

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



SON BEŞ YILDA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE DÜZENLİ OLARAK TAKİP EDİLEN DİYABETİK BİREYLERLE, DÜZENLİ OLARAK KONTROLE GELMEYEN DİYABETİK BİREYLER ARASINDA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNİN VE LABORATUVAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MELEK ÇAĞLAYAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



SON BEŞ YILDA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNDE DÜZENLİ OLARAK TAKİP EDİLEN DİYABETİK BİREYLERLE, DÜZENLİ OLARAK KONTROLE GELMEYEN DİYABETİK BİREYLER ARASINDA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNİN VE LABORATUVAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.MELEK ÇAĞLAYAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA – 2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Hocam Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU'na ve İç Hastalıkları A.B.D Başkanı sayın Hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a, İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,
Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları ve Radyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,
Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim şefkatini hissettiren ve her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama, her zaman yanımda olan kardeşlerime ve ikizim Dr. Dilek ÇAĞLAYAN'a ve sevgili arkadaşım Dr. Kübra DEMİR KÖSKÜ'ye

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Son beş yılda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde Düzenli Olarak Takip Edilen Diyabetik Bireylerle, Düzenli Olarak Kontrole Gelmeyen Diyabetik Bireyler Arasında Komplikasyon Gelişiminin ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi,

Dr. Melek Çağlayan, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018

Amaç: Çalışmamızda diyabet tanısı alan hastalarda, diyabet eğitimi ve belli aralıklarla düzenli olarak klinik takip ve zamanında müdahaleler ile, glisemik kontrol, lipid profili, tam kan, böbrek fonksiyon testleri, idrar albumin-kreatinin oranları gibi laboratuvar tetkikleri, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümler ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminin ve progresyonunun önlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya son beş yılda Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, düzenli takibe gelen ve düzenli takibe gelmeyen yeterli kayıtlı verisi olan , 18 yaş ve üzeri, Tip 2 DM tanısı alan hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastalar takibe düzenli ve düzensiz gelen şeklinde 2 gruba ayrıldı. Toplam 222 (%61.4) hasta takibe düzenli gelirken, 139 (%38.6) hasta düzensiz gelmekteydi. Gruplar yaş, cinsiyet dağılımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü açısından benzerdi. Takibe düzensiz gelen hastaların ortalama diyabet süresi düzenli gelenlerden daha yüksek bulundu (11.6 ± 7.5 vs 8.3 ± 7.1 , $p < 0.001$). Takibe düzensiz gelen grubun VKİ ortalaması 32.4 ± 6.4 kg/m^2 , diğer grubun 31.3 ± 5 kg/m^2 olarak hesaplandı ($p=0.14$). Takibe düzensiz gelen grubun vücut ağırlığı ortalaması 87 ± 16 kg, diğer grubun ise 82.2 ± 11.9 kg bulundu ($p=0.003$). İki grup arasında kalça çevresi açısından fark yok iken, bel çevresi takibe düzensiz gelen grupta daha yüksek bulundu (105.4 ± 15.7 vs 100.7 ± 13.7 , $p=0.005$). Sigara kullanımı ve egzersiz yapma oranları açısından gruplar arasında fark bulunmazken, tıbbi beslenme tedavisine uyanların oranı takibe düzenli gelen grupta daha yüksek bulundu (%36.5 vs %18.7, $p < 0.001$). Gruplar komorbid hastalıklar ve diyabetik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında takibe düzensiz gelen grupta, koroner arter hastalığı, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati ve diyabetik ayak varlığı daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$). Hipertansiyon,

periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabetik retinopati, hipoglisemi ve üriner sistem enfeksiyonu öyküsü sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Çalışma grupları laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırıldığında, takibe düzensiz gelen hastalarda açlık plazma glukozu, HbA1C, trigliserid ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.023$ ve $p=0.017$).

Sonuç: Diyabete bağlı komplikasyonların veya progresyonunun, morbidite ve mortalitenin önlenmesi için hastaların belli aralıklarla düzenli takibi hem HbA1c deki değişikliklerin önceden farkedilmesini ve glisemi kontrolünün bozulmadan erken tedavi müdahalelerinde bulunulmasını hem de kontrol edilebilir risk faktörlerinin önlenmesi ve hasta eğitimi açısından olanak sağlar. Düzenli kontrole gelme diyete uyumu artırıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Diyabete Bağlı Komplikasyonlar, HbA1c, Takip

ABSTRACT

Evaluation of Complication Development and Laboratory Data Between Diabetic Individuals with Regular Follow-up and Diabetic Individuals Who Were'nt Regularly Check in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic, in Last Five Years

Dr. Melek Çağlayan, Doctoral Thesis, Konya 2018

Objective: In our study, we aimed to investigate the relationship between laboratory tests, such as glycemic control, lipid profile, complete blood count, renal function tests, urine albumin-creatinine ratios, antropometric measurement, such as body weight, body mass index, circumference of waist, the development and progression of complications related to diabetes and diabetes education, periodic clinical follow-up and timely interventions in patients diagnosed with diabetes.

Methods: Patients, over 18 years old, admitted to Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic, who have been followed up regularly and who do not have regular follow-up, were enrolled to the study.

Results: The patients included in the study were divided into two groups as regular and irregular follow-up. A total of 222 (61.4%) patients had regular follow-up, while 139 (38.6%) patients were irregular. The groups were similar in terms of age, gender distribution, systolic and diastolic blood pressure measurement. The mean duration of diabet of patients with irregular follow-up was higher than the regular ones (11.6 ± 7.5 vs 8.3 ± 7.1 , $p < 0.001$). The mean BMI was 32.4 ± 6.4 kg / m² of patients with irregular follow-up in diabetes and the other group was 31.3 ± 5 kg / m² ($p = 0.14$). The mean weight of the group was 87 ± 16 kg with irregüler follow-up and the other group was 82.2 ± 11.9 kg ($p = 0.003$). While there was no difference between the two groups in terms of hip circumference, waist circumference was higher in the irregular group (105.4 ± 15.7 vs 100.7 ± 13.7 , $p = 0.005$). While there was no difference between the groups of smoking and exercise rates, the ratio of those who applied medical nutrition therapy was found to be higher in the group following regular (36.5% vs 18.7%, $p < 0.001$). When the groups were compared in terms of comorbid diseases and diabetic complications, there was a higher rate of coronary artery disease, diabetic kidney disease, diabetic neuropathy and diabetic foot in the irregüler follow-up group ($p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.002$, respectively). There was no difference between the groups in terms of the incidence of hypertension, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, diabetic retinopathy, hypoglycemia and urinary tract infection.

When the study groups were compared according to the laboratory parameters, the mean of fasting plasma glucose, HbA1C, triglyceride and microalbumin / creatinine ratio in spot urine were found to be significantly higher in the patients who were in irregular follow-up ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.023$ and $p = 0.017$, respectively).

Conclusion: Regular follow-up of patients provide prevention of diabetes-related complications or progression, morbidity and mortality. It allows for the early recognition of changes in HbA1c and early treatment interventions without impairing glycemia control, as well as preventing controllable risk factors. Regular follow-up also provides for patient education. Regular follow-up may increase compliance with diet.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, HbA1c, Follow-up



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	5
2.1.3.1.Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	5
2.1.3.2.Diyabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları.....	6
2.1.3.2.1. Kardiyovaskuler hastalıklar.....	6
2.1.3.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Patofizyolojisi.....	7
2.1.3.2.3.Koroner Arter Hastalığı.....	9
2.1.3.2.4.Serebrovasküler Hastalık (İnme).....	9
2.1.3.2.5.Periferik Arter Hastalığı.....	10
2.1.3.3.Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları.....	10
2.1.3.3.1.Diyabetik Retinopati.....	10
2.1.3.3.2.Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik Nefropati).....	11
2.1.3.3.3.Diyabetik Nöropati.....	13
2.1.3.4.Diğer Komplikasyonlar.....	14
2.1.4.Tedavi.....	14
2.1.4.1.İnkretin Bazlı Tedaviler.....	15
2.1.4.2.Sodyum Glukoz Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri.....	16

2.1.4.3.İnsülin Tedavisi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı.....	18
3.2.Dışlama Kriterleri.....	18
3.3. Antropometrik ve klinik ölçümler	18
3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi	19
3.5.İstatistiksel değerlendirme.....	19
3.6.Etik kurul onayı.....	19
4.BULGULAR.....	20
4.1. Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları.....	20
4.2. Tüm hastaların laboratuvar bulguları.....	21
4.3. Hastaların kullandıkları diyabet ilaçlarına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	22
4.4. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması.....	23
4.5. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	25
4.6. Hastaların takip sürelerine göre gruplayarak karşılaştırılması.....	26
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇLAR.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik bulguları.....	20
Tablo 4.2. Hastaların diyabet komplikasyon oranları.....	21
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar bulguları.....	22
Tablo 4.4. Hastaların kullandıkları diyabet ilaçlarına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.5. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.6. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların komorbid hastalıklar ve diyabetik komplikasyonları açısından karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.7. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.8. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların albuminüri düzeylerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.9. Takip süresi “0-5 yıl” olan hastaların karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.10. Takip süresi “6-10 yıl” olan hastaların karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.11. Takip süresi “11-15 yıl” olan hastaların karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.12. Takip süresi “16-20 yıl” olan hastaların karşılaştırılması.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

VKİ	Vücut kitle indeksi
DM	Diyabetes mellitus
Hba1c	Hemoglobin A1c
ACEİ	Angiotensin converting enzim inhibitörü
ARB	Angiotensin reseptör blokörü
MI	Miyokard infarktüsü
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
FFA	Serbest yağ asitleri
ROS	Reaktif oksijen molekülleri
GLUT-4	Glukoz taşıyıcı tip 4
TLR	Toll like reseptör
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
PKC	Protein kinaz C
ET-1	Endotelin 1
TxA2	Tromboksan A2
COX-2	Siklooksijenaz -2
PGI2	Prostasiklin
AGE	Glikasyon son ürünü
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
PAH	Periferik arter hastalığı

NDPR	Nonproliferatif diyabetik retinopati
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
RAS	Renin angiotensin sistemi
GLP1RA	Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti
DPP4	Dipeptidil peptidaz 4
GLP 1	Glukagon benzeri peptid 1
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); anormal karbonhidrat metabolizmasına sekonder gelişen hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. DM, insülin sekresyonunda azalma ya da tamamen yokluğu ve çeşitli derecelerde periferik insülin direnci ile ilişkilidir.

Diyabetli yetişkin hastaların %90 unda, Tip 2 DM görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve rutin laboratuvar tetkikleri sırasında hiperglisemi saptanması ve ileri tetkik yapılması ile tanı alırlar. Semptomatik DM görülme sıklığı tanınan tekniklerin gelişmesi ile giderek azalmıştır. Hipergliseminin klasik semptomları ise; poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, bulanık görme ve kilo kaybıdır.

Beslenme, fiziksel aktivite, diyabet, kardiyovasküler risk faktörleri ve diyabetle ilişkili komplikasyonların değerlendirilmesi için yılda 2-3 kez hastaların fizik muayeneleri ve kontrolleri yapılmalıdır. Her poliklinik kontrolünde kan basıncı ölçülmeli ve diyabetik ayak açısından hasta değerlendirilmelidir. Hedef HbA1c düzeylerine ulaşamamış bireylerde üç ayda bir HbA1c düzeyleri ölçülmeli ve tedavi gözden geçirilmeli, hedef HbA1c düzeylerine ulaşılmış bireylerde altı ayda bir HbA1c düzeyleri ölçülmelidir. Yılda bir kez açlık lipidleri ve spot idrar albumin-kreatinin oranları ölçülmelidir.

Diyabete bağlı morbitide ve mortalite; diyabetin akut komplikasyonları (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum) ve kronik mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (aterosklerozis) komplikasyonları ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet hastalığının başlangıcı sinsidir ve tanı sıklıkla gecikir. Sonuç olarak; diyabet tanısı konduğunda diyabete bağlı komplikasyonlar da mevcut olabilir (Harris 1992). Gliseminin, kan basıncının ve açlık lipid düzeylerinin düzenlenmesi ile bu komplikasyonların progresyonu önlenir. İleri retinopati için lazer tedavisi uygulanabilir ve nefropati için ACEİ (angiotensin converting enzim inhibitör) ve ARB (angiotensin reseptör blokör) verilebilir. Bu müdahaleler miyokard enfarktüsü (MI), inme, alt ekstremitte amputasyonu ve son dönem böbrek hastalığı gibi çeşitli diyabetle ilgili komplikasyonların görülme sıklığını azaltmaktadır (Booth 2006).

