T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNE 2015 YILINDA BAŞVURAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN GLİSEMİK KONTROLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ŞAHİN SARAYDEMİR

Ankara, 2016

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNE 2015 YILINDA BAŞVURAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN GLİSEMİK KONTROLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ŞAHİN SARAYDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY

Ankara, 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki hocalarım Sayın Doç.Dr. Mehmet SARGIN, Doç.Dr. Ekrem ORBAY, Doç.Dr. İsmet TAMER ve Doç.Dr. Reşat DABAK'a,

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalına asistan olarak geçişimi kabul eden ve eğitimimi layıkıyla tamamlamamı sağlayan saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Mehmet UĞURLU ve Sayın Doç.Dr. Yusuf ÜSTÜ'ye,

Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmalarım boyunca desteğini hiç eksik etmeyen, her aşamada tüm samimiyeti ile yanımda olan, emeğini ve vaktini esirgemeyen tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde destek ve katkılarından dolayı Başasistan Uzm. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ, Yrd. Doç.Dr. Tuncer KILIÇ, Yrd. Doç.Dr. Ahmet KESKİN ve Yrd. Doç.Dr. B.Furkan DAĞCIOĞLU'na,

Asistanlık süresince yapmış olduğum rotasyonlar sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını minnetle anacağım Aile Hekimliği Kliniği'nin tüm araştırma görevlilerine,

Büyük emek ve özveriyle beni bugünlere getiren, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim canım annem ve babama, çok sevdiğim canım kardeşlerime,

Tez aşamasında ve tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan sevgili eşim Dr. Şafak SARAYDEMİR'e ve biricik kızım Ahsen'ime,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice ŞAHİN SARAYDEMİR

Ankara, 2016

ÖZET

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklığı ile yol açtığı yüksek maliyet ve akut ya da kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle ciddi önem arzeden metabolik bir hastalıktır. Glisemik kontrolün sağlanması ile akut komplikasyon gelişme riskinin azaltılması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetlide yaşam kalitesinin düzeltilmesi benimsenmektedir.

Bu çalışmada retrospektif olarak 1 yıllık süre içerisinde Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuruda bulunan Tip 2 DM tanılı hastaların, demografik özellikleri, komorbid hastalıkları ve kullanmakta oldukları tedavileri ile birlikte glisemik kontrollerini değerlendirerek mevcut durumu tespit etmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AEAH) Aile Hekimliği Polikliniklerine (Çukurambar, İçişleri Bakanlığı, TEDAŞ YÖK, Danıştay ve Beşevler Semt Poliklinikleri) 2015 yılında başvuran Tip 2 DM tanılı toplam 604 hasta dahil edildi.

Çalışma kesitsel ve retrospektif arşiv taraması şeklinde planlandı. Özel istenen herhangi bir tetkikin bulunmadığı çalışmada, Ankara AEAH Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran Tip 2 DM nedeni ile takip edilen hastaların;

Yaşı, cinsiyeti, 01/01/2015 ile 31/12/2015 tarihleri arasında bakılmış olan HbA1c düzeyleri incelenmiş, dosya kayıtları taranarak mevcut uygulanan tedavi rejimleri, komorbid hastalıkları değerlendirildi. Kullanılan veriler Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) üzerinden elde edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 20,0 programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Ki kare, Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri, Mann Withney-U testi, Spearman korelasyon analiz testi kullanıldı. Sonuçlar yorumlanırken istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmamız Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun15/06/2016 tarih ve 186 sayılı kararı ile etik ve bilimsel açıdan uygun bulundu.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların %57,3'ü kadın ve %42,7'si erkekti. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 61,2±11,7, HbA1c'nin ortanca değeri %6,1olarak elde edilmiştir. Minimum ve maksimum değerler, yaş için 28 ve 92, HbA1c için %4,6 ve %13,8 görülmüştür. Tüm hastaların %80,1, erkeklerin %79,8, kadınların %80,3'ünde HbA1c %7 nin altında idi. Çalışmamıza dâhil edilen hastalardan sadece 2'sinde ek tanı bulunmamaktaydı. . Hastalardan % 53,15 inin medikal tedavi almadığı; diğer hastaların 34'ünün insülin, 266'sının Oral antidiyabetik(OAD), 17'sinin hem insülin hem OAD kullandığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de DM hızlı bir şekilde artış göstermektedir. İyi glisemik kontrolün sağlanmasıyla DM'de mortalitesi yüksek kompikasyonların gelişmesi önlenebilmekte, hastaların yaşam kalitesinin artırılması sağlanabilmektedir. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların %80,1'inde HbA1c değerlerinin %7'nin altında tespit edilmesiyle iyi glisemik kontrolün sağlandığı görülmüştür. Aile Hekimliği Polikliniklerinde yaşam tarzı değişikliği önerilerinin tüm hastalara her ziyarette tekrarlandığı göz önüne alındığında; medikal tedavi almayan hastalarda dahi iyi glisemik kontrolün olması, yaşam tarzı değişikliği önerilerinin etkinliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, glisemik kontrol, HbA1c.

SUMMARY

Aim: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease which demands serious importance due to the high costs and complications arised during acute and/or chronic periods in our country and in the world. Glycemic controls decrease the risk of developing acute complications, prevents micro and macrovascular complications, rehabilitate other accompanying problems and aims to improve patient's life quality. Our objective was to determine the current situation of DM patients by examining the glycemic controls of Type 2 DM patients consulted to a family practice polyclinic by evaluating their demographic properties, comorbid diseases and the treatment they received in a period of 1 year.

Materials and methods: The data of 604 Diabetes Mellitus patients who were admitted to Ankara Atatürk Training and Research Hospital Family Medicine District Polyclinics (Çukurambar, İçişleri Bakanlığı, TEDAŞ YÖK, Danıştay ve Beşevler) between January 1st, 2015 and December 31th, 2015 were collected from files of Ankara Ataturk Training and Research Hospital (AEAH). The study was planned as a cross sectional and retrospective archive research. After taking ethical approval, the data (age, gender, HbA1c levels, comorbid diseases and treatment plan) were collected from the computer system of the hospital.

SPSS 20,0 program has been used for the statistical analysis. Chi-Square, Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests, Mann Withney-U tests, Spearman correlation analysis tests are used for comparisons. The statistical analysis of significance is accepted as $p<0,05$ for the interpretation of the results.

Results: The patients participating in this research were 57,3% female and 42,7% male. The mean age of the patients was 61,2±11,7. The mean level of HbA1c was obtained as 6,1%. The minimum and maximum levels were obtained for the ages 28 and 92 as 4,6% and 13,8% respectively.

The HbA1c levels were <7% for 80,1% of all patients; 79,8% and 80,3% for male and female patients respectively. 53.15% of the patients didn't receive any medical

treatment, 34% received insulin treatment, and 266 patients received Oral Anti-Diabetic (OAD) treatment, and 17% received both insulin and OAD treatment.

Conclusions: DM increases in Turkey as well as in the world. With good glycemic controls the complications with high mortalities can be prevented, and the life quality of the patients can be improved. 80.10% of all patients HbA1c median value was below 7%, showing good glycemic control. It is observed that good glycemic control for patients not receiving any medical treatment can be acchieved, when the life style change suggestions are repeated by physicians at every visit and carried to practice by patients. So this shows that the life style change suggestions have significant importance.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, glysemic control, HbA1c.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ i

ÖZET ii

ABSTRACT ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

İÇİNDEKİLER vi

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ xii

ŞEKİLLER DİZİNİ xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. DİYABETES MELLİTUS (DM) 3

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi 3

2.1.2. Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörleri 4

2.1.3. Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Tanısal Testler 6

2.1.4. Fizyopatoloji/Etiyoloji 10

2.1.5. Sınıflandırma 11

2.1.5.1. Tip 1 DM 11

2.1.5.2. Tip 2 DM 12

2.1.5.3. Gestasyonel DM (GDM) 12

2.1.5.4. Diğer Spesifik DM Tipleri 13

2.2. PREDİYABET 16

2.3. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ 17

2.4. KOMPLİKASYONLAR 18

2.4.1. Akut Komplikasyonlar 18
2.4.2. Kronik Komplikasyonlar 19
2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar 19
2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar 21
2.5. TEDAVİ 22
2.5.1.Yaşam Tarzı Değişikliği 22
2.5.2. Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler 23
2.5.2.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar 23
2.5.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar 23
2.5.2.3. İnsülinomimetik (İnkretin Bazlı) İlaçlar 24
2.5.2.4. Alfa glukozidaz İnhibitörleri (AGİ) 24
2.5.2.5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ) 25
2.5.3. İnsülin Tedavisi 25
2.6. DM VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR 29
2.7. DİYABETİ ÖNLEME 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 43
7. KAYNAKLAR 44
8. EK:Etik Kurul Onayı 51
9. ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACE-İ: Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

AF: Atrial fibrilasyon

AGİ: Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ARB: Anjitotensin Reseptör Blokeri

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bİİ: Bifazik İnsan İnsülinleri

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DIDMOAD: Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi ve Sağırlık

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksi-ribonükleik Asit

DPP: Diyabet Önleme Programı Araştırma Grubu

DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DR: Diyabetik Retinopati

EASD: Avrupa Diyabet Çalısma Birliği

FDA: Uluslararası Gıda Örgütü

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLN: Glinidler

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GİS: Gastrointestinal Sistem

GLP-1A: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

HIV/AIDS: Human Immunodeficiency Virüs /Acquired Immuno Deficiency Syndrome

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HNF-1α: Hepatosit Nükleer Faktör-1α

HNF-1β: Hepatosit Nükleer Faktör-1β

HNF-4α: Hepatosit Nükleer Faktör-4α

HPLC: Yüksek Performanslı Likid Kromatografisi

HT: Hipertansiyon

IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

IRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği:

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KLF11: Kruppel Like Factor 11

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KGTB: Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LA: Laktik Asidoz

LADA: Late Autoimmune Diabetes Adult

LBYS: Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MODY: Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet

NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NKH: Nonketotik Hiperosmolar

NPH: Orta Etkili İnsülin

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PG: Plazma Glukozu

PRESTO: Prevention of Restenosis with Transilast and its Outcomes

SCII: Sürekli Ciltaltı İnsülin İnfüzyonu

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SGLT2-İ: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

SMBG: Evde Glukoz Takibi (self monitoring of blood glucose)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences for Windows

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SU: Sulfonilüreler

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

TZD: Tiazolidindionlar

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YRG: Yüksek Riskli Grup

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri 8
Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri 17
Tablo 3. Bazal insülinler 27
Tablo 4. Prandiyal (bolus) insülinler 27
Tablo 5. Hazır karışım (bifazik) insülinler 28
Tablo 6. Demografik özelliklerin dağılımı 35
Tablo 7. Ölçeklerin dağılım tablosu 35
Tablo 8. Cinsiyete göre glisemik kontrol hedeflerine ulaşma durumu 36
Tablo 9. Komorbid hastalıkların dağılımı 36
Tablo 10. Cinsiyete göre HbA1c değerinin karşılaştırılması 37
Tablo 11. Yaş ve HbA1c değerlerinin birbirleriyle korelasyonu 37
Tablo 12. İlaç kullanımına göre HbA1c değerleri 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 DM taraması ve tanılama.....9
Şekil 2. Tip 2 DM tedavi algoritması 29
Şekil 3. Hastaların mevcut tedavi durumlarının dağılımı 39
Şekil 4. Kullanılan OAD dağılımı 39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın, karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı ve sürekli bir tıbbi bakıma ihtiyaç duyduğu kronik bir metabolizma hastalığıdır. Akut komplikasyon ve kronik sekel risklerinin farkında olunmalı ve bu konuda gereken eğitimler devamlı olarak sürdürülebilmelidir (1).

Sıklığı giderek artma eğiliminde olan DM, kontrolü sağlanamadığında yüksek mortalite ve morbidite etkisine sahip olmasıyla birlikte ciddi sonuçlar doğurabilen, bireysel, toplumsal ve ekonomik açıdan önemli bir hastalıktır.

İyi glisemik kontrol ile akut/kronik komplikasyonların önlenebildiği veya geciktirilebildiği gösterilmiştir (2). Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan renal, retinal, nörolojik, kardiyovasküler komplikasyonlar ve ketoasidoz, nonketotik koma gibi akut hadiseler hastayı mutlak hospitalizasyona kadar götürebilmektedir. Genel öneri optimal glisemi ve kan basıncı kontrolü sağlanmasıdır. HbA1c'nin düşük tutulmasıyla uzun dönem komplikasyonların azaltılması adına ciddi yarar sağlanmaktadır (3).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından sunulan son verilere göre (4);

1. Dünyada mevcut DM hastası 415 milyon (her 11 yetişkinden biri) iken 2040 yılında bu rakamın 642 milyona ulaşması (her 10 yetişkinden biri) öngörülmektedir.
2. Küresel sağlık harcamalarının %12'si (673 milyar dolar) DM'ye yapılmaktadır.
3. Her 6 saniyede bir kişi DM nedeniyle ölmektedir.
4. Türkiye, Avrupa Bölgesinde Rusya (12,1 [6,2-17,0] milyon) ve Almanya'dan (6,5 [5,9-7,5] milyon) sonra en yüksek sayıda (6,3 [5,7-7,5] milyon) diyabetli insana sahip ülkedir.

