T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALIĞININ TANISINDA ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNE ALTERNATİF YENİ BİR TEST GELİŞTİRMEK

Dr. Mehmet ÇENŞİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Habib BİLEN

ERZURUM 2013©

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALIĞININ TANISINDA ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNE ALTERNATİF YENİ BİR TEST GELİŞTİRMEK

Dr. Mehmet ÇENŞİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Habib BİLEN

ERZURUM 2013©

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

İÇİNDEKİLER III
ONAY IV
KISALTMALAR V
TÜRKÇE ÖZET VI
İNGİLİZCE ÖZET VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. MATERYAL VE METOD 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
KAYNAKLAR 49

ONAY

‘Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalığının Tanısında Oral Glukoz Tolerans Testine Alternatif Yeni Bir Test Geliştirmek’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 24.12.2010 tarih ve 13 No’lu oturumunun 2. bendinde görüşülmüş olup, Dr. Mehmet Çenşi’nin tez yöneticiliğini Doç. Dr. Habib Bilen’in yürütmesi kararı alınmıştır.

‘Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalığının Tanısında Oral Glukoz Tolerans Testine Alternatif Yeni Bir Test Geliştirmek’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 19.12.2012 tarih 4 no’lu oturumunda görüşülmüş ve 38 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalığının Tanısında Oral Glukoz Tolerans Testine Alternatif Yeni Bir Test Geliştirmek’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 28.03.2013 tarih ve 3 no’lu toplantısında incelenmiş ve 46 no’lu kararı ile Etik Kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: The American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ADA	: American Diabetes Assosiciation
ADAG	: Glukolize Hemoglobin A1c Derived Average Glukoz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
EASD	: Europian Association for the Study of Diabetes
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GIP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GLP	: Glukagon Like Peptid
Gr	: Gram
HbA1c	: Glukozillenmiş Hemoglobin
HHS	: Hiperglisemik Hiperozmolar Sendrom
HPL	: İnsan Plesantal Laktojen
IAPP	: Islet Amyloid Polypeptide
IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
KH	: Karbonhidrat
KJ	: Kilojoul
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LADA	: Latent otoimmun diyabet
MI	: Miyokard infarktüsü
MMTT	: Karışık Yemek Tolerans Testi
MODY	: Maturity Onset Diyabetes of the Young
MT	: Kek Testi
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalığının Tanısında Oral Glukoz Tolerans Testine Alternatif Yeni Bir Test Geliştirmek

Amaç: Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM hastalarının tanısında kullanılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) hastaların birçoğunda bulantı, kusma, terleme, ellerde titreme, çarpıntı, baygınlık hissi, sıvının çok yoğun olmasından kaynaklı sıvıyı içerken zorlanma gibi yan etkiler oluşturmaktadır. Biz çalışmamızda yan etkileri olmayan, glukoz metabolizmasını tam yansıtan OGTT'ye alternatif olarak bir yöntem bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Endokrinoloji B.D polikliniğine başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden tip-2 DM tanısı amacıyla standart OGTT yapılıp test sonucu diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) gelen 72 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar yedirildikten 2 saat sonra serum glukoz düzeylerine bakıldı. 75 gr karbonhidrat içeren gıdalarla yapılan test oral glukoz tolerans testiyle korele gelmez ise tedricen karbonhidrat miktarı artırılarak oral glukoz tolerans testiyle korelasyon sağlanmaya çalışıldı. Bu çalışma sırasında hastalardan rutin tetkik olarak biyokimya laboratuvarında çalışılan serum glukoz tetkiki istendi.