Biz de bu çalışma ile diyabet tanısı alan hastalarda, diyabet eğitimi ve belli aralıklarla düzenli olarak klinik takip ve zamanında müdahaleler ile, glisemik kontrol, lipid profili, tam kan, böbrek fonksiyon testleri, idrar albumin-kreatinin oranları gibi laboratuvar tetkikleri,

vücut ağırlığı, vucüt kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümler ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminin ve progresyonunun önlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım

Diyabetes mellitus; insülin sekresyonu ve/veya aktivitesindeki defekt sonucu hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabete sekonder kronik hiperglisemi uzun dönemde birçok organda (göz, böbrek, sinir, kalp ve damar gibi) disfonksiyona ve yetmezliğe neden olur.

Diyabetin gelişiminde çeşitli patolojik süreçler rol oynar. Anormal kan glukoz seviyelerinden; pankreatik adacık β hücrelerinde bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin duyarlı dokularda (karaciğer, kas, yağ dokusunda) insülin direnci sorumludur (Stumvoll 2005). Tip 2 DM'de insülin rezistansı; karaciğerden artmış glukoz üretimine, kas ve yağ dokusunda ise azalmış glukoz alımına neden olur. Ek olarak β hücre disfonksiyonu, azalmış insülin salınımı ve anormal glukoz seviyeleri ile sonuçlanır (Reaven 1988). Çeşitli çalışmalarda; hem adolesanların hem de yetişkinlerin Tip 2 DM tanısı almadan önce pankreatik beta hücre fonksiyonlarının yaklaşık % 80'ini kaybettikleri gösterilmiştir (Weiss 2005, Elder 2015).

Belirgin hiperglisemi semptomları arasında; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen de polifaji ve bulanık görme yer alır. Ayrıca kronik hiperglisemi büyümede yetersizlik ve belirli enfeksiyonlara yakınlıkla birlikte olabilir. Akut ve kontrolsüz diyabetin hayatı tehdit eden sonuçları ise hiperglisemi ile birlikte ketoasidozis ya da non-ketotik hiperosmolar sendromdur.

Uzun süreli diyabet komplikasyonları arasında ise potansiyel görme kaybı ile sonuçlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine giden nefropati, ayak ülseri, amputasyon ve charcot eklemi riski olan periferik nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonomik nöropati vardır. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Diyabetli kişilerde hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması anormallikleri de sıklıkla bulunur (ADA 2010).

DM, hiperglisemiye yol açan patojenik sürecin temeline dayanılarak sınıflandırılır. Diyabetes mellitusun iki büyük sınıfı tip1 ve tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Her iki tipin öncesinde de patolojik süreçler ilerledikçe artan anormal bir glukoz homeostazisi vardır.

Tip 1 diyabet tam ya da tama yakın insülin eksikliğinin sonucudur. Tip 2 DM, çeşitli derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış glukoz üretimi ile karakterize bir grup heterojen hastalıktır. İnsülin direncinin varlığı, Tip 2 DM'nin obezite ve diğer insülin direnci ile ilgili durumlar ile güçlü klinik ilişkisini açıklar. İnsülin etki ve/veya sekresyonundaki farklı genetik ve metabolik defektler, tip 2 DM'deki ortak hiperglisemi fenotipinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu metabolik defektlerin bilinmesi tedavi açısından önemlidir, çünkü günümüzde spesifik metabolik bozukluğu hedef alan farmakolojik ajanlar mevcuttur. Tip 2 DM gelişmeden önce, bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak sınıflandırılan bir anormal glukoz homeostaz dönemi görülür (Harrison's 2013).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus ve komplikasyonları önemli bir küresel sağlık tehdidi oluşturmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF); küresel olarak 2015 yılında 11 yetişkinden birinde (20-79 yaş arası, 415 milyon yetişkin) diyabetes mellitus olduğunu tahmin etmektedir.

2040 yılına kadar DM'li hasta sayısının 642 milyona çıkacağı ve en büyük artışın düşük gelir düzeyinden orta gelir düzeyine geçiş yaşayan bölgelerden olacağı tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation 2015). Ancak, bu tahminler özellikle hızlı epidemiyolojik geçişler yaşayan bölgelerde, diyabetin gerçek küresel yükünü yeterince yansıtamamış olabilir (Zimmet 2017).

Epidemiyolojik olarak; DM'li hasta sayısındaki artışın nedenleri; yaşlanan nüfusun artışı, ekonomik gelişme, kentleşme, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam biçimidir.

Diabetes mellitus olgularının % 90'ından fazlası tip 2 diabetes mellitus'dur (Bruno 2005, Holman 2015). Güçlü kanıtlar; sağlıklı vucüt ağırlığı, sağlıklı diyet, günlük en az yarım saat egzersiz, sigara kullanımı ve alkol tükeminden kaçınmanın, Tip 2 DM'i önleyebileceğini göstermektedir (Hu 2001, Schellenberg 2013).

‘‘Global Burden of Disease’’ çalışmasında; diyabetes mellitus azalmış yaşam beklentisinin 9. ana sebebi olarak tanımlanmıştır. 2010 yılında 20-79 yaşları arasında diyabetes mellitusa bağlı ölüm oranınının 3,96 milyon (küresel mortalitenin % 6,8’i) olduğu tahmin edilmektedir (GBD 2013). IDF raporunda ise, bu oran 2015 yılında 5 milyona (her 6 saniyede bir lme eşdeğer) yükseldiği tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation 2015).

Yetişkinlerdeki bütün diyabet vakalarının %45.8 (174,8 milyon vaka)’inin tanı almadığı tahmin edilmektedir (Beagley 2014). Tanı almamış ve tedavi edilmemiş diyabetli kişiler tedavi alan hastalara göre komplikasyonlar açısından daha çok risk altındadırlar. Diyabetes mellituslu hastalar için tıbbi harcama diyabet olmayan genel popülasyondan 3 kat daha fazladır (Rubin 1992).

Ayrıca birçok ülkede; çocukluk ağı obezitesi prevalansındaki artış, pediatrik popülasyondaki Tip 2 DM prevalansındaki artış ile birlikte. Tip 2 DM’li çocuklarda komplikasyon gelişimi ise erken yetişkinlik döneminde görülmektedir (Chen 2011).

2.1.3. Diyabetes Mellitus’un Komplikasyonları

Diyabete bağlı morbitide ve mortalite; diyabetin akut komplikasyonları (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum) ve kronik mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (aterosklerozis) komplikasyonları ile ilişkilidir.

2.1.3.1. Diyabetes Mellitus’un Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki ana grupta değerlendirilir.

Tip 2 DM komplikasyonları çok yaygındır; Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa’daki 28 ülkeye ait gözlemsel bir çalışmada, Tip 2 DM’li hastalar, yarısında mikrovasküler komplikasyonlar ile %27’inde ise makrovasküler komplikasyonlar ile karşımıza çıkmaktadır (Litwak 2013).

Gelişmiş ülkelerden alınan kohort çalışmaları temelinde, diyabetli olmayan bireylere göre, diyabetli hastalarda mikrovasküler bozuklukların en az 10-20 kat, makrovasküler

bozuklukların en az 2-4 kat göreceli riskinin daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Gregg 2016).

Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, diyabetes mellituslu hastalar, gelişmiş ülkelerdeki hastalarla karşılaştırıldığında, özellikle böbrek komplikasyonları ve inme gelişiminde artmış riske, ancak koroner kalp hastalığı gelişiminde azalmış riske sahiptir (Zimmet 2014).

Diyabetli ve tanı almamış vakaların sayısındaki büyük artış ile birlikte Tip 2 DM tedavisindeki ilerlemeler, hastaların daha uzun yaşam süresine sahip olacağı anlamına gelir ki bu da artmış maliyetle birlikte artan diyabet komplikasyon insidansı ile sonuçlanır. Örneğin, ABD' de Tip 2 DM'nin yaşam boyu tıbbi maliyetlerinin % 53'ü, tip 2 DM'nin (nefropati, nöropati, retinopati, inme ve koroner kalp hastalıkları) majör komplikasyonlarının tedavi edilmesine bağlanmıştır (Zhuo 2013). Bununla birlikte, tip 2 DM'nin komplikasyonları için uluslararası kabul görmüş ve standartlaştırılmış sınıflandırma, tanım veya tanı ölçütlerinin olmaması, morbidite ve mortaliteye katkılarını kesin olarak tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (Zimmet 2016). Tip 2 DM'nin hasta merkezli yönetimi, yaşam tarzı modifikasyonu ve ilaç tedavisinin kombinasyon tedavisini içermektedir (Reusch 2017).

2.1.3.2. Diyabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları

2.1.3.2.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı içeren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), ABD'de mortalite ve morbiditenin birincil nedenidir (Centers for Disease Control and Prevention 2011). Diyabet ve KVH arasındaki güçlü ilişki, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak çoklu çalışmalarda gösterilmiştir (Lowe 1997, Gu 1998, Wei 1998, Morgan 2000). Diyabetik hastalarda en sık mortalite nedeni olan KVH, tip 2 DM'deki ölümlerin % 52'sinden ve tip 1 DM'de ise %44'ünden sorumludur (Morrish 2001). Son zamanlarda, bozulmuş açlık glisemisi (BAG) veya bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ile karakterize olan prediyabetik durumların da KVH morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gerstein 2005, Unwin 2002).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın önerilerine göre; diyabetik hastalarda (özellikle tip 2 diyabetiklerde) kardiyovasküler hastalık sıklığı yüksek olduğundan, kardiyak iskemi düşündürülen semptomları, periferik arter hastalığı, istirahat elektrokardiyografisinde geçirilmiş infarktüs bulgusu, proteinürisi ve diğer iki kardiyak risk faktörü olan hastalarda

ve bir egzersiz programına başlamayı düşünenlerde, aterosklerotik damar hastalığı araştırılmalıdır. Diyabeti olan asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığının taranması ile ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte göğüs ağrısının olmaması 'sessiz iskemi' diyabetik hastalarda siktir. Bu yüzden majör cerrahi geçirecek hastalarda tam bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır (Harrison's 2013)

Erken dönemde makrovasküler komplikasyonların gelişmesiyle başa çıkmak veya bunları önlemek için yeni bir yaklaşım belirlemek amacıyla, patofizyolojiyi daha iyi anlamak önemlidir.

2.1.3.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Patofizyolojisi

Çeşitli diğer faktörler arasında hiperglisemi ve insülin direncinin, aterosklerotik değişikliklere ve diyabette makrovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve insülin direnci genellikle hipergliseminin klinik olarak anlamlı hale gelmesinden yıllar önce gelişir.

İnsülin direnci: Tip 2 DM hastalarında yaygın olarak görülen insülin direncinin patogenezinde obezite önemli bir rol oynar.

Serbest yağ asitleri (FFA) ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı, yağ dokusu lipid metabolizmasının değişimine, reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) üretimine ve sistemik inflamasyonun artmasına neden olur (Shulman 2000). İnsülin direnci, özellikle yağ hücreleri ve kas hücrelerinde bulunan insülin aracılı glukoz taşıyıcısı olan glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4)'ün anormal fonksiyonu ile ilgilidir. Serbest yağ asitleri Toll-like reseptöre (TLR) bağlandığında, PI3-kinaz (PI3K) ve Akt aktivitesi azalır, bu da GLUT-4'ün ekspresyonunu azaltır (Kim 2006).

Ayrıca azalmış PI3K ve Akt aktivitesi, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) inaktivasyonuna neden olarak nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasına yol açmaktadır (Du 2006). Artmış reaktif oksijen molekülü oluşumu da NO aktivitesini daha da azaltır. NO, endotelial hücrelerin normal işlevini yerine getiren anahtar bir moleküldür. Azalmış NO aktivitesi endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik değişikliklere katkıda bulunur. PI3-kinaz ve Akt'in aktivitesinin azalmasına ek olarak, FFA'ların TLR'ye bağlanması,

inflatuar moleküllerin transkripsiyonunu tetikleyen ve insülin direncine ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan NF- κ B nükleer faktörünü aktive eder (Kim 2006).

Bir fare modelinde NF- κ B'nin blokajı, ateroskleroza katkıda bulunan sistemik oksidatif markerların, adhezyon molekül gen ekspresyonunun ve makrofaj infiltrasyonunun azalmasına (Hasegawa 2012) neden olmuş, bu da KVH gelişmesinde NF- κ B upregülasyonunun rolüne işaret etmektedir.