TURDEP-II (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi) çalışmasına göre DM, Türkiye'de %13,7 oranında görülmektedir (5).

DM etiyolojik olarak 4 sınıfa ayrılmaktadır (1, 6).

1. Tip 1 DM: Mutlak insulin eksikliğine neden olan β-hücre yıkımı bulunmaktadır.
2. Tip 2 DM: İnsülin direnci ve insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.

3. Gestasyonel DM (GDM): Gebelik sırasında ortaya çıkmakta ve genellikle doğumla birlikte düzelmektedir.
4. Diğer spesifik diyabet tipleri

Genellikle ortalama 45 yaş civarı ortaya çıkan ve prevelansı yaş ile değişkenlik gösteren Tip 2 DM dünya genelinde tüm diyabet tipleri arasında %90-95 oranında görülmektedir (1, 6).

Diğer diyabet tiplerine göre daha sık görüldüğü için Tip 2 DM'nin regülasyonu önem arz etmektedir. Ülkemizde 2008 yılında 44 merkezin dâhil edilerek gerçekleştirilen bir çalışmada (7), hastaların diyabet kontrolünün yetersiz olduğu ve mevcut diyabet bakım standartlarının düzeltilmesi gerektiği sonucu çıkmıştır. TURDEP-II verilerine göre de diyabetli hastalarda glisemik kontrol yetersizdir (5). Önerilere göre erişkin diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri özetle; Hba1c ≤%7 (≤53 mmol/mol), 2.st postprandiyal glisemi <160 mg/dl olması gerekirken yapılan çalışmalar ışığında glisemik kontrol hedeflerine ulaşılamadığı anlaşılmıştır (1).

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde 2015 yılında başvurusu olan Tip 2 DM tanılı hastaların glisemik kontrollerinin değerlendirilmesi ile mevcut durumlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS (DM)

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle oluşan organizmanın kronik metabolik bir hastalığıdır (1).

Diyabet hastalığı ilk defa milattan önce 1500'lü yıllarda Antik Mısırlılar tarafından tanımlanmış olup aşırı idrar yapımı ve kilo kaybı ile giden bir durum olarak nitelendirilmiştir. Gerçekte ilk kez milattan sonra 80-138 yılları arasında yaşamış olan Yunan tıp bilgini Aretaeus tarafından şekerli bir tadı olmasının yansıması olarak "diyabetes mellitus" terimi kullanılmıştır. Bununla birlikte 1776'da Matthew Dobson hastalardan aldığı idrar örneklerinin glukoz konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve glukoz konsantrasyonlarının artmış olduğunu tespit etmiştir (8).

1901'de Baltimore Johns Hopkins Üniversitesi'nden Eugene Opie pankreas Langerhans adacıklarının yetmezliği ile diyabet oluşumu arasında bir bağlantı kurmuştur. 1921'de Banting ve ekibi köpekler üzerinde yaptığı çalışmayla insülini keşfetmiştir. 1922'de Toronto'da ilk kez DM'li bir hastaya insülin enjekte edilmesi modern tıbbın en büyük başarılarından biri olarak nitelendirilmiştir. Banting ve Macleod'in Fizyoloji veya Tıp Nobel Ödülünü aldığı 1923 yılında insülin Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da ticari olarak üretilmeye başlanmıştır. 1959'da Tip 1 DM (insüline bağımlı) ve Tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan)sınıflandırılması yapılmıştır. 1966'da Minnesota Üniversitesi Hastanesi'nde ilk pankreas nakli gerçekleştirilmiştir. 1973'de Danimarka'da Nova ve Leo firmaları tarafından saflaştırılmış ve antikor oluşturmayan insülin tipleri geliştirilmiştir. 1978'de ilk biyosentetik insan insülini üretilmiştir. Günümüzde "Recombinant DNA" teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir. İlk başarılı adacık hücre transplantasyonu ise 1999'da Alberta Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda gününmüzde kısa ve uzun etkili insülin analogları kullanılmaya başlanmıştır (9-15).

2.1.2. Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörleri

DM 21. yüzyılın en büyük küresel acil sağlık sorunlarından biridir. Her yıl daha fazla insan hayat değiştiren komplikasyonlara neden olan bu hastalığa yakalanmaktadır. Hâlihazırda 415 milyon DM hastasına ilaveten gelecekte bu hastalığa yakalanma riski bulunan 318 milyon kişide bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bulunmaktadır. DM ve komplikasyonları çoğu ülkede başlıca ölüm nedenlerindendir. Tip 2 DM en yaygın form olup kültürel ve toplumsal değişimler ile birlikte artmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde %91'e varan oranda Tip 2 DM görülmektedir (16-19).

IDF 2015 verilerine göre 2015 yılında 20-79 yaş arasındaki 5 milyon kişi DM nedeniyle ölmüştür ki bu her 6 saniyede bir ölümün DM kaynaklı olduğu anlamına gelmektedir. Bu yaş grubundaki tüm ölümlerin %14,5' inin DM kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bu sayı 2013 yılında (Human Immunodeficiency Virüs /Acquired Immuno Deficiency Syndrome) HIV/AIDS (1,5 milyon), tüberküloz (1,5 milyon) ve malarya (600 bin) hastalıklarının sebep olduğu ölümlerin tamamından daha fazladır.60 yaşın altındaki ölümlerin yarısına yakını (%46,5) DM kaynaklıdır. DM kaynaklı ölümlerin en çoğu yüksek nüfuslu ülkeler olan Çin, Hindistan, ABD ve Rusya Federasyonu'nda görülmektedir (4).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre Tip 2 DM prevalansı %7,2, BGT sıklığı ise %6,7 olarak bulunmuştur (3). Yakın zamanda yayımlanan TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 DM sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13,7'ye vardığı görülmüştür (20, 21).

Diyabetin Dünya'da ve ülkemizde artışının en önemli nedeni demografik ve epidemiyolojik dönüşümdür. Dünya'daki en yaygın kronik hastalıklardan biri olmakla birlikte, prevalansı nüfus artışı, sedanter yaşam tarzı, kentselleşme, obezite ve yaşlanma ile giderek artmaktadır (15, 22).

Farklı DM sınıflarının risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (1, 4, 6, 23-26).

1. Tip 1 DM için risk faktörleri: Kesin nedeni bilinmemekle birlikte Tip 1 DM için olası risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:
   a. Aile hikâyesi: Bir ebeveyn veya kardeş Tip 1 DM ise risk artmaktadır.

b. Çevresel faktörler: Viral hastalığa maruziyet gibi durumlar Tip 1 DM'de rol oynayabilmektedir.
c. Otoantikorlar: Bazen Tip 1 DM'li kişilerin aile üyeleri diyabet otoantikor varlığı açısından test edilir. Bu otoantikorlar varsa, Tip 1 DM gelişme riski artmaktadır.
d. Diyet: 4 aydan önce hububat, düşük D vitamini tüketimi, inek sütü ya da inek sütü formülü beslenmeye erken maruz kalma sayılabilmektedir. Ancak bu faktörlerin hiçbirinin doğrudan Tip 1 DM'ye neden olduğu gösterilememiştir.
e. Coğrafya: Finlandiya ve İsveç gibi bazı ülkelerde, Tip 1 DM daha yüksek risk oranlarına sahiptir.

2. Tip 2 DM için risk faktörleri:
   a. Ağırlık: Bireyde ne kadar çok yağ dokusu olursa o kadar insüline dirençli hücre gelişimi var demektir.
   b. Hareketsizlik: Hareket azlığı ve sedanter yaşam, hastalık riskini büyük oranda arttırmaktadır. Fiziksel aktivitenin kilo kontrolüne yardımcı olduğu, enerji yakımında glikoz harcayarak hücrelerin insüline daha duyarlı hale gelmesini sağladığı bilinmektedir.
   c. Aile hikâyesi: Ebeveyn ya da kardeşlerden birinin DM olması riski arttırmaktadır.
   d. Irk: Nedeni belirsiz olmakla birlikte siyahiler, İspanyollar, Asyalı Amerikalılar ve Kızılderililerde risk oranı diğer ırklara göre daha yüksektir.
   e. Yaş: Yaşlandıkça Tip 2 DM riski artmaktadır. Bu risk artışına azalmış kas kütlesi, egzersize yeterince zaman ayrılmaması ve kilo alımının katkısı olmaktadır. DM dramatik bir şekilde çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde de artış göstermektedir.
   f. GDM: Hamileliğinde GDM gelişen bir kadının sonrasında prediyabet ve Tip 2 DM olma riski de artmaktadır. Bunun yanında 4 kg üzerinde bebek doğurma öyküsü olanlarda da Tip 2 DM riski artmaktadır.
   g. Polikistik Over Sendromu (PCOS): Kadınlarda düzensiz menstrual periyod, kıllanma artışı ve obezite ile karakterize olan PCOS, DM riskini arttırmaktadır.

h. Yüksek kan basıncı: Kan basıncı (KB) 140/90 mmHgüzerinde seyreden kişiler Tip 2 DM riski ile karşı karşıya bulunmaktadır.
i. Anormal kolesterol ve trigliserid düzeyi: Düşük HDL düzeyi ve yüksek trigliserid düzeyi Tip 2 DM riskini artırmaktadır (HDL-kolesterol ≤35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl).
j. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
k. Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
l. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları
m. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
n. Daha önce bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanan bireyler

3. GDM için risk faktörleri: Herhangi bir hamile kadında GDM gelişebilmektedir. Fakat bazı kadınlar diğerlerine göre daha fazla risk taşımaktadır. GDM için risk faktörleri şunlardır:
   a. Yaş: 25 yaş üzeri kadınlarda risk artışı sözkonusudur.
   b. Aile ve kişisel hikâye: Gebelik öncesinde prediyabet veya Tip 2 DM öyküsü olanlarda, ebeveyn ya da kardeşlerden birinde DM olanlarda, iri bebek doğuranlar veya sebebi belirsiz ölü doğum yapanlarda risk artmaktadır.
   c. Ağırlık: Gebelikten önce kilo fazlalığı olanlarda risk artmaktadır.
   d. Irk: Siyahi, Asyalı Amerikan, İspanyol ve kızılderililerde GDM riski daha fazla görülmektedir.
   e. Gebelik sırasında yetersiz beslenme GDM riskini arttırmaktadır.

2.1.3. Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Tanısal Testler

DM semptomları aşağıdaki şekilde sıralanabilir (1, 27):

1. Klasik olarak sık görülen semptomlar:
   a. Poliüri
   b. Polidipsi
   c. Polifaji veya iştahsızlık
   d. Halsizlik, çabuk yorulma
   e. Ağız kuruluğu
   f. Noktüri

2. Daha az görülen semptomlar:
    a. Bulanık görme
    b. Açıklanamayan kilo kaybı
    c. İnatçı infeksiyonlar
    d. Tekrarlayan mantar infeksiyonları
    e. Kaşıntı

Subakut gelişen Tip 1 DM'de normal/artmış iştaha rağmen kilo kaybı ve azalmış kas kitlesi mevcuttur. Subakut dönemde yaygın görülen semptomlar azalan plazma hacmi ile postural hipotansiyon, paresteziler, kas katabolizmasına bağlı olarak halsizliktir. Akut dönemde ise bu semptomların ani bir şeklide ortaya çıkması ve ketoasidoz, anoreksi, bulantı, kusma, hiperosmolarite düzeyine bağlı bilinç kaybı gelişmektedir. Ağırlaşan ketoasidoza karşı kompansatuvar mekanizmalar yetersiz kalmakta ve hastada stupor ya da koma tablosu oluşmaktadır. Tip 2 DM'de hastaların başvurma nedenleri çoğunlukla artmış idrar ve susamadır. Ancak bazen tanı konulmazdan önce hastalarda gizli hastalık döneminin olduğu bilinmektedir ve bundan dolayı bu hastalar nöropatik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla başvurabilmektedirler. Kadınlarda kronik cilt lezyonları, kaşıntı, vulvovajinit sıklıkla karşılaşılan başlangıç semptomlarıdır. Kronik kandidiyal vulvovajinit yanında iri bebek, polihidroamnios, preeklamsi ve açıklanamayan fetal kaybı olan kadınlarda mutlaka DM akla getirilmelidir (1, 27).

Aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde, güncellenmiş son kriterlere göre DM tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilmektedir (1, 6). DM semptomlarının ağır seyretmediği durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

AKŞ'nin kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle Tip 1 DM tanısı için genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekmemektedir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların

artması sonucunda HbA1c'nin de DM tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir.