Bulgular: OGTT ile DM ve IGT tanısı konulan hastalara 75, 85 ve 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapılarak DM ve IGT'li hastaları yakalama oranı araştırıldı. 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testte DM'lilerin % 27'sine, IGT'lilerin ise % 11'ine tanı konuldu. 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testte DM'lilerin % 50'sine, IGT'lilerin ise % 22'sine tanı konuldu. 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testte DM'lilerin % 0'ına, IGT'lilerin ise % 64'ne tanı konuldu. Bu haliyle 75, 85 ve 95 gr karbonhidrat içeren gıdalardan oluşan testlerin DM tanısında altın standart test olan OGTT'nin yerine kullanılamayacağı tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç: Yan etkilerinden dolayı OGTT'ye alternatif bir yöntem bulmayı amaçladığımız tez çalışmamızda, OGTT ile korele sonuçlar elde edilemedi. Bu haliyle OGTT tip 2 DM ve diyabet öncüsü hastalıkların tanısında altın standart test olarak önemini korumaktadır. OGTT'ye alternatif yeni bir test bulmak isteyenlerin katı gıdaların gastrik boşalımının geç olacağını ve glukoz pikinin hangi saatte olacağını bilmesi gerekir. Glukoz pikinin hangi saatte olacağı sürekli glukoz monitörizasyon sistemi (CGMS) ile bulunabilir

Anahtar kelimeler: Diyabet, tanı, OGTT, karbonhidrat testi.

ABSTRACT

To Develop a New Test as an Alternative to Oral Glucose Tolerance Test in The Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus

Aim: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia which is resulted from insulin secretion defect, insulin action or both of these factors. Oral glucose tolerance test (OGTT) which is used for the diagnosis of type 2 DM has some side effects such as nausea, vomiting, cold sweating, hand tremors, palpitations and syncope. Also some patients may have difficulty drinking sugary liquid because of its density. In this study, we aimed to find a new method as an alternative to OGTT which can reflect glucose methabolism fully.

Material and Method: Applied to the standard OGTT, and the result of the DM and impaired glucose tolerance (IGT) positive 72 patients who come to Ataturk University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine and Endocrinology Policlinic and agreed to join the study were fed with foods containing 75 g carbohydrate and two hours after this their plasma glucose levels were measured. If the test which is made by foods containing 75 g carbohydrate does not correlate with the OGTT, we planned to increase amount of carbohydrate gradually to provide the correlation. During this study, serum glucose assay which becomes a routine test of biochemistry laboratories were studied in patients.

Findings: Amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with foods containing 75 g carbohydrate compared with amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with standart OGTT. Percentage of diagnosis of DM was %27 and percentage of diagnosis of IGT was %11. Results were not statistically significant ($p<0.001$). Amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with foods containing 85 g carbohydrate compared with amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with standart OGTT. Percentage of diagnosis of DM was %50 and percentage of diagnosis of IGT was %22. Results were not statistically significant ($p<0.001$). Amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with foods containing 95 g carbohydrate compared with amount of patients who are diagnosed with DM and IGT in the study group whose test are made with standart OGTT. Percentage of diagnosis of DM was %0 and percentage of diagnosis of IGT was %64. Results were not statistically significant ($p<0.001$).

Result: In this study, we aimed to find an alternative method to OGTT because of its side effects, but the results didn't correlate with OGTT. OGTT keeps its importance as a gold standart test for diagnosis of DM and prediabetic conditions. Those who want to find a new alternative to OGTT test must consider these two thing. One of them is gastric emptying of solids would be too late. And secondly, we must know when serum glucose peak will be. And for this we can use continuous glucose monitoring system (CGMS).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma hastalığıdır (1).

Diyabetes mellitus, dünyada en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinden itibaren dünyada diyabetli kişi sayısının artmaya başlaması ve önümüzdeki çeyrek yüzyıl içinde beklenen artışlar 'diyabet pandemisi' kavramını gündeme getirmiştir (2). 2000 yılında Tip 2 DM'lu hasta sayısı dünyada 150 milyon iken, bu sayının 2025 yılında 2 kat artması tahmin edilmektedir (3). Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması-I'de (TURDEP) 20 yaş ve üstü tip 2 DM prevelansının % 7,2 olduğu, bozulmuş glukoz tolerasının (IGT) ise % 6,7 olarak bulundu. Bu çalışmaya göre Türkiye'de 2,6 milyon diyabetli, 1,6 milyon diyabet açısından yüksek riskli birey vardır (4). Ocak 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan TURDEP-II'ye göre ise Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (5).