Aterosklerotik değişikliklere paralel olarak tromboz da, diyabette makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli bir rol oynar.

Fizyolojik ortamda insülin trombozu inhibe eder ve fibrinolizi artırır ve insülin direnci protrombotik bir durum oluşturur (Chaudhuri 2004). İnsülin eksikliği de trombositlerde kalsiyum birikimi ile sonuçlanır, bu da trombosit agregasyonunu artırır (Vinik 2001).

Hiperglisemi: Hiperglisemi de diyabetin kardiyovasküler komplikasyonunun patogenezinde rol oynar. NO üretimini inaktive eden reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) üretimini artırır (Paneni 2013). Artan ROS üretimi, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKC'nin aktivasyonu, vasküler homeostazda değişiklik ve vasküler komplikasyonlara yatkınlık ile sonuçlanır. PKC, kısır döngüyü devam ettirerek vasküler hücrelerde ROS üretimini başlatır (Inoguchi 2000). Aynı zamanda, PKC, eNOS gen ekspresyonunu inhibe ederek eNOS aktivitesini doğrudan azaltır (Du 2001). PKC vazokonstriktör bir molekül olan entotelin-1 (ET-1) üretimini artırır (Gerald 2010). PKC, tromboksan A2'yi (TXA2) artıran ve prostasiklin (PGI2) üretimini azaltan siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun aktivitesini artırır. Düşük NO düzeyleri ve artmış vazokonstriktör üretimi kombinasyonu vasküler aterosklerotik değişikliklere neden olmaktadır. Hiperglisemi ve PKC aktivasyonuna bağlı ROS üretimi, vasküler endoteliumda inflamatuvar değişikliklere neden olur.

Artan ROS düzeyi ile nükleer faktör NF- κ B alt birimi p65 ekspresyonu ve nükleer translokasyon up-regüle edilir, bu da inflamatuvar faktörleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırır (Giacco 2010). Kronik hiperglisemi ayrıca, polioll yolak aksı, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) artmış oluşumu, AGE reseptörünün artmış ekspresyonu ve aktive edici ligandları ve heksozamin yolunun aşırı aktivitesi dahil olmak

üzere diğer majör biyokimyasal yolların aktivasyonu yoluyla kardiyovasküler hasara neden olur (Haffner 1998).

2.1.3.2.3.Koroner Arter Hastalığı

Diyabet koroner kalp hastalığı (KKH) riskinde artış ile ilişkilidir. Miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü olmayan hastalarda, 7 yıllık MI riski, diyabetik hastalarda % 20.2, diyabetik olmayan hastalarda % 3.5 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, MI öyküsü olan hastalarda, 7 yıllık MI riski, diyabetik hastalarda %45 ve diyabetik olmayan hastalarda % 18.8 olarak bulunmuştur (Haffner 1998). Diyabetik hastalarda 7 yıllık MI gelişim riski, daha önce MI öyküsü olan diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırılmış ve diyabetin MI gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve diyabetin kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak düşünülmesi önerilmektedir.

Diyabetin KKH'nin tedavisi üzerinede olumsuz bir etkisi vardır. ST elevasyonlu MI'lı hastalarda yapılan perkütan koroner girişimi değerlendirirken, diyabetik hastalar diyabeti olmayanlara kıyasla hedef lezyon revaskülarizasyon, rekürren MI ve tüm nedenlere bağlı mortalitede yüksek riske sahiptir (Jensen 2012). Stent uygulamasından bir yıl sonra, diyabetik hastalarda , diyabetik olmayan hastalara göre stent trombozu 1.8 kat daha fazladır (Machecourt 2007). Koroner arter bypass grefti (KABG) cerrahisi açısından, diyabetik hastalar, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek mortaliteye (göreceli risk 1,67) sahiptirler (Woods 2004).

İlginç olarak, prasugrel'in yoğun antiplatelet etkisiyle, diyabetli hastaların diyabet olmayanlara göre MI insidansında daha anlamlı bir azalma saptanmıştır (Wiviott 2008). Bu bulgu diyabette KKH gelişmesinde trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.1.3.2.4.Serebrovasküler Hastalık (İnme)

22 ülkede yapılan bir vaka kontrol çalışması olan ‘‘INTERSTROKE’’ çalışmasında, daha önce inme öyküsü olan ve akut inme geçiren hastalar değerlendirildiğinde, diyabetik hastalarda inme riskinde %35'lik bir artış gösterilmiştir (O'donnell 2010). 102 prospektif çalışma ile yapılan bir meta-analizde, diyabetik hastalar, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında iskemik inme gelişimi için 2.3 kat , hemorajik inme gelişimi için 1.6 kat daha yüksek riske sahip olduğu bulunmuştur (Sarwar 2010). Ayrıca akut inme ile başvuran

hastalar arasında diyabetik hastalar daha yüksek mortalite ve fonksiyonel bağımlılık ile ilişkilidir (Jia 2011).

2.1.3.2.5.Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabetli hastalarda sık görülen bir makrovasküler komplikasyondur.

‘‘The German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index’’ (GETABI) çalışmasında 65 yaş ve üstü hastalar arasında, diyabetik hastalarda PAH riskinin 2 kat, intermittan kladikasyo riskinin 2,5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (Lange 2004).

PAH tanısı alan hastalarda, iskemik ülserasyon gelişme riski 10 yılda % 20'den fazla artar ve diyabetikler arasında 3 kat daha fazla olabilir. Diyabetik periferik arter hastalığı olan kişilerde iskemik ülserasyon gelişme riski 3 kat daha fazladır. Dahası, takip sırasında hastaların % 30'unda iskemik istirahat ağrısı geliştiği ve diyabetin bu riski 1.8 kat arttırdığı bulunmuştur (Aquino 2001).

2.1.3.3.Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları

Tip 2 DM hastaları arasındaki mikrovasküler komplikasyonlar uzamış hipergliseminin bir sonucudur (Holt 2010) ve bu komplikasyonlar diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatiji içerir. Tip 2 DM hastaları arasında mikrovasküler komplikasyonların prevalansı yüksektir, ancak popülasyonlara göre büyük ölçüde değiştiği gösterilmiştir (Leelawattana 2006, Amini 2009, Del Canizo Gomez 2011, Raman 2012). Örneğin, Çin'de yapılan bir çalışmada, tip 2 DM hastalarında nöropati, nefropati, oküler lezyon ve ayak hastalığının prevalansı sırasıyla % 17.8, % 10.7, % 14.8 ve % 0.8 olarak bildirilmiştir (Liu 2010). Avustralya'da yapılan bir başka çalışmada, tip 2 DM hastalarında diyabetik retinopatinin prevalansının % 21.9 olduğu bildirilmiştir (Tapp 2003). Hindistan'da yeni tanı tip 2 diyabetik hastalarda herhangi bir mikrovasküler komplikasyon prevalansı % 30.2 bulunmuştur (Raman 2012).

2.1.3.3.1.Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopatinin prevalansı yaklaşık olarak ABD'de % 28.5 (Zhang 2010) iken Asya ülkelerinde ise % 16 ile % 35 arasında değişmektedir (Wong 2008, Jee 2013).

DM, erişkin yaştaki körlüğün önde gelen nedenidir. Bu problemin önemi diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre görme kaybı riskinin 25 kat fazla olması ile açığa çıkmaktadır. Körlük primer olarak progresif retinopati ve maküler ödemin sonucudur.

Diyabetik retinopati; nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak iki evreye ayrılabilir (Harrison's 2013).

Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR), diyabetik retinopatinin proliferatif sürecinin henüz başlamadığı, hastaların genellikle asemptomatik olduğu sessiz evresidir. Bu evrede eğer maküla ödemi gelişmemiş ise hastaların görme keskinliği çoğunlukla korunmaktadır. Dolayısı ile bu evrede oküler tedavinin esası maküla ödeme yöneliktir. Bu dönem başlıca 4 evreye sınıflandırılmaktadır. Bunlar hafif, orta, ciddi ve çok ciddi NPDR evreleridir. Hastanın hangi evrede bulunduğu tespitini proliferatif retinopatiye progresyon riskinin tahmini açısından önemlidir. Bu dönemde sıkı metabolik kontrol retinopatinin progresyonunda yavaşlamaya neden olabilmektedir. Hafif ve orta NPDR döneminde fundusta izlenen lezyonlar mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, sinir lifi infarktlarının belirtisi olan beyaz renkte atılmış pamuk görünümündeki lezyonlar, retina içi noktasal veya mürekkep lekeli kanamalar iken ciddi NPDR döneminde ciddi kanamalar ve venöz sistem bozuklukları yer almaktadır (İnan 2011). Nonproliferatif retinopatiye neden olan patofizyolojik mekanizmalar şunlardır: retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilitede artış, retinal kan akımında değişiklikler ve anormal retinal mikrovaskülarizasyon. Bu mekanizmaların hepsi retinal iskemiye yol açar (Harrison's 2013).

Retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyonun ortaya çıkışı proliferatif diyabetik retinopatinin ayırıcı özelliğidir. Yeni oluşan damarlar optik sinir ve/veya makülada ortaya çıkabilir ve kolaylıkla rüptüre olarak vitröz hemorajiye, fibrozise ve nihayetinde retinal dekolmana yol açabilirler. Nonproliferatif retinopatisi olan her hastada proliferatif retinopati gelişmez, ancak nonproliferatif hastalık ne kadar ağırsa 5 yıl içinde proliferatif retinopati gelişme ihtimali o kadar yüksektir (Harrison's 2013).

Retinopati gelişiminin öngörüsündeki en önemli noktalar diyabetin süresi ve glisemik kontrolün derecesidir. Hipertansiyonda bir diğer risk faktörüdür. Nonproliferatif retinopati diyabet süresi >20 yıl olan hastaların hemen hemen tamamında vardır (Harrison's 2013).

2.1.3.3.2. Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik Nefropati)

Tip 2 diyabetik hastalardaki ölümlerin yaklaşık %10'undan böbrek yetmezliği sorumludur (Van Dieren 2010). Diyabetes mellitus, ABD'de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vakalarının %44'üne neden olmaktadır (Centers of Disease Control and Prevention 2011). Ayrıca ABD'de tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde, persistan albuminüri

ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon oranı ile karakterize diyabetik böbrek hastalığı görülmektedir (Afkarian 2016). Kuzey Amerika’da son dönem böbrek yetmezliği prevalansı Asya kökenli hastalarda beyaz ırka göre %80 daha yaygındır (McNeely 2008) Ayrıca, diyabetik böbrek hastalığı riski Asya ülkelerinde Batı ülkelerinden daha yüksektir (Kong 2013)

Diyabetik böbrek hastalığı renal replasman tedavisine başlanan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen bir nedenidir ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir (Jorge 2005). Hem tip 1 DM’nin hem de tip 2 DM’nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik böbrek hastalığı, özellikle tip 1 ve tip 2 diyabet olgularında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35’inde diyabetik böbrek hastalığı gelişmektedir (Zelmanovitz 2009).

Diyabetik böbrek hastalığı dünyada ve ülkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (Kurt 2004, Lopes 2009).

Tip 1 DM’li hastalarda hastalığın seyri iyi tanımlanmıştır. Buna karşın, tip 2 DM’li hastalarda hastalığın başlama zamanı belirsizdir ve yıllarca gecikebilir. Bu nedenle, bu gruptaki hastalarda ilk diyabet tanısı sırasında diyabetik böbrek hastalığı ileri evrede görülebilir (Wolf 2003).

Diyabetik böbrek hastalığı patogenezinde glisemi ile birlikte hemodinamik faktörlerin de önemli rolleri görülmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) anormal aktivasyonu glomerüler ve tübülointerstisyel değişikliklerin gelişmesinden sorumludur. RAS inhibisyonu ile fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin gerilemesi de patogeneze ilişkin belirtiler olduğunu göstermektedir (Wells 2007). Diyabetik böbrek hastalığının patogenezinde genel olarak nonenzimatik glikolizasyon, polioli yolu aktivitesi, protein kinaz C aktivasyonunun artması, glukotoksisite, ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozukluğu ve genetik faktörler rol oynamaktadır (Tuğrul 2002).

Diyabetik böbrek hastalığı için hiperglisemi ve arterial hipertansiyon iki temel risk faktörüdür. Ancak, hiperglisemi ve kan basıncı uzun süre yüksek olsa da, hastaların sadece yaklaşık % 40’ında diyabetik böbrek hastalığı gelişimi görülür (Zelmanovitz 2009). Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmaktadır. Diyabetik böbrek hastalığına duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü ise “glisemik kontrol

derecesi”dir (Schernthaner 2013). Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, diyabetik böbrek hastalığı gelişiminde önemli role sahiptir (Wells 2007).