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri*

	Aşikâr DM	İzole BAG**	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
AKŞ (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c* **	≥6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

*: Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG+BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

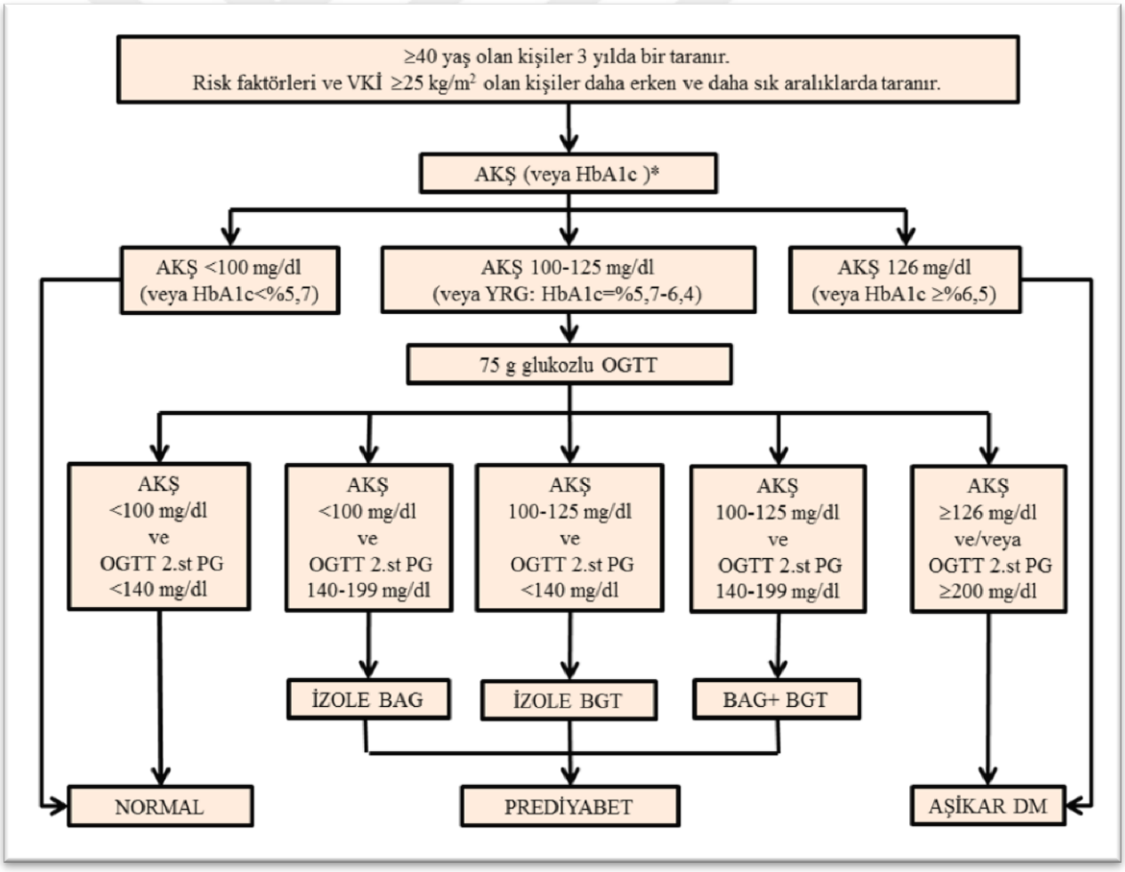
**: 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal AKŞ kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

***: Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) ile birlikte Amerikan diyabet birliği (ADA), Avrupa diyabet çalışma birliği (EASD) ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi,

2008 yılında DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (BAG + BGT) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (1, 4-6, 28).

Tanısal testler kapsamında 40 yaşın üzerinde olan kişilerin 3 yılda bir, risk faktörleri bulunan ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m^2 olan kişilerin ise daha erken ve daha sık aralıklarla taranması önem arz etmektedir. Erişkinlerde Tip 2 DM tarama ve tanılamasına ilişkin ayrıntılı şekil aşağıda sunulmuştur (1).



Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 DM taraması ve tanılama

Tanı koymada AKŞ, 2.st PG ve HbA1c eşit öneme sahiptir. Aynı bireyde ayrı ayrı bu testleri yapmaya gerek yoktur. Tip 2 DM'den birincil korumanın, HbA1c kriterlerine göre prediyabet tanısı almış olan, BAG ve BGT olan hastalara etkin müdahale ile mümkün olduğu ortaya konulmuştur (6).

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- Tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.40 yaşından itibaren VKİ ≥25 kg/m^2 olan tüm bireylerin AKŞ düzeyi ölçülmelidir. AKŞ 100-125 mg/dl olan bireylere 75 g glukozlu standart OGTT uygulanmalı ve 2.st PG düzeyine göre değerlendirilmelidir. OGTT'de 1.st plazma glukozu ≥155 mg/dl olanların, bozulmuş açlık glukozundan daha fazla DM riskine yol açtıkları bilinmektedir (1, 29-31).

2.1.4. Fizyopatoloji/Etiyoloji

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliği ile karakterize hastaların %90'ında otoimmun (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmun (Tip 1B) β-hücre yıkımı söz konusudur (1).

Tip 1A diyabette, genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmunite tetiklenmekte ve ilerleyici β-hücre hasarı başlamaktadır. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkmaktadır. Tip 1A DM'de başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunmaktadır.

Tip 1B DM, otoimmunite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişmektedir. Kanda adacık otoantikorları bulunmamaktadır.

İlerleyici bir hastalık olan Tip 2 DM'de ise poligenetik iki temel defekt söz konusudur. Bunlar; insülin direnci ve β-hücresinde insülin sekresyon defektidir. Bunlara ek olarak son yıllarda inkretin hormonların eksikliğinin yol açtığı uygunsuz glukagon sekresyonunun rol aldığı gösterilmiştir (32).

İnsülin direnci, hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaması olarak tanımlanmaktadır. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır (1, 6, 33).

İnsülin sekresyonunda azalma, pankreas, kan glukoz düzeyine cevap olarak yeterli insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur. Genellikle insülin direnci Tip 2 DM'nin öncesinde başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (1, 6, 33).

GDM'de, gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık etyopatogenezde rol oynamaktadır (1, 34).

2.1.5. Sınıflandırma

DM etiyolojik olarak sınıflandırılması şu şekildedir:

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Gestasyonel DM (GDM)
4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri

2.1.5.1. Tip 1 DM

Herhangi bir yaşta olabilmekle birlikte genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır. Çocukluk ve adölesan çağının en sık görülen kronik endokrin hastalıklarından biri olup, insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik göstermektedir. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) pik yaptığı görülmektedir. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen Latent otoimmun diyabet (LADA) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) Tip 1 DM'ye yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Aniden ortaya çıkan hiperglisemiye bağlı ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular ile karakterizedir (35, 36).

İnsülinojenik uyarılara pankreas β hücrelerinin yanıtsız kaldığı Tip 1 DM müdahale edilmediğinde sıklıkla ketoz ile birlikte görülmektedir. Tedavinin temelini insülin oluşturmaktadır. Tip 1 DM'de 0,5-1,0 IU/kg/gün şeklinde hesaplanarak çoklu

doz insülin kullanımı veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCII) söz konusu olabilmektedir (37, 38).

2.1.5.2. Tip 2 DM

Tip 2 DM ‘insulin bağımsız diyabet’ veya ‘yetişkin başlangıçlı diyabet’olarak anılmakta olup tüm DM tiplerinin %90-95’lik kısmını oluşturmaktadır. Tip 2 DM’ye birçok farklı durum sebep olabilmektedir.

Belirli etyolojik nedenleri bilinemese de insülin direnci ve β-hücre kaybına sebebiyet veren otoimmun durumlar sözkonusu olabilmektedir. Tip 2 DM hastalarının çoğunluğunun fazla kilolu veya obez olduğu görülmektedir. Geleneksel olarak fazla kilolu veya obez olmayan hastalarda ise karın bölgesinde artış gösteren yağ dağılımı görülebilmektedir. Tip 2 DM yaş, obezite ve azalmış fiziksel aktivite ile artış gösterdiği artık bilinen bir gerçektir. Ayrıca dislipidemi ve hipertansiyonu olanlar, GDM öyküsü olan kadınlar, belirli etnik gruplar da yine risk altında bulunanlardır. Güçlü genetik yatkınlık önemli predispoazan faktörlerden biridir. Ancak Tip 2 DM nin genetiği hala net olarak anlaşılamamıştır (6).

Tip 2 DM başlarda sıklıkla asemptomatik olup sinsi bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda ise el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, bulanık görme, iyileşmeyen yaralar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları şeklinde kendini gösterebilmektedir (1).

Optimal diyabet yönetimi ile DM’ye bağlı komplikasyonların azaltılması veya geciktirilmesi, hastaneye yatışın minimize edilmesi ile klinik sonuçlarda iyileşme sağlandığı bilinmektedir. Ayrıca kronik hastalık maliyetlerinde düşüşe sebep olduğu da bir gerçektir (39). Pozitif aile hikâyesi ile birlikte obez olanlarda DM oluşma durumu daha da etkin bir risk zeminine taşınmaktadır (40, 41).

2.1.5.3. Gestasyonel DM (GDM)

Gebelik sırasında ortaya çıkan veya gebelikte tanısı konulan diyabete GDM denilmektedir. Obez, daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olan, anne veya

babasında DM öyküsü olan ve idrar tetkikinde glukozüri saptanan gebelere gebeliğin başlangıcında DM araştırması yapılmalı, negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek Tip 2 DM ve insülin rezistansını öngörebilmek için Türk toplumunda, riski olsun olmasın tüm gebelere 24-28 haftalarda GDM araştırması yapılması önerilmektedir (1, 6, 25).

GDM, makrozomi ve doğum komplikasyonlarının arttığı, postpartum maternal DM riskiyle karakterize bir durumdur. OGTT ile makrozomi ve doğum kompkliksayonları azaltmak anne adayında ileride gelişebilecek Tip 2 DM ve insulin rezistansı açısından önlem almak açısından önem arz etmektedir (34).

Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) gibi pek çok çalışma bazı heterojenik durumlar olsa da GDM'nin diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği ile riskinin azaltılabileceğini göstermektedir (34, 42-44).

İki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önerilmekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceği tavsiye edilmektedir. Buna göre; AKŞ ≥92mg/dl, 1.st PG≥180 mg/dl, 2.st PG≥153 mg/dl kriterlerinden herhangi biriyle tanı konulabilmektedir (1).

Erken gebelik döneminde HbA1c'nin %6–6,5 (42–48 mmol/mol) aralığında tutulması fetal etkileri en aza indireceği gözlemsel çalışmalarla ortaya konulmuştur (45).

Diyabetin kontrol ve monitorizasyonu fetal malformasyon, intrauterin ölüm, makrozomi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önemlidir (46, 47).

2.1.5.4. Diğer Spesifik DM Tipleri

Diğer spesifik DM tiplerini aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (1, 6).

1. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
   a. 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
   b. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
   c. 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)

d. 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
e. 17.Kromozom, HNF-1b (MODY5)
f. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
g. Kromozom, KLF11 (MODY7)
h. 9. Kromozom, CEL (MODY8)
i. Kromozom, PAX4 (MODY9)
j. 11. Kromozom, INS (MODY10)
k. 11.Mitokondriyal DNA
l. 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6,2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
m. Diğerleri

2. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
   a. Leprechaunism
   b. Lipoatrofik diyabet
   c. Rabson-Mendenhall sendromu
   d. Tip A insülin direnci
   e. Diğerleri
3. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
   a. Fibrokalkulöz pankreatopati
   b. Hemokromatoz
   c. Kistik fibroz
   d. Neoplazi
   e. Pankreatit
   f. Travma/pankreatektomi
   g. Diğerleri
4. Endokrinopatiler
   a. Akromegali
   b. Aldosteronoma
   c. Cushing sendrom
   d. Feokromositoma
   e. Glukagonoma
   f. Hipertiroidi
   g. Somatostatinoma

h. Diğerleri

5. İlaç veya kimyasal ajanlar
    a. Atipik antipsikotikler
    b. Antiviral ilaçlar (HIV tedavisi)
    c. β-adrenerjik agonistler
    d. Diazoksid
    e. Fenitoin
    f. Glukokortikoidler
    g. α-İnterferon
    h. Nikotinik asit
    i. Pentamidin
    j. Proteaz inhibitörleri
    k. Tiyazid grubu diüretilkler
    l. Tiroid hormonu
    m. Vacor
    n. Diğerleri (post transplant diyabet)
6. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
    a. Anti-insülin reseptör antikorları
    b. Stiffman sendromu
    c. Diğerleri
7. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
    a. Alström sendromu
    b. Down sendromu
    c. Friedreich tipi ataksi
    d. Huntington korea
    e. Klinefelter sendromu
    f. Laurence-Moon-Biedl sendromu
    g. Miyotonik distrofi
    h. Porfiria
    i. Prader-Willi sendromu
    j. Turner sendromu
    k. Wolfram (DIDMOAD) sendromu

l. Diğerler

8. İnfeksiyonlar
   a. Konjenital rubella
   b. Sitomegalovirus (CMV)
   c. Koksaki B
   d. Diğerleri

2.2. PREDİYABET

Prediyabet, Tip 2 DM için yüksek risk içeren ara dönem hiperglisemi durumudur. Prediyabetiklerin her yıl %5-10'u aşikâr Tip 2 DM'ye dönüşmekte ve aynı oranda normoglisemiye dönmektedir. Normal glukoz metabolizması ile aşikâr diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak adlandırılmaktadır (31, 48).

Güncellenmiş prediyabet tanı kriterlerine göre (6);

1. AKŞ düzeyinin 100 mg/dl -125 mg/dl olması Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)
2. 75 g. OGTT testinde 2-st PG düzeyinin 140-199 mg/dl olması Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)
3. HbA1c'nin, %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) olması prediyabet kabul edilmektedir.