Tüm dünyada tanı konulan diyabet olgularının % 90'nı tip 2 DM, % 10'nu ise tip 1 DM ve diğer nadir görülen DM formlar oluşturur (6).

Diyabetteki kronik kan şekeri yüksekliği özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasara neden olur (7).

Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından 1979 yılında DM'un tanısında 'bozulmuş glukoz toleransı' tarif edilmiştir (8). Bozulmuş glukoz toleransına sahip kişiler prediyabetik hastalardır (9). Bu nedenle bozulmuş glukoz tolerasına sahip kişilerin saptanması için World Health Organization (WHO) ve American Diabetes Association (ADA) tarafından 2 saatlik oral glukoz tolerans testinin (OGTT) yapılması gerektiği belirtilmiştir (10). Testin zorlukları nedeniyle 1997 yılında ADA DM'nin tanısında oral glukoz tolerans testinin yerine açlık plazma glukoz düzeyinin kullanılmasını önermiştir (11). Yalnızca açlık plazma glukoz düzeyine bakılarak % 70-80 bozulmuş glukoz tolerasına sahip kişinin gözden kaçtığı görülmüştür. Plazma açlık glukozuna göre hesaplanan DM prevelansının oral glukoz tolerans testine göre hesaplanandan %40 daha

düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda yalnızca açlık plazma glukoz ölçümünün oral glukoz tolerans testine göre duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir (12, 13). Oral glukoz tolerans testi tekrarlanabilirliği zor bir testtir. OGTT sırasında içirilen yiyeceklerdeki yüksek glukoz konsantrasyonu mide bulantısı, kusma ve reaktif hipoglisemiye yol açabilmektedir. Bu durum OGTT'yi zahmetli bir test haline getirmektedir (14-18). Çalışmamızda saf glukoz ile yapılan ve tolere edilmesi zor olan OGTT'nin yerine karbonhidrat içeren gıdalar hastalara yedirilerek saf glukoz ile yapılan OGTT'ne alternatif yeni bir yöntem geliştirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (19).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM ve tip 2 DM görülme sıklığı yaşanılan bölgeye göre değişmektedir. Tip 1 DM en sık İskandinav ülkelerinde görülmektedir (Finlandiya'da yılda 35/10000). Farklı coğrafyalarda tip 1 DM sıklığının farklı olmasının nedeni etnik HLA değişikliğinden kaynaklanmaktadır. Tip 2 DM Pasifik çevresinde en yüksek oranda görülmektedir. Hindistan ve ABD'de orta düzeyde Tip 2 DM görülmektedir. Rusya ve Çin'de tip 2 DM görülme oranı azdır. Tip 2 DM görülme sıklığının farklı olmasının nedeni ise genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (20).

Popülasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle tip 2 DM'li hasta sayısı hızla artmaktadır (21). Tüm dünyada tip 2 DM'li hastaların sayısının giderek artacağı ve en büyük artışın gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Dünya genelinde tüm yaş grupları için diyabet prevelansı 2000 yılında % 2,8 iken bu oranın 2030'da % 4,4 olacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hasta sayısı ise 2000 yılından 2030 yılına kadar 171 milyondan 366 milyona kadar artması beklenmektedir (3).

Amerika Diabet Cemiyeti'nin (ADA) yayınladığı istatistiksel verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) nüfusunun % 5,9'unda kesinleşmiş diyabet, % 6,9'unda bozulmuş açlık glukozu ve % 2,8'inde de henüz tanı konmamış diyabet olmak üzere toplam nüfusun % 15'inde glukoz metabolizması bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Yani A.B.D'de yaklaşık 18 milyon kişide diyabet, 16 milyon kişide insülin direnci vardır ve tanı konmamış ilave kişi sayısı da 5,2 milyon kadardır (22).