2.1.3.3.3.Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati uzun süredir diyabeti olan hastaların yaklaşık %50’ sinde gelişir. Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak ortaya çıkabilir. Diyabetin diğer komplikasyonları gibi nöropati gelişimi de diyabetin süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Vucüt kitle indeksindeki artış ve sigara kullanımı da diyabetik nöropati riskini artırır. Kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon ve trigliserid yüksekliği de diyabetik periferik nöropati ile ilişkilidir. ADA, diyabet tanısı konduktan sonra distal simetrik nöropati açısından taramaya başlanmasını, tip 1 DM tanısından 5 yıl sonra, tip 2 DM’de ise tanı anında otonom nöropati açısından taramayı önerir ve yıllık tarama yapılmalıdır (Harrison’s 2013)

Polinöropati/mononöropati: Diyabetik nöropatinin en sık şekli distal simetrik polinöropatidir. En sık distal duysal kayıp ile prezente olur, ancak hastaların %50 kadarında nöropatiye ait semptom bulunmaz. Hiperestezi, parestezi ve ağrı eşlik edebilir. Semptomlar arasında ayaklardan başlayan ve proksimale doğru ilerleyen uyuşma hissi, karıncalanma ve yanma hissi bulunabilir. Bu hastaların bazılarında nöropatik ağrı gelişir. Ağrı tipik olarak alt ekstremitelerde olur. Genellikle istirahat halinde olur ve geceleri şiddetlenir. Diyabetik nöropati ilerlediğinde ağrı hafifler ve sonrasında kaybolur, ancak alt ekstremitelerdeki duysal kayıp devam eder.

Diyabetik poliradikülopati bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterize bir sendromdur.

Mononöropati (izole kraniyal veya periferik sinir disfonksiyonu), polinöropatiye göre daha az sıklıkla görülür ve tek sinir trasesinde ağrı veya motor güçsüzlük ile ortaya çıkar.

Otonom nöropati: Uzun süreli tip 1 ve tip 2 DM’de kolinerjik, noradrenerjik ve peptiderjik (pankreatikpolipeptid, substans P gibi peptidler) sistemleri ilgilendiren otonom disfonksiyon bulguları gelişebilir. Diyabet ile ilişkili otonom nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor (ter bezleri) ve metabolik sistemler gibi birçok sistemi ilgilendirebilir. İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, nörojenik mesane, erektil disfonksiyon, libido kaybı, gastroparezi, üst ekstremitelerde hiperhidroz, alt

ekstremitelerde anhidroz otonomik nöropatiye bağı olarak gelişebilir. Ani ölümlerinde otonom nöropati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Harrison's 2013)

2.1.3.4.Diğer Komplikasyonlar

Tip 2 DM, ABD'de travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir (Centers for Disease Control and Prevention 2011). Birleşik Krallıkta her üç alt ekstremitte ampütasyonunun birinden (Schofield 2006), Avustralya'da ise ampütasyonların yaklaşık yarısından (Lim 2006) diyabet sorumludur. Tip 2 DM doğrudan ya da dolaylı olarak kas-iskelet sistemi, karaciğer ve sindirim sisteminde hastalık riskini artırabilir. Bazı kanser türlerinin (karaciğer, pankreas, endometrium gibi) insidansını artırabilir (Giovannucci 2010). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilidir (Krishan 2016).

2.1.4.Tedavi

Tip 2 diyabet tedavisinde, farklı etki mekanizmaları, güvenlik profilleri olan antidiyabetik ilaç seçeneklerinin giderek artan sayısı ve diyabet yönetiminin karmaşıklığı nedeniyle, diyabetin önlenmesi ve tedavisi için iyi bilgilendirilmiş bir strateji gerektirir (Reusch 2017).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışması Birliği (EASD) diyabet yönetimi için hasta merkezli bir yaklaşım önermiştir (İnzucchi 2015). Uzun yaşam süresi beklentisi olan, diyabete bağı komplikasyonları olmayan ve yeni tanı diyabet hastalarında özellikle sıkı glikoz kontrolü (HbA1c <7) önerilmektedir. Kısa yaşam süresi beklentisi olan, diyabete bağı ciddi komplikasyonları, komorbiditeleri ve uzun süreli diyabeti olan hastalarda ise hipoglisemiden kaçınmayı ve daha güvenli bir yaklaşım önerilmektedir.

Kan glukoz kontrolüne yönelik tüm stratejiler; yaşam tarzı değişikliğini ve diyabet yönetimi için hasta sorumluluğunu dahil etmektedir. Diyet, fiziksel aktivite, evde kan glukozu takibi, farmakoterapi ile ilgili sorunlar, komplikasyonların taranması için başlangıçta ve düzenli kontrollerde diyabet eğitimi zorunludur (Sherr 2015). Diyabetli hastaların çoğu glisemik hedeflere ulaşmak için farmakolojik tedavi ile kombine edilmiş yaşam tarzı yönetimine geçmesi gerekecektir. Hastalık sürecinin ilerleyici doğasını hastalara bildirmek önemlidir. Diyabetik hastalar ayrıca mikrovasküler riskler, kolesterol ve kan basıncı kontrolü ve depresyon açısından da değerlendirilmesi gerekir (Reusch 2017).

Tip 2 diyabette hiperglisemi tedavisi için A11FDA onaylı ilaçlar hemogloblin A1c düzeylerini % 0.6 ile % 1.5 arasında düşürmektedir. Farklı dernekler tarafından yayınlanan klavuzlar birbirleri ile tamamen korele değildirler. Ancak glisemi ve HbA1c hedefini belirleyen bir dizi ilkeyi kabul ederler: çoğu hastada tedaviye metformin ile başlamak, glisemik hedeflere ulaşmak için kombinasyon tedavisi kullanmak, hipoglisemiden kaçınmak ve ilaç yan etki profillerini anlamak. İlk seçenek tedavi olarak; glukoz düşürücü etkinliği, güvenlik profili, kilo üzerine nötr etkisi ve uygun maliyeti nedeniyle metformin kullanılmaktadır. Gastrointestinal yan etkilerini minimize etmek için metformin dozunun titre edilmesi gerekebilir (Reusch 2017). Bir küçük kardiyovasküler sonuç, deneme ve kohort verileri de metformin ile kardiyoproteksiyon önermektedir (Holden 2016).

Kombinasyon tedavisinde ADA ve EASD'nin klavuzları, FDA onaylı ikinci ajanın metforminle birlikte kullanılabilmesini önerirken, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği inkretin bazlı tedavi veya sodyum glikoz taşıyıcısı 2 (SGLT2) inhibitör ajanları önermektedir (Inzucchi 2015, Garber 2016): Önemli olan klinisyenlerin ikinci bir ajan eklemeye önce hastanın glisemik kontrolünün bozulmasını beklememesidir (Reusch 2017).

Yetersiz insülin sekresyonu ya insülin sekretegog ilaçlar olan sülfanilüreler (glibenklamid ve glipizid gibi) ile ya da insülin replasman tedavisi ile tedavi edilmektedir. Her ikisinin de iyi kan şekeri düşürücü etkinliklerinin yanında kilo artışı ve hipoglisemi riskleri vardır. Ek olarak etkin bir seçenek olan pioglitazon ise muhtemel kalp yetmezliği ve kilo alma riskinde artış nedeniyle Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği tarafından önerilen ilaçlardan biri değildir (Reusch 2017).

2.1.4.1.İnkretin Bazlı Tedaviler

İnkretin bazlı tedaviler, glikoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır ve düşük bir hipoglisemi riski oluşturur. Bu ajanlar arasında enjektabl glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri (GLP1-RA) ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri bulunur. Glukagon benzeri peptid-1, gıda alımına yanıt olarak distal ince barsak tarafından salgılanan bir hormondur. Glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır, adacık glukagon sekresyonunu azaltır, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve tokluk hissini artırır. Glukagon benzeri peptid 1, DPP4 enzimi tarafından hızla yıkılır. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri endojen GLP1 konsantrasyonlarını sürdürür ve kan şekerini güvenli bir şekilde düşürür. Kilo alımı üzerine nötr etkisi vardır ve hipoglisemiye neden olmazlar (Reusch 2017).

Enjektabl GLP1RA, GLP1 düzeylerini farmakolojik seviyelere yükseltir, kan şekeri seviyesini güçlü bir şekilde düşürür ve hipoglisemi riski olmadan kilo kaybını kolaylaştırır

(insülin veya sülfonilüreler ile birlikte kullanımı hariç). Glukagon benzeri peptit 1, geçici bulantı ve kusma ile ilişkili olabilir. GLP1RA ajanları titre edilmeden önce bulantı riski açısından hastaya bilgi verilmeli ve gerekirse hasta uyumunu artırmak için gastrointestinal yan etkileri tedavi etmek gerekebilir. Son zamanlarda yayınlanan kardiyovasküler sonuçlar üzerine yapılan çalışmalar, bu sınıftaki iki ajanın kardiyovasküler yararını göstermektedir: liraglutide (Marso 2016) ve semaglutide (Marso 2016).

2.1.4.2.Sodyum Glukoz Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Sodyum glikoz transporter 2 inhibitörleri, sodyum glikoz transporter 2'yi bloke ederek proksimal tübülde glukozun renal geri emilimini azaltarak glukozüriye neden olur. Bu ajanlar, hipoglisemiye neden olmadan hemoglobin A1c seviyesini etkin bir şekilde düşürmektedir. Yan etkileri arasında poliüri, diürez, hipotansiyon, kilo kaybı, ketoasidoz ve artmış genital enfeksiyonlar sayılabilir. Buna rağmen bu ajanlar idrar yolu enfeksiyon riskini artırmaz. Empagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışması, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kalp yetmezliğinde önemli bir azalma göstermiştir (Zinman 2015) ve FDA tarafından kardiyovasküler endikasyon için onaylanmıştır (Reusch 2017).

2.1.4.3.İnsülin Tedavisi

Metformin ve noninsulin ilaçları kullanan ve hemoglobin A1c düzeyi $>9\%$ olan bir hasta insülin tedavisine ihtiyaç duyacaktır (Inzucchi 2015, Garber 2016) Hasta veya klinisyen tarafından açlık kan glukozuna göre insülin dozunun titre edilmesi güvenli ve etkin olacaktır. Yaygın olarak, yatmadan önce uzun etkili insülinin düşük dozda (yaklaşık 10 ünite) başlaması ve 120 mg / dL'den daha düşük açlık kan glikoz seviyesine göre titre edilmesi önerilir. Bu başlangıç dozu hipoglisemiye neden olmaz, ancak insülin titrasyonu çok önemlidir (genellikle 30–50 ünite kullanım ihtiyacı olacaktır). Bazal insülin herhangi bir rejime eklenebilir. Glikoz kontrolünü sağlamak için bazal insülinin metformin, GLP1RA, SGLT2 veya pioglitazon ile kombine edilmesi güvenli ve etkilidir. İki formülasyonlu, uzun etkili insülin ve GLP1'i birleştiren tek enjeksiyon tedavisi son zamanlarda FDA tarafından onaylanmıştır. Bu kombinasyonun mükemmel glukoz düşürücü etkisi, kilo alımı üzerine nötr etkisi veya kilo kaybı etkisi gösterilmiştir ve nadir hipoglisemi gözlenir (Reusch 2017).

İnsülin eksikliği olan tip 2 diyabette, günde birden fazla enjeksiyon yapılan (bazal-bolus insülin tedavisi) yoğun insülin rejiminin kullanılması gerekebilir.

Günlük çoklu insülin enjeksiyon tedavisi, daha yüksek serum insülin konsantrasyonları ve tek başına oral bir ilaç veya bazal insülin tedavisi ile elde edilenden daha iyi glisemik kontrol sağlar (UKPDS 1995). Tip 2 diyabette günlük çoklu insülin enjeksiyon tedavisi, insülin direncinin üstesinden gelmek için büyük dozlarda insülin gerektirebilir ve önemli bir

kilo alımı ile ilişkili olabilir (bir çalışmada ortalama 8.7 kg artış gösterilmiş) (Henry 1993). Obezite veya santral obezitesi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan diyabetik bireylerde, günde 65 ile 100 ünite arasında ya da daha yüksek oranda insülin dozları gerekebilir. Bu durumda, U-300 glargine veya U-500 regüler insülin gibi konsantre insülinlerin kullanımı düşünülebilir. Daha konsantre insülin formülasyonları daha küçük hacimlerde verilebilir ve daha iyi insülin emilimi gözlenir.