Bazı çalışmalarda prediyabetik hastaların aşikâr DM'ye geçiş riskinin azaltılabildiği veya geciktirilebildiği gösterilmiştir. Diyabet önleme programı araştırma grubunun (DPP) yaptığı bir tespit, metformin ile prediyabetik hastalarda diyabet riskinin azaldığı ve uzun dönemde güvenilir olduğudur (49).

Prediyabetiklere yaşam tarzı müdahalesi ile komplikasyonlarda %40-70 arasında risk azalması sağlandığı belirlenmiştir. Bu nedenle prediyabetin tanınması DM tedavisi için en önemli basamaktır. Prediyabet tanındığı anda veya erken tedavi edildiğinde Tip 2 DM'nin doğal seyrine müdahale edilerek hastalık geciktirilebilmektedir. Özellikle VKİ≥35 kg/m^2 olanlarda, 60 yaş altındakilerde, GDM hikâyesi, ciddi obezite, progresif hiperglisemi gibi yüksek riskli prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin verilebilmektedir. Prediyabetik hastaların en az yılda bir kez DM gelişimi açısından izlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca yeni çalışmalar doğrultusunda dipeptidil

peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin prediyabetiklerin tedavisinde yer alabileceği de ileri sürülmektedir (31, 50).

2.3. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir. Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG yükselmelerinin düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve AKŞ 80-130 mg/dl olmalıdır. Açlık ve öğün öncesi PG hedefleri sürdürülemiyorsa veya hedeflere ulaşıldığı halde HbA1c >%7 (53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat), sonra ölçülmelidir. Tokluk PG hedefi <160 mg/dl olmalıdır. Karbonhidrat sayımı uygulayan veya insülin pompası kullanan hastalarda tokluk PG ölçümü için farklı zamanlama gerekebilir. Hastalar ayrıca hastalıkları konusunda multidisipliner bir yaklaşım ile eğitilmelidir (51, 52). Glisemik kontrol hedefleri aşağıdaki tabloda özetle sunulmuştur.

Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef *	Gebelikte
HbA1c	≤%7 (≤53 mmol/mol)	%6 - 6,5 (42 -48 mmol/mol)
AKŞ ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	60-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl ** (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

*: Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmelidir. **: Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

Hipoglisemi riskini artıran bir durum yoksa mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefinin ≤%6,5 (≤48 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. DM'li hastalarda uzun-dönem komplikasyonların azaltılması için glisemik

hedefler hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir. Glisemik kontrol hedefinin sağlanmasında Tip 1 DM'li, GDM'li, bazal-bolus insülin tedavisi kullanan Tip 2 DM'li hastalarda; evde glukoz takibi (SMBG) ve günde 3-4 kez öğün öncesi gerektiğinde öğün sonrasında, haftada bir gün gece, yatarken ve ayda bir gün sabaha karşı 02-04 arasında ölçüm yapması önerilmektedir.

Diyabetli bireylerde HbA1c ≤%6,5 (≤48 mmol/mol) hedefini sağlamak için:

1. AKŞ ve öğün öncesi PG düzeyleri 70-120 mg/dl
2. 2.st PG düzeyleri <140 mg/dl civarında tutulmalıdır.

Glisemik kontrolü yeterli, yaşam tarzı stabil ve tedavisi uygun olan erişkin hastalarda HbA1c ölçüm sıklığı 6 ayda bir yapılması uygun görülmektedir (51, 52).

2.4. KOMPLİKASYONLAR

2.4.1. Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Koması: İnsulin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkmeqaktadır. Plazma glukozu >250mg/dl, arteriyal pH <7,3, serum bikarbonatı <15 mE/L ve idrarda keton pozitifliği bulunmaktadır. Hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır DKA'da mental durum bozulmuştur. Poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, karın ağrısı ile gelen hastanın muayanede kussmaul solunumu, dehidratayon bulguları, mental durum değişikliği vardır. Açlık ketozunda KŞ ve pH normal olması, alkolik ketozda normal KŞ ve osmolalite düzeyleriyle tanısal ayrımı yapılmalıdır. Tedavide rehidratasyon, insulin replasmanı, elektrolit dengesinin yeniden sağlanması amaçlanır. Tedavi esnasında hipoglisemi ve hipokalemi açısından tetikte olunmalıdır (53-55).
2. Nonketotik Hiperosmolar (NKH) Koma: Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi komplikasyonlardan birisidir. Belirgin hiperglisemi (>600 mg/dl), hiperosmalarite (≥320 mOsm/kg) ile karakterizedir. Genelde komorbid hastalıkların eşlik ettiği yaşlı diyabetik hastalarda görülür. Mental durum bozukluğu en sık hastaneye getirilme nedenidir. Tedavide DKA gibi dehidratasyon tedavisi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, hiperglisemi ve hiperosmolaritenin göreceli olarak azaltılması ve de altta yatan nedenin tedavi

edilmesi esastır. Serebral ödem gelişmesini önlemek adına hızlı ve ani tedaviden kaçınılmalıdır (53-55).

3. Laktik Asidoz (LA) Koması: Laktik asidoz, ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (normalde: 0,4-1,2 mmol/l) ve arteriyel Ph<7,3 olması ile karakterizedir. Akut gelişen LA altta yatan hastalığa bağlı olarak genelde kötü prognozludur ve mortalite hızı %50'dir. Hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤3 mmol/l seviyesine çekebilmektir. Altta yatan hastalığın tedavisi ile renal perfüzyonu, oksijenlenmeyi, kalp debisini ve kan basıncını kontrol çabaları esas amaçtır (53-57).
4. Hipoglisemi Koması: Hipoglisemi septomları 2 ana grupta incelenebilir.
   a. Otonomoik: Titreme, terleme, çarpıntı, bulantı, acıkma.
   b. Nöroglikopenik: Konfüzyon, başağrısı, uykuya meyil, konuşma bozukluğu, davranış değişikliği.

   Belirtilerin erken tanınması, erken korunma ve tedaviye olanak sağlaması açısından önemlidir. Hipoglisemi için risk faktörleri; ileri yaş, kombinasyon tedavisi, yoğun insülin replasman tedavisi ve böbrek komplikasyonları ya da karaciğer hastalığı gibi komorbid durumların varlığıdır. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmalarında yoğun tedavi alan gruplarda hipoglisemi daha sık geliştiği tespit edilmiştir. Hipoglisemi hafif, orta ve ağır şekilde gelişebilir. Hafif ve orta hipoglisemi de hasta bilinci açık, yutabilir olduğundan kendisi farkedip tedavisini yapabilmektedir. Ağır form ise bilincin kapalı olduğu, parenteral tedavi gerektiren acil bir durumdur (51, 53-55, 58-60).

2.4.2. Kronik Komplikasyonlar

2.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

1. Retinopati: Diyabetik retinopati (DR), DM'nin erişkinde en önemli görme kaybına sebep olan mikrovasküler komplikasyonudur. Tip 1 ve Tip 2 DM'nin

her ikisinde de diyabetik retinopati gelişme riski vardır. Bu risk DM'nin süresine ve glisemik kontrole bağlıdır. Kan basıncı, kan yağları ve kan şekerinin sıkı kontrolü ile retinopatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek mümkündür (61).

Klinik olarak yapılan fundus değerlendirmesinde saptanan bulgular;

a. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
b. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
c. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır. Bu süreçte hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
d. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom

Tip 1 DM'li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, Tip 2 DM'lilerde tanı anında, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. DR'de görme kaybı riski olan durumlarda lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve farmakolojik tedavi rejimleri uygulanabilmektedir (62).

2. Nöropati: Distal simetrik sensori-motor nöropatiler içinde en sık rastlanan nöropati şeklidir. En önemli predispozan faktörler kötü diyabetik kontrolü yansıtan HbA1c düzeyi, diyabet süresi ile yaş, boy ve erkek cinsiyet gibi demografik parametrelerdir (10, 63-65)

   El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Fokal nöropatide ise kraniyal mononöropatiler, radikülopati, pleksopati şeklinde ani başlangıçlı genellikle birkaç hafta-ay içinde spontan gerileyen durumlar söz konusu olabilmektedir. Sıkı glisemik kontrolün Tip 1 DM'li hastalarda otonom ve periferik nöropati riskini azalttığı, Tip 2 DM'li bazı hastalarda ise gelişim sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir (62).

3. Nefropati: Diyabetik nefropati gelişimi multifaktöriyeldir. Birçok gen, çevresel etmen ve protein gelişiminde rol oynamaktadır (66). Hiperglisemik bir çevrenin yanında obezite, metabolik sendrom, hiperfiltrasyon, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) diyabetik nefropati gelişimine katkıda bulunmaktadır (67). Tip 1 DM'de diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 DM'de ise tanıdan başlayarak yılda bir kez Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. HT, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Optimal kan basıncı (KB) ve glisemi kontrolü ile nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek mümkündür. Böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalması, GFR <30 ml/dk olması, albumin/kreatinin >300 mg/g olması, kontrolsüz HT olması, Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü (ACE-İ) veya Anjitotensin Reseptör Blokeri (ARB) ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselmesi durumlarında hasta nefroloğa sevk edilmelidir (62).

2.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

1. Koroner Arter Hastalığı (KAH): Tip 2 DM azalmış glisemik kontrole bağlı olarak KAH için majör risk faktörlerinden biridir. Epidomiyolojik olarak yapılmış pek çok prospektif klinik çalışmada, özellikle uzun yıllardır DM olanlarda sıkı glisemik kontrol ile prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (68). Diyabetik olmayan grupla karşılaştırıldığında sessiz KAH riski 2-4 kat artmıştır. Yaşı ≥45 olan erkek ve yaşı ≥50 olan kadın DM'liler KAH açısından yüksek risklidir. Bu nedenle DM'li hastalar KAH açısından EKG, ekokardiyografi ve gerekirse efor testi ile periyodik olarak değerlendirilmelidirler. Hem KAH hem DM olan hastalarda nefropati ve diğer komplikasyonlar araştırılmalıdır. Glisemik kontrolünün sağlanması yanında multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü, anti-agregan kullanımı, sigaradan uzak durulması) benimsenmelidir. (62, 69, 70).
2. Serebrovasküler Hastalık (SVH): DM, bilişsel gerileme ve demans için artmış risk faktörlerinden biridir (71). İskemik inme riskinin, DM hastalarında 1,8-6 kat oranında arttığı bilinmektedir. İnme benzeri belirtileri olan hastalarda sıklıkla

hipoglisemi görülmektedir. Bu nedenle hastalarda 60 mg/dl'nin altında kan glukoz düzeyi saptanması halinde intravenöz glukoz infüzyonu yapılması gerekmektedir. Bu sayede nörolojik kayıpların düzeltilebileceği değerlendirilmektedir (72, 73).

3. Periferik Arter Hastalığı (PAH): PAH'ın en önemli modifiye edilebilir risk faktörlerinden biri DM'dir. Hastalar asemptomatik olabilmekle birlikte bacakta ağrı, renk değişikliği (solukluk), soğukluk, nekroz veya gangren bulguları, nabız alınamaması veya zayıf alınması ile karakterize klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Korunma ve tedavide, Optimal KB ve gliseminin sağlanması esastır (74-77).

2.5. TEDAVİ

2.5.1.Yaşam Tarzı Değişikliği

Günümüzde sedanter yaşamın etkisiyle metabolik sendrom, obezite sıklığı ve bu duruma bağlı olarak diyabet görülme oranı da artmıştır. Tip 2 DM'li olguların yaklaşık %85-90'ı normalden fazla kilolu ya da obezdir. Bu nedenle obez diyabetik olgularda tedavinin amaçlarından biri hastaların beden ağırlıklarının azaltılması ve bunun korunmasıdır. Amaca yönelik olarak obez Tip 2 DM'li olgularda tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerinin oluşturulması tedavinin başarıya ulaşmasında büyük etkiye sahiptir (2, 23, 78).

Tip 2 DM'li hastalar için, glisemik kontrolün sağlanmasında gözetimli düzenli egzersiz programları anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca antihiperglisemik ajan ve insülin ihtiyacının azaltılmasında ve devamlı kilo kaybı sağlanabilmesi için tedavinin önemli bileşenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azalttığı ve yüksek riskli kişilerde Tip 2 DM'yi önlediği bilinmektedir. Erişkin diyabetlilerin, en azından haftada 3 gün, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları önerilmektedir (79, 80).

2.5.2. Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler

Bu ilaçlar; insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetikler (inkretin-bazlı), alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) (glukoretikler) olmak üzere 5 ana grupta incelenebilirler (37, 81-85).

2.5.2.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta sulfonilüreler (SU) ve glinidler (GLN) bulunmaktadır. Pankreas β-hücrelerinden insülin salınımını artırarak etki etmektedirler. SU grubunda bulunan ilaçlar; glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimeprid, glibornurid, glikuidondur. Glinidlerden ise repaglinid ve nateglinid mevcut kullanılmakta olan ilaçlardır. Bu ilaçların hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüleri, hematolojik ve hepatolojik toksik yan etkileri olabilmektedir. Tip 1 DM, sekonder DM, gebelik, hiperglisemik aciller, SU alerjisi, travma, stres, son dönem böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde kontrendikedirler.