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik 1997-98 yıllarında 20 yaş ve üzeri 24788 kişiyi kapsayan TURDEP-I sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevelansı % 7,2'

dir. Bu oranlara göre 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2,6 milyonun üzerinde diyabetli yaşadığı bilinmekteydi. Bu çalışmada diyabet prevelans oranları bayanlarda % 8, erkeklerde % 6,2 olarak bulunuştur. Nüfusun 45-49 yaş grubundan itibaren en az % 10'u diyabetlidir (4). Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 20 yaş ve üzeri 26499 kişi katılımı ile yapılan TURDEP –II çalışmasında ise diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmaya göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az % 10'u diyabetlidir (5)

2.1.2. Diyabetin Sınıflaması

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) DM ile ilgili bir etiyolojik sınıflama oluşturmuştur (23).

I. Tip 1 DM (Beta hücre hasarı olup, mutlak insülin eksikliği vardır.)

A. Otoimmun Tip 1 A (% 90)

B. İdiopatik Tip 1 B (% 10)

II. Tip 2 DM (İnsülin direnci ve göreceli insülin eksikliği veya insülin salgı defekti vardır)

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- Kromozom, NeuroDl (MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet

B. İnsülin etkisinde genetik defekt

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. Enfeksiyonlar

- Konjenital kızamıkçık
- Coxsaki virus
- Sitomegalovirus

F. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- ß-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- Alfa-İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu

H. Diğer genetik bozukluklar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet) (23).

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreas beta hücrelerinin selüler kaynaklı Otoimmun yıkımı sonucunda oluşur. Beta hücrelerinin immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorlarıdır. Bu otoantikorların bir veya genellikle birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında % 85-90 hastada mevcuttur (7).

Hastalık Finlandiya ve diğer İskandinav ülkeleri ve İskoçya'da sık olarak görülürken, Güney Avrupa, Ortadoğu'da daha az, Asya ülkelerinde ise nadirdir. Prevelans aynı coğrafik bölgede yaşayan değişik etnik gruplarda genetik duyarlılığa bağlı olarak farklılık göstermektedir. Tip 1 diyabet gelişmesinde genetik katkı multiple genleri ilgilendirir. Hastalık DQA ve B genleri ile bağlantılı güçlü HLA ilişkisine sahiptir. Beta hücrelerinin otoimmun yıkımı birçok genetik ve tam olarak belirlenemeyen çevresel faktörlere bağlıdır (10, 24, 25).

Yaygın olarak çocuk ve adolesan döneminde görülen immün aracılı bu diyabet türü her yaşta ortaya çıkabilir. Erişkin yaşta görülen tip 1 A diyabet formuna erişkinin latent otoimmun diyabeti (LADA) denilmektedir. Çocuklarda ve gençlerde beta hücre yıkımı hızlı bir şekilde gelişirken, yetişkinlerde ise daha sinsi seyreder. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli hızlı beta hücre hasarı sonucunda oluşan diyabetik ketoasidoz tablosu olabilir. Ayrıca hastalık ılımlı bir açlık hiperglisemisi ile seyredip enfeksiyon veya diğer stres faktörlerinin varlığında ciddi hiperglisemiye veya ketoasidoza dönüşebilir. Birçok çalışmayla başlangıçta tip 2 DM olduğu düşünülen vakaların % 5-30'unda LADA olduğu ortaya konmuştur. Tip 1 diyabet hastalarında ciddi anlamda insülin eksikliği vardır ve yaşamları boyunca tedavi için insülin bağımlıdırlar (6, 10, 25)

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM genetik ve çevresel etkenlere cevap olarak gelişen heterojen bir hastalık gurubudur. İnsülin rezistansı, sekresyon defekti ve rölatif bir insülin eksikliği vardır. Tip 2 DM hastalarda insülin rezistansı insülin sekresyon defektinden önce ortaya

