-Vitreus* **2010**; 18:61-65.
72. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimmet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet* **2007**; 370:1687-97.
73. Tajunisah I, Nabilah H, Reddy SC. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy-a study of 217 patients from University of Malaya Medical Centre. *Med J Malaysia* **2006**; 61:451-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Durdane BAKLALI GÜLTEKİN
Doğum Tarihi ve Yeri : 22/06/1983, ADANA
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilimdalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0507 754 31 83
e. mail : qdr.durdane@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
Sarıçam/ADANA
Yenişehir Sağlık Ocağı Merkez/Ş.URFA
Dernek Üyelikleri : -
Yabancı Dil(ler) : Almanca, İngilizce