2.5.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar

Bu grupta bulunan, biguanidler (metformin) karaciğer düzeyinde, tiazolidindionlar/pioglitazon (TZD) ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki göstermektedir. Metformin; hipoglisemi yapmaması ve hafif kilo kaybı sağlamasıyla klinik pratikte öncelikli tercih edilmektedir. UKPDS ve Prevention of Restenosis with Transilast and its Outcomes (PRESTO) çalışmalarında metformin kullananlarda tüm nedenlere bağlı mortalite, diyabetle ilişkili mortalite, miyokard infarktüsü ve diyabete bağlı komplikasyonlar daha az görülmüştür. Bunun yanısıra Gastrointestinal (GİS) irritasyon, diyare, ağızda metalik tad, B-12 vitamin eksikliği, LA gibi istenmeyen etkilere sebep olabilmektedir. Renal fonksiyon bozuklukları, gebelik, laktasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, major cerrahi girişim durumlarında kontrendikedirler. İnsülin ve metformin kullanan uygun hastalarda tedaviye TZD (pioglitazon) eklenmesiyle glisemik kontrolün daha iyi sağlanabildiği tespit edilmiştir. TZD'ler de

konjestif kalp yetmezliği (KKY), anemi, ödem, kilo artışı, transaminazlarda yükselme gibi yan etkiler görülebilmektedir. Tip 1 DM, gebelik, transaminaz yüksekliği, KKY, makula ödemi olanlarda, adolesan ve çocuklarda kontrendikedir.

2.5.2.3. İnsülinomimetik (İnkretin-Bazlı) İlaçlar

Bu grupta bulunan inkretinmimetik ilaçlar glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ)'dir. GLP-1A grubunda yer alan eksenatid, liraglutid ve liksisenatid isimli ilaçlar pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırmakta, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılamakta, gastrik boşalmayı geciktirmekte ve doyma hissini artırmaktadır. Eksenatid, VKİ ≥35 kg/m^2 olan kişilerde metformin, SU veya TZD maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve pankreatit öyküsü bulunmayan, 18 yaş üzeri olgularda tedaviye eklenebilmektedir. DPP4-İ, insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırmakta ve glukagon sekresyonunu azaltmaktadırlar. Bu grupta yer alan sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin oral olarak kullanılmaktadır. Avantaj olarak hipoglisemi ve kilo artışı yapmamaktadırlar. Diğer OAD'lere göre daha maliyetli ilaçlardır. KKY ve pankreatit öyküsü olanlarda kullanımı kontrendikedir. Bunun yanısıra pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine neden olduğu gerekçesiyle Uluslararası Gıda Örgütü (FDA) tarafından takibe alınmıştır. İnsülin, metformin veya oral antidiyabetik tedaviyi kombine veya tek başına alan obez hastalarda tedaviye eksenatide eklenmesi ile hastalarda kilo kaybı ve Hemoglobin A1c düzeylerinde düşmeyle birlikte glisemik kontrollerinde olumlu sonuçlar tespit edilmiştir. İnkretin bazlı tedavilerin hem BAG hem de BGT tedavisinde de kullanılabileceği değerlendirilmektedir.

2.5.2.4. Alfa glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

Akarboz ve miglitol bu grubun iki ilacıdır. İntestinal α-glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatmakta ve absorpsiyonunu geciktirmektedirler. Tokluk kan glukozunu düşürmektedirler. Hipoglisemi riski daha az,

sistemik etkisi bulunmamaktadır. Gebelik, laktasyon, İnflamatuvar barsak hastalığı, 18 yaş altı diyabetlilerde kullanımı kontrendikedir.

2.5.2.5. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)

Yeni kullanıma giren bu grup ilaçlar dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozindir. Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltmakta ve idrar ile glukoz atlımını artırmaktadırlar. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden DM'nin herhangi bir aşamasında kullanılabilmektedir. Genitoüriner enfeksiyon, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol, serum kreatinin düzeyinde artış gibi yan etkileri olabilmektedir. Diyet ve egzersiz ile birlikte monoterapide veya kombine tedavilerde kullanılabilmektedirler.

2.5.3. İnsülin Tedavisi

Sağlıklı bir insanda insülin pulsatil olarak salgılanmaktadır. Salgılanan bu insülini günlük olarak uzun etkili/bazal insülin ve prandiyal insülin oluşturmaktadır (38).

Günümüzde insülinler rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Orijinal insan insülini ile aynı aminoasit zincirine sahip olduklarından "insan insülini" olarak adlandırılmaktadırlar. Aminoasit zincirinde yapılan değişikliklerle değişik farmakolojik özelliklere sahip insülinler üretilmiştir. Etki süreleri ve etkilerinin başlama süresi insan insülinlerine göre farklılık gösteren bu insülinlere "analog insülinler" denmektedir (78).

İnsülinler, diyet ve oral antidiyabetik kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm Tip 1 DM'li hastalarda uygulanması gereken önemli preparatlardır (86, 87).

OAD'ler glisemik kontrolde yetersiz kaldığı zaman insüline geçilmekteydi. Bugün pek çok antihiperglisemik ilaç (sulfonilüreler/glinidler, metformin, tiazolididionlar, alfa-glukozidaz inhbitörleri, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ve sodyum-glukoz ko-transporter-2

inhibitörleri) insülinlerle birlikte kullanılmakta ve böylece insüline bağlı komplikasyonlar azaltılabilmektedir. Ayrıca yeni geliştirilen U300 glargin, peglispro, degludec ve teknosfer insülin gibi insülinler kullanıma sunulmuştur. Ultra kısa-etkili insülinler ve smart insülin ise gelişme aşamasında olup klinik çalışmaları sürmektedir (88).

İnsülin tedaviside en çok tercih edilen enjeksiyon yöntemi; pratik, güvenli ve doğru insülin uygulama olanağı sağlayan kalemdir. Koşulları uygun olan hastalarda SCII pompaları tercih edilebilmektedir. Doz hesaplaması genel olarak Tip 1 DM'de 0,5-1,0 IU/kg/gün, Tip 2 DM'de 0,3-1,2 IU/kg/gün şeklinde yapılmaktadır. Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanmaktadır. Çoklu doz kullanılması durumunda günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 kez (tercihen gece) orta/uzun etkili (bazal) insülin veya günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 2 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin şeklinde uygulama yapılabilmektedir.

Uzun etkili (bazal) analog insülinlerin etkileri aynı değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0,5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısalır, bu nedenle özellikle Tip 1 DM'lilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilmektedir. İnsülin glarjin ve detemir yaklaşık olarak 24 saat etkili ve belirgin piki olmayan bazal insülin analoglarıdır. Bu özellikleri ile hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında NPH'a göre avantajları bulunmaktadır (87). Türkiye'de kullanımı olmayan, insülin degludec bazal insülin tedavisine yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu aşamada olası büyük klinik etkisi ile hipoglisemi riskinin daha da azaltılması ve dozajlamada daha fazla esneklik kazandırması önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir (89). Mevcut kullanılmakta olan bazal insülin preparatları ve etki profilleri aşağıdaki tabloda görülmektedir (87).

Tablo 3. Bazal insülinler

İnsülin tipi	**Jenerik adı**	**Etki başlangıcı (st)**	**Etki süresi (st)**
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3	12-16
Uzun etkili (bazal analog)	Glargin insülin	1	20-26
	Detemir insülin		
Ultra uzun etkili (bazal analog)	Degludec insülin	2	40

Hızlı etkili insülin analogları (insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulusin) subkutan enjeksiyonu takiben hızlıca monomerlere parçalanmaları, hızlıca kana geçmeleri ve prandiyal insülin salgısına benzer seviyelere ulaşmaları sayesinde hızlıca etki göstermekte ve post prandiyal hiperglisemiyi daha iyi kontrol etmektedirler. Kullanılmakta olan prandiyal insülin preparatları ve etki profilleri aşağıdaki tabloda görülmektedir (87).

Tablo 4. Prandiyal (bolus) insülinler

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı (dk)	Etki süresi (st)
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60	5-8
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15	3-5
	Lispro insülin		
	Aspart insülin		

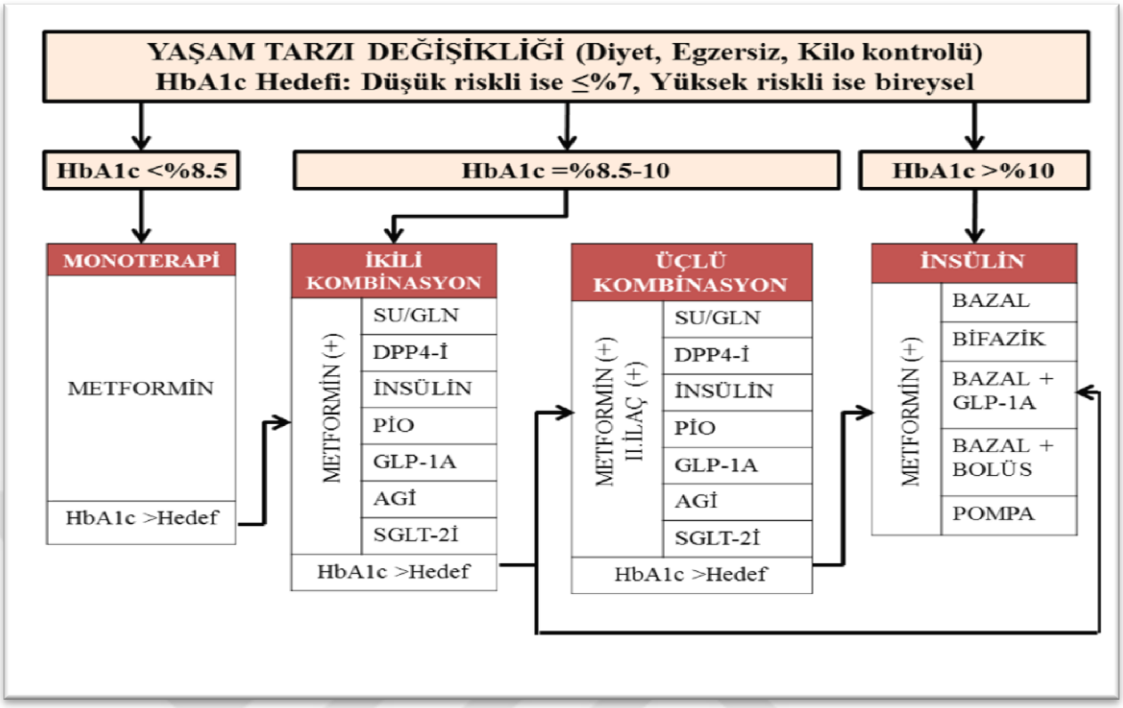
Hazır karışım insülinler, hem bazal hem de prandiyal insülinleri içermektedir. Hazır karışım bifazik insan insülinleri (Bİİ) %30 regüler ve %70 NPH den oluşmaktadır. İçeriğinde bulunan regüler insülinin etkisinin geç ortaya çıkması nedeni ile yemeklerden (genellikle kahvaltı ve akşam yemeği) yarım saat önce enjekte edilmesi gerekmektedir. Mevcut Kullanılmakta olan hazır karışım insülin preparatları ve etki profilleri Tablo 5'te görülmektedir (87).

Analog insülinlerin sağlamış olduğu avantajlar sayesinde daha erken dönemde insülin tedavisine başlamanın kolaylaşması, daha etkili bir tedavinin gerçekleştirilmesi ve uzun dönemli komplikasyonların azalması mümkün olabilmektedir (90).

İnsülin tedavisinde diyet ve egzersiz programına uyumlu bir süreç etkinliğin arttırılmasına önemli katkı sağlamaktadır. Aksi halde hiperglisemi geliştikçe artırılacak insülin dozu ile bir kısır döngüye girilmektedir. Bu nedenle hastalar yaşam tarzı açısından kontrol edilmeli ve gerekli önlemlerin alınması için motive edilmelidirler. Bununla beraber diyet, fiziksel aktivitenin artıp azalması, eşlik eden hastalık, kullanılan ilaçlarla, fizyolojik durumdaki değişiklikler sonucu yan etkiler oluşabilmektedir. İnsülin tedavisinde hipoglisemi, masif hepatomegali, ödem, kilo artışı, enjeksiyon yerinde lipoatrofi gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir (78, 87).

Tablo 5. Hazır karışım (bifazik) insülinler

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı (dk)	Etki süresi (st)
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60	10-16
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15	10-16
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin		
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15	10-16
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	10-15	40



Şekil 2. Tip 2 DM Tedavi Algoritması

Güncel kaynaklar ışığında tüm tedavi parametrelerinin değerlendirilmesiyle Tip 2 DM tedavi algoritması yukarıda yer alan şekildeki gibi özetlenebilir (37, 91).

2.6. DM VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

DM; SVH, PAH, inme, koroner kalp hastalığı, atrial fibrilasyon(AF), kalp yetmezliği için major risk faktörlerinden biridir. 2010 yılında DM ve diğer endokrin hastalıklar dünya çapında 2,7 milyondan fazla ölüme (tüm ölümlerin %5,2'si) neden olmuştur. 820.900 kişiden oluşan 97 prospektif çalışmanın ortak meta-analizinde DM, kanser (özellikle karaciğer, pankreas, yumurtalık, kolorektal, akciğer, mesane ve göğüs kanseri) ve vasküler nedenlere bağlı ölümlerde sorumlu bulunmuştur. 50 yaştaki DM'li olan hastanın aynı yaşta DM olmayan bir bireyden ortalama 6 yıl daha önce öldüğü saptanmıştır. Çalışmalar sonucu diyabet hastalarında kanser sıklığı normale göre artmış olduğu tespit edilmiştir (70, 92, 93).