Konsantre insülinlerin kullanımı genellikle glisemik kontrol için etkili olsa da, yüksek doz insülin kullanımı ile ilişkili kötüleşen obezite, giderek artan oranda insülin gereksinimlerine neden olabilir. Bu durum, daha sonra bir insülin tutucu ajan (GLP-1 reseptör agonisti veya tiazolidindion gibi) eklenmesini veya bariatrik cerrahinin düşünülmesine yol açabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Çalışmaya son beş yılda Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran düzenli takibe gelen ve düzenli takibe gelmeyen yeterli kayıtlı verisi olan, 18 yaş ve üzeri, tip 2 DM tanısı alan hastalar dahil edildi. HbA1c ≤ 7 olan hastalar için 6 ayda bir ya da daha kısa sürede kontrole gelen hastalar düzenli takip grubuna, 6 aydan daha uzun sürede takibe gelen hastalar ise düzensiz takip grubuna dahil edildi. HbA1c >7 olan hastalar için 3 ayda bir veya daha kısa sürede takibe gelen hastalar düzenli takip grubuna, 3 aydan daha uzun sürede kontrole gelen hastalar düzensiz takip grubuna dahil edildi.

Tip 2 DM hastalarından 3-6 ay ara ile HbA_{1C}, yıllık olarak lipid profili, böbrek fonksiyon testleri (tam idrar tahlili, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı) ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilmektedir. Bu testler açısından kontrol zamanı gelen ve tetkikleri yapılan hastaların dosyaları tarandı. Hastalardan ayrıca kan alınmamıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, Tip 2 DM süresi, komorbid hastalıklar ve Tip 2 DM komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati) varlığı hastaların tıbbi anamnezine ve kullandığı ilaçlara göre değerlendirildi. Vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi antropometrik değerler olarak hesaplandı.

3.2. Dışlama kriterleri

Gebeler, tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalar ve yeterli verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Antropometrik ve klinik ölçümler

Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesi ile hesaplandı. Ölçümler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği yöntemler ile gerçekleştirildi.

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka kol sfingomanometresi kullanılarak gerçekleştirildi.

3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi

Hastalarda diyabetik retinopati gelişme durumu tıbbi anamneze göre belirlendi. Nöropati için periferik nöropati varlığı sorgulandı. Diyabetik böbrek hastalığı varlığı spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, eGFR değeri [MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülüne göre] ve hastaların tıbbi anamnezine göre belirlendi.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal değerlerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independent student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik kurul onayı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.01.2018 tarih 2018/1167 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları

Çalışmaya dahil edilen toplam 361 hastanın yaş ortalaması 56.9 ± 10.2 (32-80) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 222'si (%61.5) kadın, 139'u (%38.5) erkekti. Hastaların vücut ağırlığı ortalaması 84.1 ± 13.8 kg, VKİ ortalaması 31.7 ± 5.6 kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastalar ortalama VKİ değerinde göre değerlendirildiğinde, “obez” grubundaydı. VKİ değerine göre değerlendirildiğinde, hastaların 30'u (%8.3) morbid obez ($\text{VKİ} > 40$), 187'si (%51.8) obez (VKİ : 30-40), 114'ü (%31.5) aşırı kilolu (VKİ : 25-30) olarak sınıflandırıldı. Sadece 27 (%7.4) hasta VKİ açısından normal sınırlarda bulundu (VKİ : 18-25).

Kadın hastaların VKİ ortalaması 34.1 ± 13.2 kg/m^2 , erkeklerin 29.3 ± 4.5 kg/m^2 bulundu ($p < 0.001$). Kadın hastaların bel çevresi ortalaması 104.3 ± 14.1 cm, erkeklerin 99.7 ± 15 cm olarak hesaplandı. Kadın hastaların kalça çevresi ortalaması 117.2 ± 13 cm, erkeklerin 102 ± 11.4 cm olarak hesaplandı. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p < 0.001$). Hastaların ortalama diyabet süresi 9.5 ± 7.4 yıl (4 ay-50 yıl) olarak bulundu. Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 132.8 ± 17.1 mmHg, diyastolik kan basıncı 82.7 ± 11.1 mmHg olarak hesaplandı. Hastaların klinik ve demografik bulguları tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik bulguları

Parametre	Ortalama\pmSD
Yaş yıl	56.9 ± 10.2
Cinsiyet (K/E)	222/139
Diyabet süresi (yıl)	9.5 ± 7.4
Vücut ağırlığı (kg)	84.1 ± 13.8
VKİ (kg/m^2)	31.7 ± 5.6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.8 ± 17.1
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82.7 ± 11.1

Hastaların 55'inde (%15.2) koroner arter hastalığı (KAH), 193'ünde (%53.5) HT, 3'ünde (%0.8) periferik arter hastalığı (PAH) tanısı ve 3'ünde (%0.8) serebrovasküler olay (SVO) öyküsü mevcuttu.

Hastalar diyabet komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde, 147'sinde (%40.7) diyabetik böbrek hastalığı, 43'ünde (%11.9) diyabetik retinopati ve 127'sinde (%35.2) diyabetik nöropati tanısı, 12'sinde (%3.3) diyabetik ayak ve 41'inde (%11.4) hipoglisemi öyküsü mevcuttu. Hastalar proteinüri düzeylerinde göre değerlendirildiğinde 117'sinde (%32.4) mikroalbuminüri, 28'inde (%7.8) aşikar proteinüri saptandı. Ayrıca 39 (%10.8) hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hikayesi vardı. (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların diyabet komplikasyon oranları

Parametre	n (%)
Retinopati	43 (11.9)
Nöropati	127 (35.2)
Diyabetik böbrek hastalığı	147 (40.7)
Mikroalbuminüri	117 (32.4)
Aşikar proteinüri	28 (7.8)
Hipoglisemi	41 (11.4)
Diyabetik ayak	12 (3.3)

Hastaların 107'si (%29.6) diyet ve 87'si (%24.1) egzersiz yapmaktaydı ve 37'si (%10.2) sigara içiyordu.

Hastaların kullandıkları diyabet ilaçları değerlendirildiğinde, 193 (%53.4) kişi oral antidiyabetik, 56 (%15.5) kişi insülin ve 109 (%30.1) kişi oral antidiyabetik+ insülin tedavisi almaktaydı. Üç (%0.8) hasta ise herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı.

4.2. Tüm hastaların laboratuvar bulguları

Hastaların açlık plazma glukoz (APG) ortalaması 157.8 ± 66 mg/dL, HbA1C ortalaması 7.9 ± 1.8 , total kolesterol ortalaması 196.8 ± 46.1 mg/dL, LDL kolesterol ortalaması 117 ± 35.4 mg/dL, HDL kolesterol ortalaması 44.2 ± 12.3 , kreatinin ortalaması 0.86 ± 0.32 mg/dL ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalaması 149.7 ± 544.6 mg/g olarak hesaplandı. Diğer laboratuvar bulguları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar bulguları

Parametre	Ortalama±SD
APG (mg/dL)	157.8±66
HbA1C (%)	7.9±1.8
Total kolesterol (mg/dL)	196.8±46.1
LDL kolesterol (mg/dL)	117±35.4
HDL kolesterol (mg/dL)	44.2±12.3
Trigliserid (mg/dL)	187.3±136.3
Kreatinin (mg/dL)	0.86±0.32
GFR (ml/dk)	87.9±21.2
ALT (IU/mL)	24.5±17.3
Hemoglobin (g/dL)	13.6±1.6
WBC (/ul)	8185±2064
Trombosit (10 ³ /ul)	288±78.1
TSH (μIU/mL)	2.1±1.9
Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin (mg/g)	149.7±544.6
D vitamini (ng/mL)	13±9.8
B12 vitamini (pg/ml)	408±330.4

4.3. Hastaların kullandıkları diyabet ilaçlarına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların 163'ü (%45.2) insülin tedavisi almaktayken, 198'inin (%54.8) tedavisinde insülin yoktu. Hastaları insülin tedavisi alanlar ve almayanlar şeklinde 2 gruba ayırıp, diyabet komplikasyonlarının karşılaştırıldığımızda, insülin kullanan grupta, diyabetik nöropati ve retinopati, diyabetik böbrek hastalığı, hipoglisemi ve koroner arter hastalığı oranı diğer gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.002$ ve $p<0.001$) (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların kullandıkları diyabet ilaçlarına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması

Parametre	İnsülin (n/%*)	Diğer(n/%*)	p
D. retinopati	35 / %21.5	8 / %4	<0.001
D. böbrek hastalığı	80 / %50	67 / %34	0.002
D. nöropati	74 / %45.4	53 / %26.8	<0.001
Hipoglisemi	28 / %17.2	13 / %6.6	0.002
Diyabetik ayak	6 / %3.7	6 / %3	0.731
KAH	43 / %26.4	12 / %6.1	<0.001
PAH	2 / %1.2	1 / %0.5	0.591
SVO	3 / %1.8	0 / %0	0.091
İYE	23 / %14.6	16 / %8.1	0.054

*Grup içerisindeki yüzdesi

4.4. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar takibe düzenli ve düzensiz gelen şeklinde 2 gruba ayrıldı. Toplam 222 (%61.4) hasta takibe düzenli gelirken, 139 (%38.6) hasta düzensiz gelmekteydi. Gruplar yaş, cinsiyet dağılımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü açısından benzerdi. Takibe düzensiz gelen hastaların ortalama diyabet süresi düzenli gelenlerden daha yüksek bulundu (11.6 ± 7.5 vs 8.3 ± 7.1 , $p < 0.001$) (tablo 4.4).

Takibe düzensiz gelen grubun VKİ ortalaması 32.4 ± 6.4 kg/m², diğer grubun 31.3 ± 5 kg/m² olarak hesaplandı ($p = 0.14$). Takibe düzensiz gelen grubun vücut ağırlığı ortalaması 87 ± 16 kg, diğer grubun ise 82.2 ± 11.9 kg bulundu ($p = 0.003$). İki grup arasında kalça çevresi açısından fark yok iken, bel çevresi takibe düzensiz gelen grupta daha yüksek bulundu (105.4 ± 15.7 vs 100.7 ± 13.7 , $p = 0.005$) (tablo 4.5).

Sigara kullanımı ve egzersiz yapma oranları açısından gruplar arasında fark bulunmazken, diyet yapma oranı takibe düzenli gelen grupta daha yüksek bulundu (%36.5 vs %18.7, $p < 0.001$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Düzenli (n=222)	Düzensiz (n=139)	p
Yaş	57.1±10.1	56.8±10.5	0.820
Cinsiyet (K/E)	142/80	80/59	0.223
Diyabet süresi (yıl)	8.3±7.1	11.6±7.5	<0.001
Vücut ağırlığı (kg)	82.2±11.9	87±16	0.003
VKİ (kg/m ²)	31.3±5	32.4±6.4	0.140
Bel çevresi	100.7±13.7	105.4±15.7	0.005
Kalça çevresi	110.3±13.4	113.1±15.9	0.093
Sistolik KB (mmHg)	132.2±16.7	133.7±17.8	0.669
Diyastolik KB (mmHg)	82.4±10.9	83.3±11.4	0.579
Sigara (%)	8.6	12.9	0.181
Egzersiz (%)	26.1	20.9	0.255
Diyet (%)	36.5	18.7	<0.001

Gruplar komorbid hastalıklar ve diyabetik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında takibe düzensiz gelen grupta, koroner arter hastalığı, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati ve diyabetik ayak varlığı daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla, p=0.002, p=0.001, p=0.001, p=0.002). Hipertansiyon, periferik arter hastalığı, SVO, diyabetik retinopati, hipoglisemi ve İYE öyküsü sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların komorbid hastalıklar ve diyabetik komplikasyonları açısından karşılaştırılması

Parametre	Düzenli	Düzensiz	p
D. retinopati (n/%*)	21 / %9.5	22 / %15.8	0.176
D. böbrek hastalığı (n/%*)	77 / %34.7	70 / %51.9	0.001
D. nöropati (n/%*)	63 / %28.4	64 / %46	0.001
Hipoglisemi	24 / %10.8	17 / %12.2	0.679
Diyabetik ayak	2 / %0.9	10 / %7.2	0.002
Hipertansiyon	111 / %50	82 / %59	0.096
KAH	25 / %11.3	30 / %21.6	0.002
PAH	1 / %0.5	2 / %1.4	0.561
SVO	0 / %0	3 / %2.2	0.056
İYE	19 / %8.6	20 / %14.9	0.065