çıkmaktadır (20). İnsülin direnci genetik faktörler, artmış serbest yağ asitleri, hiperglisemi, gebelik, obezite, sedanter yaşam biçimi ve steroid, retinoik asit, östrojen, oral kontraseptifler, nikotinik asit, antipsikotikler gibi çeşitli ilaçlar ile daha da ağırlaşabilmektedir (26)

Tip 2 DM % 90-95'lik oranı ile en yaygın görülen diyabet formudur. Tip 2 diyabetes mellitus dünya genelinde 100 milyon kişiyi yani popülasyonun % 3'ünü etkilemektedir. Amerika'da tip 2 diyabetes mellitus prevelansı popülasyonun % 6-7'sini etkilemesi ile oldukça yüksektir ve gittikçe artmaya devam etmektedir. Amerika'da yetişkin bireylerde diyabet prevelansı 1990-1999 yılları arasında % 4,9'dan % 6,9'a yükselerek on yıl içerisinde %40 artış göstermiştir. National Institutes of Health (NHI) ve Centers for Disease Control (CDC)'ye göre diyabetli hastaların % 30'u henüz tanı almamıştır. Amerika'da 2000 yılında doğan bireyler için yaşamları boyunca diyabet gelişme riski göreceli olarak erkeklerde % 33, bayanlarda ise % 39'dur. Amerika'da 50 yıl içerisinde diyabetli birey sayısının 28 milyona ulaşması beklenmektedir (27, 28).

Tip 2 diyabet genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk ve adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (1, 24)

Tip 2 DM çoğunlukla uzun yıllar herhangi bir belirtiye yol açmaz. Herhangi bir belirtiye yol açmaması veya var olan belirtilerin silik olması nedeniyle hastalarda erken tanı konulması gecikmektedir. Bu nedenle hastalar yıllarca tanı almadan ortalıkta dolaşmaktadır. Tanı konulduğunda bu hastaların çoğunda mikrovasküler ve makrovasküler hasar gelişmiş bulunmaktadır. Tip 2 DM hastaların bir kısmı hiperglisemik semptomların (ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, bulanık görme, ortostatik hipotansiyon, halsizlik, parastezi, şuur bulanıklığı, kilo kaybı, anoreksi ve kusma) olması üzerine doktora başvurarak tanı alırlar ya da DM'nin akut veya kronik komplikasyonlarının gelişmesi ile tanı alırlar. Bazıları ise diyabet tanısını özellikle üriner sistem, deri enfeksiyonları özellikle kadınlardaki genital kandidiazis varlığında yapılan incelemeler sonucunda alırlar. Diyabet immün sistemi baskıladığı için hastaların bazıları da tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlarla başvururlar. Tip 2 DM da pankreastan az da olsa insülin sekresyon devam etmekte ve bu insülin sekresyonu tip 2 DM'li hastalarda ketoasidoz gelişimini engellemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda ketoasidoz

gelişebilmesi için stres oluşturacak başka bir hastalığın (enfeksiyon, MI, serebral enfarktüs, vb.) araya girmesi gerekir (10, 27).