DM'li hastalarda hiperlipidemi(HL) normal popülasyondan daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. TURDEP-II çalışmasına göre HL prevalansı %48,2 iken bu oran DM hastalarında % 79,5'e yükselmektedir (5).

Diyabette hedeflenen kan lipid düzeyleri LDL-kolesterol için <100 mg/dl (bilinen koroner arter hastalığı varsa <70 mg/dl), HDL-kolesterol için >40 mg/dl (kadınlarda >50 mg/dl), trigliserid için <150 mg/dl'dir (74, 94).

HL'si bulunan diyabetik hastalarda sağlıklı yaşam tarzı değişimi ile birlikte farmakolojik tedaviye başlanması önerilmektedir. Ağırlıklı olarak LDL-kolesterolün yüksek olduğu durumlarda statin türevleri tercih edilmelidir. Trigliserid orta derecede yüksek ve HDL-kolesterol düzeyleri düşük ise diyabetik dislipidemi sözkonusu olduğundan öncelikle kan glukoz kontrolü sağlanmalıdır. Eğer statinin maksimum dozuna rağmen LDL-kolesterol hedefte değilse, başlangıçtan itibaren %30-40 lık düşüş yeterlidir. LDL-kolesterol hedefli tedavi esastır, kombinasyon tedavisi ek fayda sağlamadığından önerilmemektedir (25).

Diyabet ve Hipertansiyonun (HT) birlikteliğinde hipeinsülinemi, insülin direnci, aterojenik lipid profili, mikroalbumiüri ve santral obezite gibi faktörler etkisiyle HT iki kat daha sık görülmektedir.

HT'nin etkin tedavisi ile DM komplikasyonları önlenebilmektedir. UKPDS'ye göre, sistolik kan basıncı (sKB)'da 10 mmHg azalma ile diyabete bağlı tüm sorunlarda %24, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve inme riskinde ise %44 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. DM'li HT olgularında hedef KB (≤140/90 mmHg) değerlerine ulaşılması teşvik edilmelidir. Tuz, sigara ve alkol tüketiminin kısıtlanması ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Çalışmalarda (ACE-İ), (ARB), düşük dozda tiyazid grubu diüretikler ve kalsiyum kanal blokerinin (KKB) DM'li hipertansif hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (95).

Non-travmatik ayak ampütasyonlarının %40-60'ı DM'ye bağlıdır. Diyabetik ayakta; periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyona yatkınlık nedeniyle ayak ülserleri ve nihayetinde ampütasyonlar sık görülmektedir. En önemli neden diyabetik nöropatinin yarattığı hissizlik sonucu tekrarlayan travmaların fark edilmemesidir. Dengeli ve uygun beslenme, sigaranın kesilmesi gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması; ayrıca

ülserin sınıflandırılması, yara yatağının temiz tutulması, yükten koruma tedbirlerinin uygulanması, infeksiyon kontrolü, dolaşım desteği sağlanması ve gerekiyorsa cerrahi müdahale yapılması tedavinin ana hatlarını oluşturmaktadır (96, 97).

2.7. DİYABETİ ÖNLEME

Modern tıbbın tüm olanaklarına rağmen diyabetin radikal tedavisi halen mümkün olamamaktadır. Ancak hastalığın risk faktörlerini tespit ederek ortaya çıkması önlenebilir veya erken dönemde tanısı konarak organ hasarları kontrol altına alınabilmektedir. Böylelikle bireylerin yaşam kalitesi artırılabilmektedir. DM ile mücadelede önemli bir uluslararası girişim olarak 1989'da St. Vincent Bildirgesi yayınlanmıştır. Bu bildirgeye göre yerel ve ulusal düzeyde DM'nin tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi planlanmıştır (22).

Tip 2 DM'nin önlenebilmesi için öncelikle risk faktörlerinin iyi anlaşılması gerekmektedir. DM, başta kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar olmak üzere çok sayıda vasküler komplikasyona neden olmaktadır. Diyabetik olguların önemli bir kısmına ateroskleroz ve HT eşlik etmektedir. Bütün bu hastalıklara genel olarak bakıldığında, bazı kardiyometabolik risk faktörlerinin bunların tümünün etiyolojisinde ortak rol aldığı görülmektedir (98). Tip 2 DM'nin önlenebilmesi için yapılabilecekler şu şekilde sıralanabilir:

1. Diyabetik ve nondiyabetik kişilerde sigara kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik verilerin hepsi sigaranın bırakılmasını önermektedir.
2. Sıkı bir HT kontrolü mikrovasküler komplikasyonları azaltmakta ve diyabete bağlı tüm sonlanım noktalarında düzelme sağlamaktadır.
3. DM tedavisinin ilk basamağı olan diyet ve fiziksel aktivite ile gerektiğinde ilaç veya cerrahi tedavi ile obezite kontrol edilmelidir. Prediyabet evresindeki kişilerde %5-7 kilo kaybı ile diyabet gelişme riski %58 oranında azalmaktadır
4. Beslenme, DM gelişmesini önlemek ya da en azından yavaşlatmak ve komplikasyonları azaltmak için çok önemlidir. Bu nedenle enerji dengesi ve kilo kaybı stratejileri dikkate alınarak bireyin tercihleri ve beslenme gereksinimi diyetisyen tarafından en iyi biçimde belirlenmelidir (99).

Randomize kontrollü çalışmalarda BAG, BGT veya herikisinin de bulunduğu yüksek risk grubundaki hastalarda zamanında müdahale ile Tip 2 DM oranının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (65, 100-103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AEAH) Aile Hekimliği Polikliniklerine (Çukurambar, İçişleri Bakanlığı, TEDAŞ, YÖK, Danıştay ve Beşevler Semt Polikliniklerı) 2015 yılında başvuran Tip 2 DM tanılı toplam 604 hasta dâhil edildi.

Çalışma kesitsel ve retrospektif arşiv taraması şeklinde planlanmıştır. Özel olarak istenen herhangi bir tetkikin bulunmadığı çalışmada, Ankara AEAH Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran Tip 2 DM nedeni ile takip edilen hastaların;

- Yaşı, cinsiyeti, 01.01.2015 ile 31.12.2015 tarihleri arasında bakılmış olan açlık-tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeyleri incelenmiş,
- Dosya kayıtları taranarak mevcut uygulanan tedavi rejimleri, komorbid hastalıkları değerlendirilmiş,
- Kullanılan veriler Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) üzerinden elde edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri hastanın;

- Hastanemiz Aile Hekimliği Polikliniklerine başvurmuş olması,
- Hastanemiz arşivinde kayıtlı, önceden değerlendirilmiş HbA1c, AKŞ ve TKŞ değerlerinin olması,
- 18 yaş üstü erişkin olması,
- Gebe olmamasıdır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise hastanın;

- 18 yaşın altında olması,
- Gebe olmasıdır.

Çalışma kapsamına alınan Tip 2 DM tanılı hastaların glisemik kontrollerinin yeterli seviyede olup olmadığının değerlendirilmesi HbA1c değerlerine göre analiz edilmiştir. Bu değerlerin sınırlarının belirlenmesinde Tablo-2'deki glisemik kontrol hedefleri dikkate alınmıştır. Birden fazla bulunan laboratuvar değerleri farklı tanı sınırları içerisine girmediğinden bu değerlerin ortalamaları alınmıştır.

Glisemik kontrol hedeflerine ulaşmak için HbA1c ≤%7 bulunması yeterli kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 20,0 programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım uygunlukları görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-smirnov/ shapiro-wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Parametrik koşulları taşımayan iki gruptaki karşılaştırmalar Mann Withney-U testi ile yapılmıştır. Sayısal veriler ortanca olarak sunulmuştur. Parametrik koşulları taşımayan gruplardaki korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analiz testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tip 2 DM tanılı hastaların glisemik kontrollerinin yeterli seviyede olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla yapılan çalışmamıza 604 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların %57,3'ü kadın ve %42,7'si erkekti. 49 yaş altı hasta sayısının 95, 50 ile 59 yaş arasında bulunan hasta sayısının 171, 60-69 yaş arasında bulunan hasta sayısının 187, 70 yaş üstü hasta sayısının ise 151 olduğu görülmüştür. Çalışmamıza alınan bireylerin demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Erkek		**Kadın**		**Toplam**	
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
≤ 49	43	7,12	52	8,61	**95**	**15,73**
50-59	85	14,07	86	14,24	**171**	**28,31**
60-69	76	12,58	111	18,38	**187**	**30,96**
≥ 70	54	8,94	97	16,06	**151**	**25**
Toplam	**258**	**42,72**	**346**	**57,28**	**604**	**100**

Tablo 7. Ölçeklerin Dağılım Tablosu

	Sayı (n)	**Ortalama**	**Ortanca**	**Standart sapma**	**En küçük**	**En büyük**
Yaş	604	61,28	-	11,72	28	92
HbA1c	604	-	%6,08	%1,14	%4,65	%13,85

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 61,28±11,72, HbA1c'nin ortanca değeri %6,08 olarak elde edilmiştir. En küçük ve en büyük değerlerin yaş için 28 ve 92, HbA1c için %4,65 ve %13,85 olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Cinsiyete göre glisemik kontrol hedeflerine ulaşma durumu incelendiğinde, HbA1c için <%7 değeri erkeklerin %79,8, kadınların %80,3'ünde gözlemlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyete Göre Glisemik Kontrol Hedeflerine Ulaşma Durumu

		Erkek		**Kadın**		**Toplam**	
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
HbA1c	**≥%7**	52	20,2	68	19,7	120	**19,9**
	<%7	206	**79,8**	278	**80,3**	484	**80,1**
	Toplam	258	100	346	100	604	**100**

Çalışmamıza dâhil edilen hastalardan sadece 2'sinde ek tanı bulunmamaktaydı. Komorbid hastalıklar arasında en sık tanı HT olarak görülmüştür. Komorbid hastalıkların dağılımı ve HbA1c ortalamaları Tablo 9'da sunulmuştur. Tanı grupları arasında HbA1c yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,874)

Tablo 9. Komorbid Hastalıkların Dağılımı

	Komorbid Hastalıkların Sayısı (n)	**Komorbid Hastalıkların Yüzdesi (%)**	**HbA1c ortanca değerleri (%)**
HT	420	69,5	6,1
HL	87	14,4	6,1
HL + HT	55	9,1	6,1
HT + KVH	16	2,6	6,1
HL + HT + KVH	15	2,5	6,6
KVH	6	1	5,9
HL + KVH	3	0,5	7,4

Cinsiyete göre HbA1c değerinin ortalamaları arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Testler sonunda cinsiyet ile

HbA1c karşılaştırmasına ait p değeri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre erkeklerin HbA1c için ortanca değeri %6,1, kadınların HbA1c için ortanca değeri %6,08 olup bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,96) değerlendirilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete göre HbA1c değerinin karşılaştırılması

Cinsiyet		**HbA1c**
Erkek	**Sayı (n)**	258
	Ortanca	%6,1
	En küçük	%5,07
	En büyük	%12,78
Kadın	**Sayı (n)**	346
	Ortanca	%6,08
	En küçük	%4,65
	En büyük	%13,85
P		0,96

Yaş ve HbA1c değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon durumunu incelerken Smirnov testi uygulanmıştır (Tablo 11). Elde edilen sonuçlara göre, yaş ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (r=0,178, p<0,001).

Tablo 11. Yaş ve HbA1c Değerlerinin Birbirleriyle Korelasyonu

	Yaş - HbA1c
r	0,18
p	0
n	604

İlaç kullanımına göre HbA1c değerlerinin sunulduğu Tablo 12'ye göre HbA1c ortanca değerleri; ilaç kullanmayan bireylerde %5,83, sadece OAD kullanan hastalarda

%6,59, sadece insülin kullananlarda %8,41 ve OAD ile insülini birlikte kullanan hastalarda %7,82 elde edilmiştir.