* Takip grubu içerisindeki yüzdesi

4.5. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Çalışma grupları laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırıldığında, takibe düzensiz gelen hastalarda APG, HbA1C, trigliserid ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.023$ ve $p=0.017$). Takibe düzenli gelen grupta ise serum D vitamini ortalaması diğer gruptan daha yüksek bulundu (14.5 ± 10.2 vs 10.7 ± 8.9 , $p=0.006$). Değerlendirilen diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Düzenli	Düzensiz	p
APG (mg/dL)	132±35.2	198.7±81.3	<0.001
HbA1C (%)	7±1	9.5±1.9	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	193.7±47.5	201.6±43.6	0.111
LDL kolesterol (mg/dL)	114.8±35.3	120.4±35.4	0.149
HDL kolesterol (mg/dL)	44.7±11.7	43.5±13.1	0.112
Trigliserid (mg/dL)	177±129.9	203.6±144.8	0.023
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.23	0.91±0.44	0.051
GFR (ml/dk)	89.1±18.6	86.1±24.7	0.214
ALT (IU/mL)	23.8±14.5	25.7±21.1	0.622
Hemoglobin (g/dL)	13.5±1.5	13.7±1.8	0.437
WBC (/ul)	8043.4±1996.7	8412.9±2156.7	0.109
Trombosit (10^3 /ul)	288±79	288±76	0.999
TSH (μ IU/mL)	2.1±1.7	2.2±2.3	0.873
Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin(mg/g)	89.1±318.1	246.9±773	0.017
D vitamini (ng/mL)	14.5±10.2	10.7±8.9	0.006
B12 vitamini (pg/ml)	375.2±289	477.4±397.3	0.057

Takibe düzenli gelen grupta spot idrar değerlendirmesinde 65 (%31) hastada, düzensiz gelen grupta 52 (%39.7) hastada mikroalbuminüri tespit edildi. Benzer şekilde, düzenli gelen grupta 12 (%5.7) hastada, düzensiz gelen grupta 16 (%12.2) hastada makroalbuminüri tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$) (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Takibe düzenli ve düzensiz gelen hastaların albuminüri düzeylerinin karşılaştırılması

Albuminüri düzeyi	Düzenli	Düzensiz	p
Yok	133 (%63.3)	63 (%48.1)	
Mikroalbuminüri	65 (%31)	52 (%39.7)	0.003
Makroalbuminüri	12 (%5.7)	16 (%12.2)	

4.6. Hastaların takip sürelerine göre gruplayarak karşılaştırılması

Takibe düzenli ve düzensiz gelen gruplar arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark vardı. Bu farkın değişkenler üzerindeki etkisini azaltmak için hastalar diyabet sürelerine göre 5 gruba ayrıldı (1. Grup=0-5 yıl, 2. Grup=6-10 yıl, 3. Grup=11-15 yıl, 4. Grup=16-20 yıl). Her bir grupta takibe düzenli ve düzensiz gelenler arasında, hastaların tamamını değerlendirdiğimizde farklı bulunan parametreler açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Tüm gruplarda A1C ortalaması takibe düzensiz gelen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Üçüncü grupta (11-15 yıl) diyabetik böbrek hastalığı ve nöropati oranı (sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.002$), 4. grupta (16-20 yıl) ise diyabetik nöropati oranı ($p=0.021$) takibe düzensiz gelen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (tablo 4.9-12).

Tablo 4.9. Takip süresi “0-5 yıl” olan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Düzenli (n=101)	Düzensiz (n=33)	p
D. retinopati (n/%*)	3 / %3	1 / %3	0.968
D. böbrek hastalığı (n/%*)	30 / %29.7	11 / %35.5	0.543
D. nöropati (n/%*)	27 / %26.7	6 / %18.2	0.322
Diyabetik ayak (n/%*)	1 / %1	2 / %6.1	0.150
KAH (n/%*)	8 / %7.9	6 / %18.2	0.096
A1C (%)	6.7±0.9	9.7±2.2	<0.001

* Takip grubu içerisindeki yüzdesi

Tablo 4.10. Takip süresi “6-10 yıl” olan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Düzenli (n=57)	Düzensiz (n=46)	p
D. retinopati (n/%*)	5 / %8.8	6 / %13	0.090
D. böbrek hastalığı (n/%*)	22 / %38.6	22 / %48.9	0.297
D. nöropati (n/%*)	16 / %28.1	19 / %41.3	0.159
Diyabetik ayak (n/%*)	0 / %0	3 / %6.5	0.086
KAH (n/%*)	6 / %10.5	7 / %15.2	0.183
A1C (%)	7.3±0.9	9.4±1.9	<0.001

* Takip grubu içerisindeki yüzdesi

Tablo 4.11. Takip süresi “11-15 yıl” olan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Düzenli (n=32)	Düzensiz (n=30)	p
D. retinopati (n/%*)	6 / %18.8	6 / %20	0.692
D. böbrek hastalığı (n/%*)	12 / %37.5	19 / %65.5	0.029
D. nöropati (n/%*)	8 / %25	19 / %63.3	0.002
Diyabetik ayak (n/%*)	0 / %0	3 / %10	0.107
KAH (n/%*)	4 / %12.5	10 / %33.3	0.146
A1C (%)	7.2±1.2	9.3±1.5	<0.001

* Takip grubu içerisindeki yüzdesi

Tablo 4.12. Takip süresi “16-20 yıl” olan hastaların karşılaştırılması

Parametre	Düzenli (n=23)	Düzensiz (n=18)	p
D. retinopati (n/%*)	2 / %8.7	5 / %27.8	0.083
D. böbrek hastalığı (n/%*)	8 / %34.8	11 / %61.1	0.093
D. nöropati (n/%*)	7 / %30.4	12 / %66.7	0.021
Diyabetik ayak (n/%*)	1 / %4.3	1 / %5.6	1.000
KAH (n/%*)	5 / %21.7	3 / %16.7	0.109
A1C (%)	7.2±0.9	9.6±1.6	<0.001

* Takip grubu içerisindeki yüzdesi

5.TARTIŞMA

Son yıllarda diyabetik hasta popülasyonundaki belirgin artış, diyabete bağlı gelişen önemli komplikasyonların varlığı ve diyabetin ciddi maliyet yükünün olması nedeniyle diyabetes mellitus ciddi bir toplumsal sorun oluşturmaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonların , morbidite ve mortalitenin önlenmesi, hastaların belli aralıklarla düzenli takibi ile sağlanabilir. Düzenli takip, hem HbA1c'deki değişikliklerin önceden farkedilmesini ve glisemi kontrolünün bozulmadan erken tedavi müdahalelerinde bulunulmasını hem de hastayı diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların riskleri hakkında yüz yüze bilgilendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Diyabet, kronik bir hastalıktır. Hekimlerin ve diyabet eğitmenlerinin, hastaların günlük tedavi planına ne ölçüde uyabilecekleri konusunda hastalar üzerinde neredeyse hiçbir kontrolü yoktur.

ADA tarafından tanımlandığı üzere, diyabet öz-yönetim eğitimi, öz bakımı sağlamak, krizleri yönetmek ve yaşam tarzı değişikliklerini uygulamak için gerekli olan diyabet bilgisi ve becerilerine sahip kişilere ulaşma sürecidir (Funnell 2010, Beck 2017). Uzun süreli başarı için diyabet sağlık eğitimi çok önemlidir. Sadece sınırlı çalışmalar olmasına rağmen, diyabet eğitiminin maliyet-etkin olabileceği ve sonuçları iyileştirebileceği düşünülmektedir (Boren 2009).

Diyabet kliniğine devamın düzenliliği ile gerçek diyabet sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az veri bulunmaktadır. Biz de bu çalışma ile diyabet tanısı alan hastalarda, diyabet eğitimi ve belli aralıklarla düzenli olarak klinik takip ve zamanında müdahaleler ile, glisemik kontrol, lipid profili, tam kan, böbrek fonksiyon testleri, idrar albumin-kreatinin oranları gibi laboratuvar tetkikleri, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümler ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişiminin ve progresyonunun önlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Örneğin; Kanadlı ve arkadaşlarının Türkiye'de orta Anadolu'daki bir hastanede yapmış oldukları bir çalışmada, 44 çalışma grubu ve 44 kontrol grubundan oluşan 88 diyabetik hasta çalışmaya dahil edilmiş. İlk görüşmeden sonra, çalışma grubundaki hastalara diyabet eğitimi verilmiş ve 3 ay boyunca telefon ile takip edilmiş. Eğitim ve telefon takibinin, hemoglobin A1c, total kolesterol, trigliseritler, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve sistolik kan basıncı gibi çeşitli metabolik kontrol değişkenlerinin değerlerini azalttığı bulunmuştur (Kanadlı 2016).

Anjana (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, dokuz yıllık takip süreci boyunca, düzensiz takip edilen 1798 diyabetik hasta ile düzenli takip edilen 1783 diyabetik hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Düzensiz takip edilen grupta, düzenli takip edilen grup ile karşılaştırıldığında her kontrolde yüksek açlık plazma glukozu, postprandiyal plazma glukozu, HbA1c, glisemik yük, total ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerine sahip olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da, çalışma grupları laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırıldığında, takibe düzensiz gelen hastalarda APG, HbA1C, trigliserid ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.023$ ve $p=0.017$). Değerlendirilen diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Anjana (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düzensiz takip edilen grubun, iki kat toplam ve aylık ortalama glisemik yüke ve 1.98 kat daha yüksek retinopati (% 95 CI 1.62, 2.42) ve 2.11 kat daha yüksek nefropati (% 95 CI 1.73, 2.58) riskine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, düzenli izlemin, takip süresi boyunca her seferinde düşük bir glisemik yük ve olumlu kardiyovasküler risk profili ile ilişkili olduğu ve ayrıca retinopati ve nefropati gelişme riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık, düzenli takipte dokuz yıllık periyotta anlamlı derecede düşük kan basıncı ve daha uygun lipid profillerine rağmen, gruplar arasında makrovasküler komplikasyonlar (KAH ve PAH) veya nöropati gelişme riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise, gruplar komorbid hastalıklar ve diyabetik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında takibe düzensiz gelen grupta, koroner arter hastalığı, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati ve diyabetik ayak varlığı daha yüksek oranda bulunurken (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$), periferik arter hastalığı, SVO, diyabetik retinopati açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anjana (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, düzenli takip grubundakiler daha yüksek VKİ ve bel çevresine sahip iken, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde VKİ nde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, bel çevresi ve vücut ağırlığı ortalaması düzensiz takibe gelen grupta daha yüksek bulunmuştur ($p=0.005$ ve $p=0.003$).

ABD'den yapılan son bir retrospektif kohort çalışmasında, iki haftada bir birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı ziyaretlerinin HbA1c, kan basıncı ve lipid hedeflerinin en hızlı şekilde elde edilmesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Morrison 2011).

Kumar ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmalarda trigliseritler ile mikrovasküler komplikasyonların varlığı arasında ilişki bulunmuştur (Kumar 2012). Yaşlanma ve trigliserit düzeyleri nöropati için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Wiggin ve arkadaşlarının (Wiggin 2009) yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada da trigliserid seviyeleri ve nöropati arasında benzer ilişki gösterilmiştir (Shankar 2012, Subbalaxmi 2013) Yüksek trigliseritlerle ilişkili olarak nöropatinin progresyonunun ardındaki temel mekanizma henüz aydınlatılamamıştır, ancak duysal ve motor nöronlardaki lipid metabolizmasının disregülasyonuna bağlı olabilir (Wiggin 2009)

Diğer yandan, daha önce yapılan çalışmalar diyabetik nefropati deneklerinde daha yüksek seviyelerde trigliseritler olduğunu göstermiştir (Shen 2009, Rutledge 2010). Bu nedenle, lipid kaynaklı böbrek hasarının, TGF- β 'nin (transforme edici büyüme faktörü-beta) uyarılmasıyla meydana gelebileceği, böylelikle de glomerül ve glomerüler glikokalikse zarar veren reaktif oksijen türlerinin üretimini indüklediği ileri sürülmektedir (Raz 2013). Bizim çalışmamızda da takibe düzensiz gelen hastalarda trigliserid değeri ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (203.6 ± 144.8 vs 177 ± 129.9 , $p=0.023$). Gruplar diyabetik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında takibe düzensiz gelen grupta, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla, $p=0.001, p=0.001$).