2.1.2.2.1. Tip 2 DM Etiyolojisi

Pandemi denilebilecek kadar yaygın görülmesine rağmen DM etiyolojisi tam bilinmemektedir. Tip 2 DM hastalığı multifaktöryel bir etiyolojiye sahiptir. Genetik ve çevresel faktörler tip 2 DM gelişiminden sorumludur. Tip 2 diyabetteki genetik alt yapı tip 1 diyabette görülenden daha kuvvetlidir. Çalışmalar tip 2 diyabete duyarlılıkta genetiğin % 60-90 oranında sorumlu olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM monozigotik ikizlerde % 70-90 oranında, dizigotik ikizlerde ise % 15-25 oranında birlikte görülür. Yaş bağımlı tip 2 DM görülme oranı ile ilgili çalışmalarda ise monozigotik ikizlerde ilerleyen yaşlarda diyabetin birlikte görülme oranının % 100'e ulaştığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli birçok hastanın pozitif bir aile öyküsü vardır. Birinci derece yakınlarında tip 2 diyabetes mellitusu olan kişilerde hayatları boyunca tip 2 diyabet gelişme riski % 40 oranında artmıştır. Anne ve babanın her ikisinde de tip 2 diyabet varsa risk % 70'e kadar yükselebilir (27, 29). DM etiyolojisine yönelik ' Thrifty genotype' ve 'Thrifty phenotype' hipotezleri hala geçerliliğini korumaktadır. ' Thrifty genotype' hipotezine göre; Yaşam koşullarının zor olduğu bir çevrede yaşayan insanlar yiyecek bolluğunun olduğu dönemlerde enerjinin fazlasını yağ olarak depolarlar. Kıtlık dönemlerinde yağ olarak depoladığı enerjiyi kullanarak hayatta kalma şansını artırır. Gelişmiş veya gelişmekte olan toplumlar bu genetiği barındırdığı için yiyecek bolluğuna maruz kaldıklarından genotipleri enerji depolamak üzerine programlandığından glukoz toleransını bozarak metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır. 'Thrifty phenotype' hipotezine göre, intrauterin malnutrisyon düşük doğum tartısına ve ileri yaşlarda obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır (30)

Çevresel etkenler genetik faktörlerle birlikte tip 2 diyabet gelişimine insülin aktivasyonu ve / veya insülin sekresyonuna etki ederek neden olurlar. Batı yaşam tipi ile birlikte tip 2 diyabet prevelansı gittikçe artmaktadır. Diyabete mellitusa genetik olarak yatkın olan bireylerde obezite, fiziksel inaktivite ve diyetsel faktörler diyabet gelişim riskini attırabilir (31).

Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir çoğunluğunda (yaklaşık % 80-85) obezite mevcuttur. Obez olmayan hastaların bir kısmında da normal vücut yağ dağılımı bozukluğuna bağlı olarak abdominal bölgede yağ birikmiştir (abdominal obezite, santral obezite). Abdominal obezite ise insülin direnci ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet gelişiminde obezite güçlü bağımsız bir risk faktörüdür. Obezite varlığı tip 2 diyabet gelişiminin önceden tahmini için güçlü bir belirteçtir. Obezitenin düzelmesi tip 2 diyabet riskini azaltır ve glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olur. Batılı diyet (yüksek kırmızı et ve ürünlerini içeren, yağ ve karbonhidrattan zengin) ile beslenen kişilerde tip 2 diyabet gelişiminde artma gözlenmektedir (10, 23, 27, 32, 33).

2.1.2.2.2. Tip 2 DM Patogenezi

Açlık plazma glukoz düzeyini belli aralıklarda idamesi pankreas, periferik dokular ve karaciğer arasında kurulan feedback mekanizmasıyla sağlanmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda bu feedback mekanizması bozulduğu için açlık plazma glukozu yükselir. Açlık plazma glukozunu kontrol eden bu organlardaki hasarlar tip 2 DM patogenezini oluşturur.

- Glukozun periferik dokularda yetersiz kullanımı (insülin direnci)
- Bozulmuş bazal ve uyarılmış insülin sekresyonu
- Endojen hepatik glukoz üretimi (34)

2.1.2.2.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusu gibi periferik hedef organlarda ve karaciğer gibi santral hedef organlarda endojen ve ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır (23). İnsülin etkisine direnç olması, insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını azaltır ve karaciğerde glukoz yapımını artırır. Her iki durum diyabetin tipik özelliği olan hiperglisemiye katkıda bulunur (20).