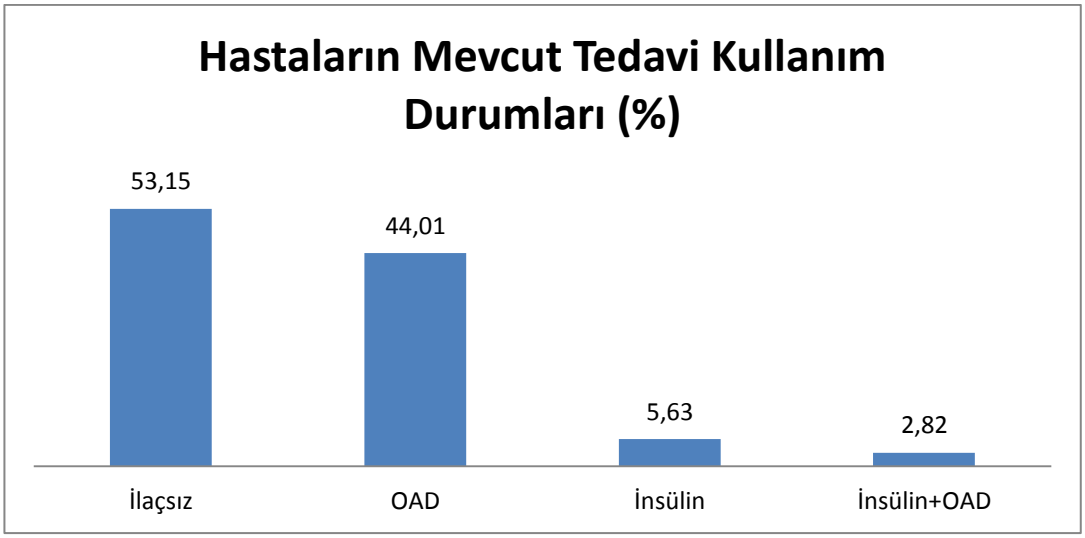
Tablo 12. İlaç Kullanımına göre HbA1c Değerleri

	Sayı (n)	Ortanca	Standart sapma	En küçük	En büyük
İlaçsız	321	%5,83	%0,52	%4,65	%10,55
Sadece OAD	249	%6,59	%1,24	%5,07	%13,85
Sadece İnsülin	17	%8,41	%1,49	%5,95	%11,07
OAD+İnsülin	17	%7,82	%1,55	%6,04	%11,4

İlaç kullanımına göre HbA1c değerleri incelendiğinde;

1. Sadece insülin kullananlar ile sadece OAD kullananların HbA1c değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,003),
2. Sadece insülin kullananlar ile OAD ve insülini birlikte kullananların HbA1c değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,95),
3. Sadece insülin kullananlar ile hiçbir ilaç kullanmayanların HbA1c değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0,001),
4. Sadece OAD kullananlar ile hiçbir ilaç kullanmayanların HbA1c değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0,001),
5. Sadece OAD kullananlar ile OAD ve insülini birlikte kullananların HbA1c değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,001),
6. OAD ve insülini birlikte kullananlar ile hiçbir ilaç kullanmayanların HbA1c değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0,001) görülmüştür.

Çalışmaya katılan hastalardan tedavi amaçlı 34'ünün insülin, 266'sının OAD, 17'sinin hem insülin hem OAD kullandığı, 321 hastanın ise herhangi bir ilaç kullanmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 3).

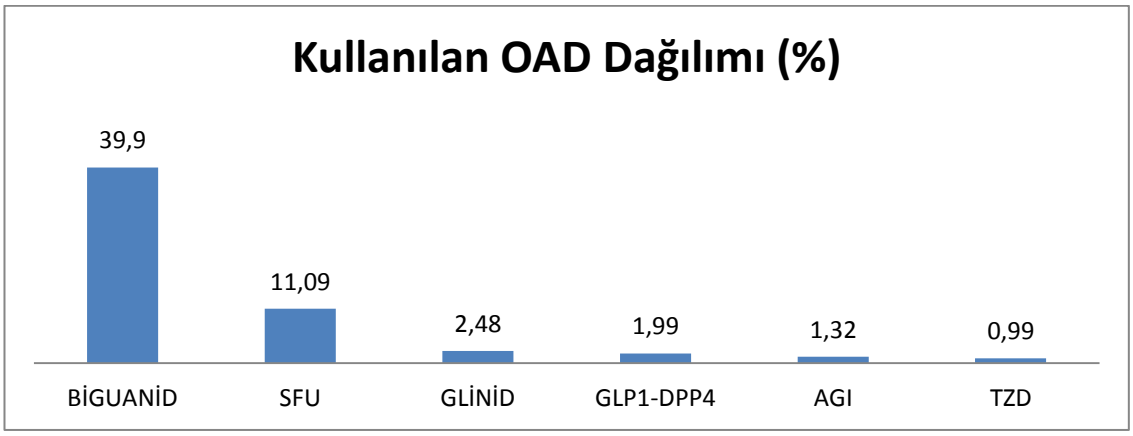


Şekil 3. Hastaların Mevcut Tedavi Kullanım durumlarının Dağılımı

Farklı grup OAD kullanımı incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo X10'da verilmiştir. Buna göre OAD kullananların;

- 241'inin BİGUANİD,
- 67'sinin SFU,
- 15'inin GLİNİD,
- 12'sinin GLP1-DPP4,
- 8'inin AGI,
- 6'sının ise TZD kullandığı tespit edilmiştir.

Şekil 3'te OAD kullanım oranı %44,01 görünürken aşağıdaki şekilde yer alan farklı grup OAD kullanım oranları toplandığında %13,76'lık bir fark oluşmaktadır. Bunun nedeni kombine OAD kullanımıdır.



Şekil 4. Kullanılan OAD Dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada iyi glisemik kontrol hedefine ulaşma, literatürdeki genel görüşün aksine %80,1 hasta oranıyla (HbA1c ortanca değeri %6,08) yüksek bulundu. Bu oran kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla %80,3 ve %79,8 olarak saptandı. Çalışmamızla benzer olarak Ergin ve arkadaşlarının 375 hastayı dâhil ederek yaptığı bir çalışmada glisemik hedeflere ulaşma oranı %66 olarak bulunmuştur (104). Ancak TURDEP-II çalışmasında DM'lilerde glisemik kontrol HbA1c düzeyi ile değerlendirilmiş, bilinen DM'li bireylerin %65,4'ünde glisemik kontrolün yetersiz olduğu, Satman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1790 hastanın sadece %15,6'sında HbA1c hedef değerlerinin sağlandığı görülmüştür (hedef: HbA1c≤6,5) (5, 105). Farklı çalışmalarda bu kadar çeşitli sonucun elde edilmesinin sebepleri arasında örneklem gruplarının sosyodemografik özellikleri arasındaki farklılıklar; çalışmaların ve hasta yönetiminin farklı klinik yöntemi benimsemiş branş hekimlerince sahada veya poliklinik ortamında yapılmış olması düşünülebilir. Hastaların %53,15'inin medikal tedavi almadığı çalışmamızda literatürdeki çalışmalara göre bu denli yüksek oranda glisemik kontrol hedefine ulaşılmasında en büyük payın hastalara her görüşmede yaşam tarzı değişikliği önerilerinin kişiye özel biçimde tekrar tekrar anlatılması ve bu önerilerin medikal tedavi kadar önemli olduğunun vurgulanması olduğunu düşünmekteyiz.

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında kadın-erkek glisemik kontrol hedefleri ve HbA1c ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bununla beraber yaş ile HbA1c arasında literatürle uyumlu, pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Bunun en önemli sebebinin ileri yaşta hasta uyumunun sıklıkla azalması olduğu inancındayız.

Literatür ile benzer bulunan komorbidite durumunda hastaların en sık başvurduğu ek tanılar baz alınarak değerlendirme yapıldı. Çalışmamıza dâhil edilen hastalardan sadece 2'sinde ek tanı bulunmamaktaydı. Komorbid hastalıklar arasında en sık ek tanının HT (%69,5) bunu takiben HL ve KVH olduğu saptandı. Benzer şekilde Çıtıl ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların %71,8'inde diyabete eşlik eden başka bir kronik hastalık mevcut olup, ilk üçü sırasıyla hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalıkları olarak saptanmıştır (106, 107). Tanı gruplarından 3 ek tanısı

olan ve KVH ile HL tanılarının birlikte bulunduğu hastalarda 1 ek tanısı olanlar ve diğer ikili kombine komorbiditesi olanlara göre HbA1c ortanca değerleri (sırasıyla %6,6 ve %7,4) daha yüksek bulundu. Buna göre komorbidite artışının glisemik hedefe ulaşmada olumsuz bir etken olduğu söylenebilir. Ancak bu gruplarda hasta sayısının çok az olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Yapılmış çalışmalara benzer sonuçların ortaya çıktığı bir diğer parametre; tedavi rejimlerinin glisemik kontrol üzerine olan etkileri idi. Çalışmamızda ilaçsız takip edilen hasta oranı %53,15, sadece OAD kullananların oranı %44,01, sadece insülin kullananların oranı %5,63, insülin ve OAD kullananların ise %2,82 olarak tespit edilmiştir. En fazla kullanılan ilaç grubunun OAD'lerden biguanid olması, literatürle uyumlu idi. HbA1c ortanca değerleri ilaç kullanmayanlarda %5,83, sadece OAD kullanan hastalarda %6,59, sadece insülin kullananlarda %8,41 ve OAD ile insülini birlikte kullanan hastalarda %7,82 olarak tespit edildi. Çalışmamızı destekleyen, Türkiye'de 1990-2010 yılları arasında Tip 2 DM'li toplam 28.464 kişinin verilerinin analiz edildiği çalışmada, 20 yıllık dönemde hastaların glisemik kontrol düzeylerinin iyileşme eğiliminde olduğu ve glisemik kontrolü iyi olan hasta oranında yaklaşık iki kat artış olduğu ortaya konulmuştur. Bu olumlu değişimin antidiyabetik tedavi seçimlerindeki düzenlemelerle birlikte gerçekleşmiş olduğu belirtilmiştir (108). Çok uluslu ileriye yönelik bir çalışma olan IDMPS'de (International Diabetes Mellitus Management Practices Study) ve UKPDS çalışmalarında ise medikal tedaviye ek olarak yaşam tarzı değişiklikleriyle glisemik kontrol sağlandığı gösterilmiştir (109, 110). Bu 2 çalışmaya benzer sonuçlar elde edilen başka çalışmada bir aile hekimliği polikliniğine başvuran, bilinen Tip 2 DM tanısı olan ve OAD kullanan 217 hasta, düzenli diyet ve egzersiz yapma durumlarına (yaşam tarzı değişikliği) göre dört gruba ayrılmış olup hastalardan en düşük HbA1c değeri egzersiz ve diyeti birlikte yapan hasta grubunda tespit edilmiştir (HbA1c:%6,8) (111). Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda medikal tedavi değişkenleri ile ilaç kullanımı olmadan sadece yaşam tarzı değişikliği olanların verileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda bazı kısıtlılık durumları meydana gelmiştir. Başlangıçta hastaların glisemik kontrol değerlendirmelerinin HbA1c, AKŞ, TKŞ 'ye göre yapılması ve değerlerin karşılaştırılması planlanmıştı. Ancak laboratuar kayıtlarında tüm hastaların

AKŞ ve TKŞ sonuçlarının olmaması nedeniyle tüm hastalarda bakılmış olan HbA1c değerleriyle analiz yapıldı; AKŞ, TKŞ, HbA1c değerleriyle karşılaştırma yapılamadı.

Komorbid hastalıkların değerlendirilmesinde hastalarda literatüre göre en sık görülen 3 tanı grubu çalışmaya dâhil edildi. Bazı gruplarda hasta sayısının düşük olması çalışmanın bu kolu için kısıtlılık kabul edilebilir. Daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu çıkarımı yapılabilir.

Hastaların ilaç kullanım durumları için incelenen mevcut hastane verileri yetersiz kalmış olup, tüm hastaların rapor ve reçete bilgileri sosyal güvenlik kurumu (SGK) medeczane modülünden sorgulandı. Bununla birlikte edinilen önemli bir tespit hastane veritabanının ciddi eksiklikleri olduğudur. Birçok çalışmaya altyapı sağlamakta olan dosya- kayıt sisteminin ivedilikle düzenlenmesi gerektiği bir gerçektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda iyi glisemik kontrol hedefine ulaşma oranı kadınlarda %80,3 erkeklerde %%79,8 toplamda %80,1 olarak bulunmuştur. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde sadece 2 hastanın ek tanısı olmayıp HT % 69,5 oranla en sık görülen ek hastalık olarak saptanmıştır. Komorbid tek tanısı olanlarda glisemik kontrol hedef değeri açısından anlamlı fark görülmemiştir. HL, HT ve KVH'dan herhangi birinin ek tanıda yer alan hastalarda HbA1c değeri %6,1 bulunmuş olup iyi glisemik kontrolün sağlanabildiği sonucuna varılmıştır. İlaç kullanmayan, sadece yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedefte olan hasta oranı % 53,15 dir. Buna göre; yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavinin glisemik kontrol hedeflerine ulaşmada en önemli iki unsur olduğu anlaşılmıştır. Aile hekimliği polikliniklerinde biyopsikososyal yaklaşımla hastaların motivasyonu ve uyumluluğu artırılmalı, yaşam tarzı değişikliği tanı anından itibaren hastalarda sürekli olarak uygulanmalı, uygun evrede medikal tedavi desteği ile de yaşam boyu devam ettirilmelidir.

Sonuç olarak glisemik hedefe ulaşmak için;

- Mevcut kılavuzlarda her aşamada vurgulanan yaşam tarzı değişiklikliğinin tüm hekimlerce benimsenmesi; bu önerilerin öneminin farkına varılması hastaların bu önerileri uygulamaları kadar elzemdir.
- Tip 2 DM tanısı alan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri her görüşmede hastaya özel şekilde hatırlatılmalı, tedavinin her aşamasında uygulanmalı, uygulamada sorun varsa çözüm aranmalıdır.
- Tedavide yan etki riski düşük, iyi bilinen, maliyeti daha az ve hastanın özelliklerine uygun ilaçlar tercih edilmelidir. Uygunsa ilk tercih olarak metformin önerilmelidir.
- Evde SMBG ile ölçüm yapan hastaların yaptıkları ölçümlerin poliklinik kayıtlarına geçirilmesi sağlanmalı, düzenli ve kontrollü takip edilmelidir.
- Çalışmamızın neticesinde varılan bir önemli nokta da; daha uzun süreli ve prospektif çalışmalarla literatüre katkı sağlanması gerektiğidir.

7. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 15-32.
2. Tümer G and Çolak R. Tip 2 Diabetes Mellitusda Tıbbi Beslenme Tedavisi. J Exp Clin Med 2012; 29: 12-15.
3. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 43-44.
4. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes Atlas 7th Edition, 2015, http://www.diabetesatlas.org/.
5. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Diabetologia 2011; 54: 140.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13-S22.
7. Oğuz A, Gedik O, Hatemi H, Yılmaz T, Kamel N and Yılmaz C. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients. Turk J Endocrin Met 2008; 12 (2): 50-54.
8. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012; 367 (14): 1332-1340.
9. Canadian Diabetes Association, History of Diabetes, http://www.diabetes.ca/about-diabetes/history-of-diabetes, (Erişim Tarihi: 29.05.2016)
10. Turan S. Glisemik Kontrolün Diabetik Kardiovasküler Otonom Nöropati Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği. İstanbul 2008. S.10
11. Ayalp P. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Kendi Kendine Kan Glukozu Ölçüm Sıklığı ile HemoglobinA1c Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği. İstanbul 2008. S.3
12. Tahmiscioğlu G. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda Takip Edilen Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Glisemik Kontrollerinin, Lipid Profillerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Adana 2008. S.3-4
13. Sağlam G. Tip 2 Diabet Hastalarında Farklı Diabet ve Hipertansiyon Tedavilerinin Metabolik Kontrol, Mikroalbüminüri ve Hipertansiyon Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği. İstanbul 2009. S.4-5
14. Çelik F. Tip 2 Diabetik Hastalarda Hiperlipidemi Tedavisinde Hedef Gerçekleşme Oranları ve Çeşitli Parametreler ile İlişkilerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği. İstanbul 2009. S.6-7
15. Doğan D. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Eğitim Düzeyi ile Diyabet Başlangıç Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, HbA1c Düzeyi ve Mikroanjiopatik Komplikasyonların

Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği. İstanbul 2008. S.7-9
16. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1999; 149 (1): 55-63.
17. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, 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 2005; 28 (11): 2613-2619.
18. Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM and Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med 2000; 17 (6): 478-480.
19. Holman N, Young B and Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. Diabetic Med 2015; 32 (9): 1119-1120.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Yayın no: 816, Ankara, 2014.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28 (2): 169-180.
22. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler Projesi: 2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dokümanı, http://www.tsn.org.tr/folders/file/Diyabet_2020_Sonuc_Dokumani.pdf, (Erişim Tarihi: 14.05.2016)
23. Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, Reddy D, Bray GA, Carrion-Petersen ML, et al. The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. Diabetologia 2015; 58 (6): 1198-1202.
24. Mayo Clinic, Risk Factors for Diabetes, http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/basics/risk-factors/con-20033091, (Erişim Tarihi: 26.06.2016)
25. Ersoy R. Birinci Basamakta Diyabetik Hasta Takibi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2014; 6 (2): 19-26.
26. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T and Aslanhan H. Diabetes mellitus and primary healthcare. J Clin Exp Invest 2013; 4 (4):
27. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. Current Medical Diagnosis & Treatment 2010, McGraw-Hill Medical, New York, 2010; ??-??
28. World Health Organization (WHO), Global report on diabetes, 2016, http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/.
29. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J Diabetes 2013; 37: S8-S11.
30. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, et al. One-hour postload hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. J Clin Endocr Metab 2015; 100 (10): 3744-3751.
31. Altuntaş Y and Öztürk FY. The importance of prediabetes and therapeutic approach. Şişli Etfal Tıp Bülteni 2015; 49 (4): 238-242.
32. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18 (4): 181-223.

33. Uğurlu M, Üstü Y and Baydar Artantaş A. Diabetes Mellitus İçin Birinci Basamak Kullanımına Yönelik Kanıta Dayalı Bir Rehber Çalışması. Ankara Med J 2012; 12 (3): 140-144.
34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S94-S98.
35. Forouhi NG and Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine 2014; 42 (12): 698-702.
36. Aydın H, Andıran N, Buluş D and Yağlı E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik, Laboratuvar, Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri. Turkish J Pediatr Dis 2016; 2: 112-119.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S52-S59.
38. Wallia A and Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA-J Am Med Assoc 2014; 311 (22): 2315-2325.
39. Lau DCW. Diabetes Management in Primary Care. Can J Diabetes 2014; 38 (3): 157-158.
40. Sharma AM and Lau DCW. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Diabetes 2013; 37: 63-64.
41. Ning F, Pang Z, Laatikainen T, Gao W, Wang S, Zhang L, et al. Joint effect of family history of diabetes with obesity on prevalence of type 2 diabetes mellitus among Chinese and Finnish men and women. Can J Diabetes 2013; 37 (2): 65-71.
42. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA and Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 4: CD010443.
43. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL) A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2016; 39 (1): 24-30.
44. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H and Berger H. The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212 (2): 224. e1-224. e9.
45. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DWM, Walker JD, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015; 38 (1): 34-42.
46. Şeker R, Özdemir ED, Çağlar GS and Demirtaş S. Gebelik döneminde HbA1c ve fruktozaminin glisemik kontrol belirteci olarak önemi ve bazı biyokimyasal paramatrelerin değerlendirmesi. Turk J Biochem 2014; 39 (3): 336-343.
47. Sanaka M. Management of pregnant patients with diabetes mellitus. Diabetes J 2006; 34 (2): 127-135.
48. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ and Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279-2290.
49. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care 2012; 35 (4): 731-737.
50. Johnson JL, O'Neal KS, Pack CC and Kim MK. Management of a prediabetes case with the DPP-4 inhibitor sitagliptin. Ann Pharmacother 2014; 48 (6): 811-815.

51. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Glycemic Targets. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S39-S46.
52. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 45-52.
53. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM and Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32 (7): 1335-1343.
54. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 115-130.
55. Dinççağ N. Diyabetik Aciller Tanı ve Klinik Tedavi Yaklaşımı İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2013; 1-147.
56. Rachoin JS, Weisberg LS and McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. J Hosp Med 2010; 5 (4): E1-E7.
57. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S72-S80.
58. Amin A, Lau L, Crawford S, Edwards A and Pacaud D. Prospective assessment of hypoglycemia symptoms in children and adults with type 1 diabetes. Can J Diabetes 2015; 39: 26-31.
59. Snell-Bergeon JK and Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes Technol Ther 2012; 14 (S1): S-51-S-58.
60. Hamnvik OPR and McMahon GT. Balancing risk and benefit with oral hypoglycemic drugs. Mt Sinai J Med 2009; 76 (3): 234-243.
61. Uzunovalı B and Öztürk Öner A. Diyabetik retinopati ve mikronütrisyon. J Ret Vit 2016; 24 (1): 001-006.
62. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 131-148.
63. Kaplan Y, Kurt S, Karaer Ünaldı H and Erkorkmaz Ü. Diyabetik polinöropati için risk faktörleri. Noropsikiyatri Ars 2014; 51: 11-14.
64. Yıldırım A, Avcı HK, Güngen BD, Yağız O, Saçak Ş and Polat H. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda HbA1c Seviyesi ile Distal Simetrik Polinöropati Şiddeti Arasındaki İlişki. Istanbul Med J 2014; 15 (3): 175-177.
65. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346 (6): 393-403.
66. Granier C, Makni K, Molina L, Jardin-Watelet B, Ayadi H and Jarraya F. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (3): 792-799.
67. Aydın K and Gürlek A. Diyabetin Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlarında Biyobelirteçlerin Yeri. İç Hastalıkları Dergisi 2013; 20: 65-72.
68. O'Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ and Bell DSH. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2011; 86 (2): 128-138.

69. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO and Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (10): 2729-2736.
70. Atlanta GA Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011, http://www.familydocs.org/f/CDC%20Diabetes%20fact%20sheet-2011.pdf, (Erişim Tarihi: 26.06.2016)
71. Lau DCW. Diabetes in the Elderly: A Silent Global Tsunami. Can J Diabetes 2016; 40: 2-3.
72. Uzuner N, Kutluk K and Balkan S (Eds). İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu, İstanbul, Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş. 2015; 14, 100.
73. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke The Northern Manhattan Study. Stroke 2012; 43 (5): 1212-1217.
74. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistic-2016 Update. Circulation 2016; 133 (4): e111-e124.
75. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistic-2016 Update. Circulation 2016; 133 (4): e287-e292.
76. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, et al. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2012; 20 (3): 450-457.
77. Nathan DM and DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014; 37 (1): 9-16.
78. Atmaca H. Tip 2 Diabetes Mellitusda İnsülin Tedavisi. J Exp Clin Med 2012; 29: 44-48.
79. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Physical activity and diabetes. Can J Diabetes 2013; 37: S40-S44.
80. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 67-70.
81. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 71-82.
82. Ahmadieh H and Azar ST. The role of incretin-based therapies in prediabetes: a review. Primary Care Diabetes 2014; 8 (4): 286-294.
83. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N and Mannucci E. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovas 2010; 20 (4): 224-235.
84. Keşkek ŞÖ, Kırım S and Saler T. Insülin ve Metformin Kullanan Tip II Diyabetli Hastalarda Pioglitazonun Glisemik Kontrole Etkisi. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2013; 1 (2): 1-6.
85. Kılınç F, Alpağat G, Demircan F, Pekkolay Z, Gözel N and Tuzcu AK. Bir üniversite hastanesi endokrinoloji kliniğinde eksenatid verilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. Dicle Med J 2014; 41 (1): 128-132.

86. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38 (1): 140-149.
87. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 83-91.
88. Satman İ. İnsülin Tedavisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel Dergisi 2015; 8 (2): 67-75.
89. Woo VC. New insulins and new aspects in insulin delivery. Can J Diabetes 2015; 39 (4): 335-343.
90. Çakır B. İnsülin Analoglarının Diyabetes Mellitus Tedavisindeki Rolü ve Faydaları. Ankara Med J 2012; 12 (1): 22-31.
91. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 93-103.
92. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015; 132 (8): 691-718.
93. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364 (9): 829-841.
94. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. Circulation 2009; 120 (3): 212-220.
95. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 183-190.
96. Ayanoğlu S. Diyabetik ayak hastalığına güncel yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi 2015; 31 (Ek sayı): 63-71.
97. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2016; 149-157.
98. Yılmaz S, Çömlekçi A and Ünal B. Bir endokrinoloji polikliniğinde izlenen tip 2 diyabet hastalarında tıbbi ve davranışsal tedavi yaklaşımlarının etkileri. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2013; 22 (6): 220-225.
99. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S23-S35.
100. Lin JS, O'Connor E, Evans CV, Senger CA, Rowland MG and Groom HC. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Inter Med 2014; 161 (8): 568-578.

101. Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2015; 38 (1): 51-58.
102. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R and Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. J Acad Nutr Diet 2014; 114 (11): 1739-1748.
103. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S36-S38.
104. Ergin E, Akın S, Efetürk E, Erdem ME, Tekçe M and Aliustaoğlu M. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Hangi Tedavi ile Glisemik Hedeflere Ulaştık? J Kartal TR 2014; 25 (1): 13-18.
105. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C and ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. Diabetes Res Clin Pr 2012; 98 (1): 75-82.
106. Göcük S and Boztaş G. Aile Hekimliği Uygulamasının Diyabetli Hastaların Takibine Etkileri. Konuralp Tıp Dergisi 2013; 5 (2): 12-16.
107. Çıtıl R, Öztürk Y and Günay O. Kayseri il merkezinde bir sağlık ocağına başvuran diyabetik hastalarda metabolik kontrol durumu ve eşlik eden faktörler. Erciyes Tıp Dergisi 2010; 32 (2): 111-122.
108. İlkova H, Damcı T, Siva ZO, Özyazar M, Yumuk V, Görpe EU, et al. Antidiyabetik ilaç kullanım paternlerindeki değişim ile Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda HbA1c düzeyi arasındaki ilişki: Türkiye'de son 20 yılda yapılan çalışmaların sistematik analizi. Turk J Endocrinol Metab 2011; 15: 77-105.
109. Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SRG, Hancu N, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). Diabetes Care 2009; 32 (2): 227-233.
110. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, Çömlekçi A, Ayvaz G and IDMPS Türkiye Çalışma Grubu, Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt Çalışması'nın (IDMPS) Türkiye Sonuçları, http://www.sanofi.com.tr/l/tr/tr/download.jsp?file=025E0EC5-6ADF-49D0-871E-20E01FD744DB.pdf, (Erişim Tarihi: 17.07.2016)
111. Sönmez B, Aksoy H, Öztürk Ö, Öztürk Z, Kasım İ and Özkara A. Oral Antidiyabetik İlaç Kullanan Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Diyet ve Egzersizin Hemoglobin A1c Düzeylerine Etkisi. Konuralp Tıp Dergisi 2015; 7 (2): 93-98.