Hipertansiyon komorbiditesinin diğer risk faktörleriyle birlikte etkisini anlamak, tip 2 DM mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde önemlidir. Diğer popülasyonlarda gözlenen hipertansiyon ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki (Del Canizo Gomez 2011), Hurst ve arkadaşların yaptığı çalışmada Taylandlı tip 2 diyabetik hastalarda da bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada da ileri yaş ve diyabet süresinin tip 2 DM hastaları arasında mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular, yaş ve diyabet süresinin tip 2 DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (Leelawattana 2006, Cardoso 2008). Bununla birlikte, başka bir çalışma (Del Canizo Gomez 2011), tip 2 DM hastaları arasında yaş ve diyabet süresi ile mikrovasküler komplikasyon arasındaki ilişkiyi gösterememiştir. Bizim çalışmamızda

da gruplar yaş, cinsiyet dağılımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü açısından benzerdi. Takibe düzensiz gelen hastaların ortalama diyabet süresi ise düzenli gelenlerden daha yüksek bulundu (11.6 ± 7.5 vs 8.3 ± 7.1 , $p < 0.001$).

Son bulgular hiperglisemi (yüksek HbA1c değerleri) ile mikrovasküler hastalıkların gelişmesi arasındaki yakın ilişkiyi yansıtmaktadır. Hatta bazı yeni çalışmalarda, retinopatinin saptanması için HbA1c kesim değerleri belirtilmiştir (Cho 2013).

Ayrıca, ‘‘Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication (EDIC)’’ çalışması (Nathan 2014) ve UKPDS izlemi (Holman 2008) gibi büyük epidemiyolojik çalışmalar, daha sıkı glisemik kontrolün makrovasküler komplikasyonlar üzerindeki yararlarının mikrovasküler komplikasyonlardan daha uzun sürdüğünü göstermiştir.

Diyabet ve prediyabet ile KVH ilişkisi ve diyabetteki KVH prevalansındaki değişiklikler, diyabetin daha iyi kontrol edilmesiyle KVH gelişimini önleme olasılığını düşündürmektedir. KVH patogenezinde hipergliseminin rolü göz önüne alındığında, sıkı glisemik kontrol, birçok klinik çalışmada makul bir yaklaşım gibi görünmektedir .

‘‘The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes’’ (ACCORD) çalışması diyabetik hastaları hedef HbA1c < 6.0 % olacak şekilde yoğun tedavi grubu ve hedef HbA1c düzeyi $7.0-7.9$ % olacak şekilde standart tedavi alan grup olmak üzere iki gruba randomize olarak ayırmıştır. Birinci yılda kontrolde KVH insidansı azalmış, ancak makrovasküler olaylarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bu arada, mortalite, hipoglisemi insidansı ve kilo alımı, standart tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun glisemik kontrol olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Gerstein 2008).

Benzer şekilde ‘‘the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation’’ (ADVANCE) çalışmasında da, gliklazid ve diğer hipoglisemik ajanların kullanıldığı yoğun glisemik kontrol tedavisi ile standart tedavi karşılaştırılmıştır. Tip 2 DM tanısı alan 11140 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış ve 5 yıl takip edilmiştir. Çalışmada, her iki grup arasında makrovasküler komplikasyon, kardiyovasküler mortalite ve genel mortalite insidansında anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiştir. Bununla birlikte, şiddetli hipoglisemi insidansı, yoğun glisemik kontrol grubunda 1.86 risk oranıyla daha yüksek bulunmuştur (Patel 2008). Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında hipoglisemi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,679$). Ancak hastalar aldıkları tedavi

açısından değerlendirildiğinde insülin kullanan grupta hipoglisemi oranı diğer gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

Dahası, iki meta-analizde yoğun glukoz kontrolünün kardiyovasküler olayların, özellikle de ölümcül olmayan MI'nın insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, KVH ile ilişkili mortalite ve genel mortalite anlamlı fark saptanmamış ve hipoglisemi riski, yoğun tedavi grubunda standart tedavi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tumbull 2009, Kelly 2009). Yukarıda bahsedilen çalışmalardan elde edilen gözlemler, yoğun glisemik kontrolün tek başına makrovasküler komplikasyonları önlemek için yeterli olmadığı sonucuna götürmektedir. Bununla birlikte, makrovasküler hastalıkların çoklu risk kontrolüne dayanan bir yaklaşım, STENO-2 çalışmasının gösterdiği gibi mortalite ve makro-ve mikrovasküler olaylarda azalma sağlamaktadır (Gaede 2003, Gaede 2008).

Bizim çalışmamızda ise çalışma grupları laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırıldığında, takibe düzensiz gelen hastalarda APG, HbA1C ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (APG 198.7 ± 81.3 vs 132 ± 35.2 , $p<0.001$; HbA1c 9.5 ± 1.9 vs 7 ± 1 , $p<0.001$). Takibe düzensiz gelen grupta, koroner arter hastalığı varlığı daha yüksek oranda bulundu ($p=0.002$). Periferik arter hastalığı, SVO ve hipoglisemi sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Son 10 yılda diyabet ve diyabete bağlı gelişen olumsuz etkilerin daha iyi anlaşılması ve yeni farmakolojik ajanların kullanımı ile diyabetik hastalarda glisemi, HbA1c, kan basıncı, lipid profilinin daha iyi kontrol edildiği gözlemlendi. Bu arada kardiyovasküler hastalık riskinin de önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi (Huang 2017).

HbA1c'nin zamanında değerlendirilmesi, hekimlerin hastalığın ilerlemesindeki eğilimleri tespit etmesine ve en uygun zamanda, glisemik kontrolde düzeltici önlemleri başlatmasını sağlar (Soliman 2013).

Ayrıca, her ziyarette hekim, diyabet eğitmeni, diyetisyen ve egzersiz danışmanı ile yapılan görüşmeler sonucunda, sağlıklı davranışların güçlendirilmesi, düzenli olarak izlenen hastalarda daha iyi glisemik kontrol ve daha düşük glisemik yüke katkıda bulunabilir (Anjana 2015).

Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı ve egzersiz yapma oranları açısından gruplar arasında fark bulunmazken, diyet yapma oranı takibe düzenli gelen grupta daha yüksek bulundu ($\%36.5$ vs $\%18.7$, $p<0.001$).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet alışması Birliği (EASD) önerdiği gibi diyabet yönetimi için hasta merkezli bir yaklaşım gerekmektedir. Mikrovasküler va makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde ve hastalara kaliteli bir yaşam sağlanmasında iyi bir glisemik kontrolün yanında diğer kontrol edilebilir risk faktörlerinin de önlenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda yaşam tarzı değişikliklerinin önemi hastalara daha iyi bir şekilde anlatılmalı ve hastaların bu konuda daha istekli olmaları sağlanmalıdır. Bu yüzden her kontrolde hastaların eğitilmesi ya da hastaların bu konuda farkındalığının değerlendirilmesi gerekmektedir.



6.SONUÇLAR

- Son yıllarda diyabetik hasta popülasyonundaki belirgin artış, diyabete bağlı gelişen önemli sonuçların olması ve diyabetin ciddi maliyet yükünün olması nedeniyle diyabetes mellitus ciddi bir toplumsal sorun oluşturmaktadır.

- Diyabet, kronik bir hastalıktır ve hekimlerin ve diyabet eğitmenlerinin, hastaların günlük tedavi planına ne ölçüde uyabilecekleri konusunda hastalar üzerinde neredeyse hiçbir kontrolü yoktur.

- Diyabete bağlı komplikasyonların, morbidite ve mortalitenin önlenmesi, hastaların belli aralıklarla düzenli takibi ile sağlanabilir. Düzenli takip, hem HbA1c deki değişikliklerin önceden farkedilmesini ve glisemi kontrolünün bozulmadan erken tedavi müdahalelerinde bulunulmasını hem de hastayı diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların riskleri hakkında yüz yüze bilgilendirilmesine olanak sağlamaktadır.

- Çalışmamızda düzenli takibe gelen hasta sayısı 222 (%61.4), düzensiz takibe gelen hasta sayısı 139 (%38.6) idi.

- Takibe düzensiz gelen hastaların ortalama diyabet süresi düzenli gelenlerden daha yüksek bulundu.

- Her iki grup arasında VKİ ortalaması ve kalça çevresi açısından fark yokken, takibe düzensiz gelen grupta vücut ağırlığı ortalaması ve bel çevresi daha yüksek bulundu.

- Takibe düzensiz gelen grupta, koroner arter hastalığı, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati ve diyabetik ayak varlığı daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$).

- Hipertansiyon, periferik arter hastalığı, SVO, diyabetik retinopati, hipoglisemi ve İYE öyküsü sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

-Takibe düzensiz gelen hastalarda APG, HbA1C, trigliserid ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalamaları takibe düzenli gelen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.023$ ve $p=0.017$).

- Mikrovasküler va makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde ve hastalara kaliteli bir yaşam sağlanmasında iyi bir glisemik kontrolün yanında diğer kontrol edilebilir risk faktörlerinin de önlenmesi gerekmektedir.

-Sonuç olarak hastaların düzenli takibi ve hasta temelli hedefler ile komplikasyonların yönetimi ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanabilir.

7.KAYNAKLAR

- Afkarian, M. *et al.* Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* **316**, 602–610 (2016).
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2010. *Diabetes Care*. 2010;33(suppl 1):S11–S61.
- Amini M, Parvaresh E. Prevalence of macro- and microvascular complications among patients with type 2 diabetes in Iran: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:18-25.
- Anjana, Ranjit Mohan ,Regularity of follow-up, glycemic burden, and risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes:a 9-year follow-up study *Acta Diabetol* (2015) 52:601–609
- Aquino R, C. Johnnides, M. Makaroun et al., “Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants,” *Journal of Vascular Surgery*, vol. 34, no. 6, pp. 962– 970, 2001.
- Beagley, J., Guariguata, L., Weil, C. & Motala, A. A. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **103**, 150–160 (2014).
- Beck J, D. A. Greenwood, L. Blanton et al., “2017 national standards for diabetes self-management education and support,”*Diabetes Care*, vol. 40, no. 10, pp. 1409–1419, 2017.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:32.
- Boren S.A, K. A. Fitzner, P. S. Panhalkar, and J. E. Specker, “Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature,” *The Diabetes Educator*, vol. 35, no. 1, pp. 72–96, 2009.
- Bruno, G. *et al.* Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30–49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care* **28**, 2613–2619 (2005).
- Cardoso CR, Salles GF. Predictors of development and progression of microvascular complications in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2008;22: 164-70.
- Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation. *Maps of diabetes and obesity in 1994, 2000, and 2014* (Centers for Disease Control and Prevention, 2016).
- Chaudhuri A, D. Janicke, M. F. Wilson et al., “Anti-Inflammatory and Profibrinolytic Effect of Insulin in Acute ST-Segment- ElevationMyocardial Infarction,” *Circulation*, vol. 109, no. 7, pp. 849–854, 2004.
- Chen, L., Magliano, D. J. & Zimmet, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus — present and future perspectives. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 228–236 (2011).

- Cho NH, Kim TH, Woo SJ, Park KH, Lim S, Cho YM, Park KS, Jang HC, Choi SH (2013) Optimal HbA1c cutoff for detecting diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 50:837–842
- Del Canizo Gomez FJ, Fernandez Perez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Perez-Jauregui C, Silveira Rodriguez B, Gonzalez Losada T, Segura Galindo A. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011;58:163-8.
- Du X, D. Edelstein, S. Obici, N. Higham, M.-H. Zou, and M. Brownlee, “Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no.4, pp. 1071–1080, 2006.
- Du X.L, D. Edelstein, S. Dimmeler, Q. Ju, C. Sui, and M. Brownlee, “Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 108, no. 9, pp.1341–1348, 2001.
- Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, Prigeon R, Woo JG, D'Alessio DA. Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes. *J.Pediatr.* 2015,166(3):672-8
- Funnell M.M, T. L. Brown, B. P. Childs et al., “National standards for diabetes self-management education,” *Diabetes Care*, vol. 33, Supplement 1, pp. S89–S96, 2010.
- Gæde P, H. Lund-Andersen, H.-H. Parving, and O. Pedersen, “Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 6, pp. 580–591, 2008.
- Gaede P, P. Vedel, N. Larsen, G. V. Jensen, H. H. Parving, and O. Pedersen, “Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 5, pp. 383–393, 2003.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016; 22(1):84–113. [PubMed: 26731084]
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.
- Geraldes P and King G.L, “Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications,” *Circulation Research*, vol. 106, no. 8, pp. 1319–1331, 2010.
- Gerstein H.C, J. Pogue, J. F. Mann et al., “The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis,” *Diabetologia*, vol. 48, no. 9, pp. 1749–1755, 2005.

- Gerstein H.C, M. E. Miller, R. P. Byington et al., “Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 24, pp. 2545–2559, 2008.
- Giacco F and M. Brownlee, “Oxidative stress and diabetic complications,” *Circulation Research*, vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070, 2010.
- Giovannucci, E. *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* **33**, 1674–1685 (2010).
- Gregg, E. W., Sattar, N. & Ali, M. K. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **4**, 537–547 (2016).
- Gu K, C. C. Cowie, and M. I. Harris, “Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993,” *Diabetes Care*, vol. 21, no. 7, pp. 1138–1145, 1998.
- Haffner S.M, S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyörälä, and M. Laakso, “Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 4, pp. 229–234, 1998
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15:815.
- Hasegawa Y, T. Saito, T. Ogiwara et al., “Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans,” *Circulation*, vol. 125, no. 9, pp. 1122–1133, 2012.
- Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, et al. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993; 16:21.
- Holden SE, Jenkins-Jones S, Currie CJ. Association between insulin monotherapy versus insulin plus metformin and the risk of all-cause mortality and other serious outcomes. *PLoS One*. 2016; 11(5):e0153594. [PubMed: 27152598]
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589
- Holman, N., Young, B. & Gadsby, R. Current prevalence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med.* **32**, 1119–1120 (2015).
- Holt RI. Textbook of diabetes. 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. Chapter 36, Pathogenesis of microvascular complications; p553-74.
- Hu, F. B. *et al.* Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* **345**, 790–797 (2001).
- Huang Dou,¹ Marwan Refaat,² Kamel Mohammedi,³ Amin Jayyousi,⁴ Jassim Al Suwaidi,⁵ and Charbel Abi Khalil,^{1,5} Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes Hindawi BioMed Research International Volume 2017, Article ID 7839101, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>

- Hurst Cameron^{1,2}, Bandit Thinkhamrop¹, Hoang The Tran^{1,3} The Association between Hypertension Comorbidity and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand *Diabetes Metab J* 2015;39:395-404 <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.395>ISSN 2233-6079 · eISSN 2233-6087
- Inoguchi T, P. Li, F. Umeda et al., “High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells,” *Diabetes*, vol. 49, no. 11, pp. 1939–1945, 2000.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas — 7th Edition. *DiabetesAtlas* <http://www.diabetesatlas.org/> (2015).
- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327–1334.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(1):140–149. [PubMed: 25538310]
- İnan U.U^a Nonproliferative Diabetic Retinopathy Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2011;4(3):1-15
- Jee, D., Lee, W. K. & Kang, S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 6827–6833 (2013).
- Jensen L.O ,M.Maeng, P.Thayssen et al., “Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction,” *American Journal of Cardiology*, vol. 109, no. 5, pp. 629–635, 2012.
- Jia Q, X. Zhao, C. Wang et al., “Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: The China national stroke registry,” *Stroke*, vol. 42, no. 10, pp. 2758–2762, 2011.
- Jorge L. Gross, Azevedo MD, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, And Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:176–88.
- Kanadli Aytakin K, Ovayolu N, Ovayolu Ö. Does Telephone Follow-Up and Education Affect Self-Care and Metabolic Control in Diabetic Patients? *Holist Nurs Pract.* 2016 Mar-Apr;30(2):70-7
- Kelly T.N, L. A. Bazzano, V. A. Fonseca, T. K. Thethi, K. Reynolds, and J. He, “Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 151, no. 6, pp. 394–403, 2009.
- Kim J.A, M.Montagnani, K. K. Koh, and M. J.Quon, “Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms,” *Circulation*, vol. 113, no. 15, pp. 1888–1904, 2006.
- Kong, A. P. *et al.* Diabetes and its comorbidities — where east meets west. *Nat. Rev. Endocrinol.* **9**, 537–547 (2013).

- Krishan S¹. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes, *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Apr-Jun;10(2 Suppl 1):S77-81. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.034. Epub 2016 Jan 14.
- Kumar H.K , S. K. Kota, A. Basile, and K. Modi, “Profile of microvascular disease in type 2 diabetes in a tertiary care hospital in India,” *Annals of Medical and Health Sciences Research*, vol. 2, pp. 103–108, 2012.
- Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 12-7.
- Lange S, C. Diehm, H. Darius et al., “High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes,” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 112, no. 10, pp. 566–573, 2004.
- Leelawattana R, Pratipanawatr T, Bunnag P, Kosachunhanun N, Suwanwalaikorn S, Krittiyawong S, Chetthakul T, Plengvidhya N, Benjasuratwong Y, Deerochanawong C, Mongkolsomlit S, Ngarmukos C, Rawdaree P. Thailand diabetes registry project: prevalence of vascular complications in long-standing type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai* 2006;89 Suppl 1:S54-9.
- Lim, T. S. *et al.* Outcomes of a contemporary amputation series. *ANZ J. Surg.* **76**, 300–305 (2006).
- Litwak, L. *et al.* Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab. Syndr.* **5**, 57 (2013).
- Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients: a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:62.
- Lopes Antonio Alberto. End-Stage Renal Disease Due To Diabetes In Racial/Ethnic Minorities and Disadvantaged Populations *Ethnicity & Disease*, 2009; 19: 1-51
- Lowe L.P, K. Liu, P. Greenland, B. E. Metzger, A. R. Dyer, and J. Stamler, “Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in industry study,” *Diabetes Care*, vol. 20, no. 2, pp. 163–169, 1997.
- Machecourt J, N. Danchin, J. M. Lablanche et al., “Risk Factors for Stent Thrombosis After Implantation of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic and Nondiabetic Patients. The EVASTENT Matched-Cohort Registry,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 6, pp. 501–508, 2007.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1834–1844. [PubMed: 27633186]
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):311–322. [PubMed: 27295427]
- McNeely, M. J. & Fujimoto, W. Y. in *The Epidemiology of Diabetes Mellitus* (eds Ekoé, J.-Rewers M, M., Williams, R. & Zimmet, P.) 323–337 (John Wiley & Sons, 2008).

- Morgan C.L, C. J. Currie, and J. R. Peters, "Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage," *Diabetes Care*, vol. 23, no. 8, pp. 1103–1107, 2000.
- Morrish N.J, S.-L. Wang, L. K. Stevens, J. H. Fuller, and H. Keen, "Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes," *Diabetologia*, vol. 44, Supplement 2, pp. S14–S21, 2001.
- Morrison F, Shubina M, Turchin A (2011) Encounter frequency and serum glucose level, blood pressure, and cholesterol level control in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 171:1542–1550
- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group (2014) The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 37:9–16
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. *Centers for Disease Control and Prevention* <https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/methods11.pdf> (2011).
- O'Donnell M.J, D. Xavier, L. Liu et al., "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study," *The Lancet*, vol. 376, no. 9735, pp. 112–123, 2010.
- Paneni F, J. A. Beckman, M. A. Creager, and F. Cosentino, "Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I," *European Heart Journal*, vol. 34, no. 31, pp. 2436–2443, 2013.
- Patel A, S. MacMahon, J. Chalmers et al., "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 24, pp. 2560–2572, 2008.
- Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27). *J Diabetes Complications* 2012; 26:123-8.
- Raz I, "Guideline approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 2, pp. S139–S144, 2013.
- Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.
- Reusch, J. E. & Manson, J. E. Management of type 2 diabetes in 2017: getting to goal. *JAMA* **317**, 1015–1016 (2017).
- Rubin, R. J., Altman, W. M. & Mendelson, D. N. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992.
- Rutledge J.C, K. F. Ng, H.H. Aung, and D.W. Wilson, "Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy," *Nature Reviews Nephrology*, vol. 6, no. 6, pp. 361–370, 2010.

- Sarwar N, P.Gao, S. R. Seshasai et al., “Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies,” *The Lancet*, vol. 375, no. 9733, pp. 2215–2222, 2010.
- Schellenberg, E. S., Dryden, D. M., Vandermeer, B., Ha, C. & Korownyk, C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **159**, 543–551 (2013).
- Schernthaner G, Schernthaner GH. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. *J Nephrol* 2013; 26(6) :975-85.
- Schofield, C. J. *et al.* Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care* **29**, 2252–2256 (2006).
- Shankar R, M. Shashikiram, M. Gopalraj, and E. N. Ratnabai, “Assessment of serum triglycerides among diabetic patients with peripheral neuropathy,” *Journal of Medical Research and Practice*, vol. 1, pp. 68–72, 2012.
- Shen F.C, C. Y. Chen, S. C. Su, and R. T. Liu, “The prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in taiwanese type 2 diabetes a hospital based study,” *Acta Nephrologica*, vol. 23, pp. 90–127, 2009.
- Sherr D, Lipman RD. The diabetes educator and the diabetes self-management education engagement. *Diabetes Educ.* 2015; 41(5):616–624. [PubMed: 26306525]
- Shulman G.I, “Cellular mechanisms of insulin resistance,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 106, no. 2, pp. 171–176, 2000.
- Soliman AM Carlson AM, MacLehose RF, Brummel AR, Schommer JC (2013) Patient characteristics predicting the frequency of medication therapy management visits for patients with diabetes. *Clin Ther* 35:534–540
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333.
- Subbalaxmi N.K, K. N. S. Rao, P. M. R. Adhikari, and S. R. Pai, “Influence of dyslipidemia on somatic neuropathy in type 2 diabetes mellitus,” *Nitte University Journal of Health Science*, vol. 3, pp. 25–30, 2013.
- Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, Taylor HR, Welborn TA, Zimmet PZ; AusDiab Study Group. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003; 26:1731-7.
- Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2002; 19 (2): 113-21.
- Turnbull F.M, C. Abairra, R. J. Anderson et al., “Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 52, no. 11, pp. 2288–2298, 2009.

- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310:83.
- Unwin N, J. Shaw, P. Zimmet, and K. G. M. M. Alberti, "Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention," *Diabetic Medicine*, vol. 19, no. 9, pp. 708–723, 2002.
- Uptodate: Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus
- Van Dieren, S., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Grobbee, D. E. & Neal, B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **17**, S3–S8 (2010).
- Vinik A.I, T. Erbas, T. Sun Park, R. Nolan, and G. L. Pittenger, "Platelet dysfunction in type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 8, pp. 1476–1485, 2001.
- Wei M, S. P. Gaskill, S. M. Haffner, and M. P. Stern, "Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: The San Antonio heart study," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 7, pp. 1167–1172, 1998.
- Weiss R¹, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth, *Diabetes* 2005, Jun 54(6):1735-43
- Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Koleser JM, Rotschafer JC, Dipiro JT. Diabetic nephropathy. *Pharmacotherapy Principles and Practise* 2007; 501- 11.
- Wiggin T.D, K. A. Sullivan, R. Pop-Busui, A. Amato, A. A. F. Sima, and E. L. Feldman, "Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy," *Diabetes*, vol. 58, no. 7, pp. 1634–1640, 2009.
- Wiviott S.D, E. Braunwald, D. J. Angiolillo et al., "Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38," *Circulation*, vol. 118, no. 16, pp. 1626–1636, 2008.
- Wolf G, Ritz E. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Prevention and Patient Management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1396–405.
- Wong, T. Y. *et al.* Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* **115**, 1869–1875 (2008).
- Woods S.E, J. M. Smith, S. Sohail, A. Sarah, and A. Engle, "The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: An 8-year prospective cohort study," *CHEST*, vol. 126, no. 6, pp. 1789–1795, 2004.
- World Health Organization. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. *WHO* <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250141/1/9789241511353-eng.pdf> (2016).

Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 21(1): 1-10.

Zhang, X. *et al.* Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA* **304**, 649–656 (2010).

Zhuo, X., Zhang, P. & Hoerger, T. J. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am. J. Prev. Med.* **45**, 253–261 (2013).

Zimmet, P. Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin. Diabetes Endocrinol.* **3**, 1 (2017). [XLIII43](#)

Zimmet, P. Z., Magliano, D. J., Herman, W. H. & Shaw, J. E. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 56–64 (2014).

Zimmet, P., Alberti, K. G., Magliano, D. J. & Bennett, P. H. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat. Rev. Endocrinol.* **12**, 616–622 (2016).

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117–2128. [PubMed: 26378978]

KİTAPLAR

Harrison's Principles of Internal Medicine 2013

KLAVUZLAR

American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, Volume 33, Supplement 1, January 2010