Tip 2 DM gelişimindeki en erken bozukluk periferik glukoz kullanımındaki azalma ile karakterize plazma açlık glukozu ve glukoz toleransının normal olduğu zamanki insülin direncidir. Bu duruma karşı pankreas adacığı normal ise alfa hücresinden glukagon salınımı azalır, beta hücreleri insülin aktivasyonundaki defekti kompanse etmek için sekresyonlarını arttırırlar. Artan açlık insülin düzeyleri ve

glukozla uyarılmış insülin cevabı normal glukoz cevabının sağlanmasında önemlidir. Fakat zamanla açlık kan şekeri ve glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat kan şekeri hafif derecede artacaktır ve gelişen glukoz toksitesi beta hücrelerine zarar verecektir. Beta hücre fonksiyonlarındaki azalmanın etiyolojisinde glukotoksitite ve lipotoksitite gibi kazanılmış defektlerin yanında genetik anormallikler de yer almaktadır (27, 31, 35, 36).

İnsülin direncinin gelişiminde ve progresyonunda obezite de adinopektin, resistin, leptin ve TNF-alfa gibi adipositlerden salınan maddeler de etkili olabilir. Visseral obezitede plazmada çeşitli adepokinler artmıştır ve insülinin karaciğer ve kas dokularındaki etkisi azalmıştır. Artan oranda depolanmış trigliserid özellikle visseral ve derin subkutan yağ depolarında insülinin lipolizi baskılayıcı yeteneğine direnç oluşturan büyük yağ kitlelerine öncülük ederler. Bu da esterleşmemiş serbest yağ asitlerinin ve gliserolün artan salınımı ve dolaşımdaki artan seviyeleri ile iskelet kaslarında ve karaciğerde insülin direncini agreve eder. Resistin obezite ilişkili diyabette artan bir hormondur ve karaciğerdeki insülin direncine aracılık etmektedir. Leptin yağ dokusunun regülasyonuna katkıda bulunur ve yağlanmadaki değişikliklerle pozitif koraledir. Leptin hem insülin duyarlılığını hem de insülin sekresyonunu değiştirdiği raporlanmıştır. TNF-alfa ise adipositlerdeki lipolizi arttırır. Böylece esterleşmemiş serbest yağ asitleri artar ve insülin sinyal yolağı üzerine direkt negatif etki etmiş olur. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) gibi diğer inflamatuar belirteçler insülin direnci ile ilişkili olabilir (27, 31, 35) .

Kan şekerinin sürekli olarak yüksek seyretmesi periferde glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltır (37).

İnsülin direncinin etiyolojisinde genetik faktörler, obezite, sedanter yaşam ve yüksek yağlı beslenme yer almaktadır. İnsülin direnci mitokondrial oksidatif fosforilasyondaki genetik defektin veya yaşlanmayla sonradan kazanılmış mitokondrial fonksiyonların kaybının sonucu olarak ortaya çıkan ektopik yağ birikimi de neden olmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonundaki azalmış mitokondrial kapasiteye bağlı olarak kas hücrelerinde lipid birikimi oluşur (35).

İnsülin duyarlılığının in vivo değerlendirilmesinde birçok metot kullanılır. Bu testlerden uygulanması kolay olduğu için epidemiyolojik araştırmalarda daha sık kullanılanı insülin direncinin homeostazis modeli değerlendirmesi (HOMA-IR)'dir. HOMA modeli duyarlılığına ait bir ölçüm verebilmek için açlık kan şekeri ve insülin kullanılır, şu formül kullanılarak hesaplanır:

HOMA-IR = insülin (mU/L)X glukoz (mmol/L)/22,5 (34)

2.1.2.2.2.2. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin sekresyonunda değişik bozukluklar mevcuttur. Bunlar pulsatif salınımdaki eksiklik, glukoz alımı sonrasındaki erken faz insülin salınımının kaybı, azalmış bazal ve stimüle edilmiş plazma insülin konsantrasyonu, prohormon sekresyonundaki artış ve zamanla insülin salınım kapasitesindeki progresif azalmadır (38) .

Normal beta hücre fonksiyonuna sahip kişilerde insülin direnci insülin sekresyonundaki artış ile kompanse edilmektedir ve plazma glukoz seviyeleri normal hale gelmektedir. Genetik olarak tip 2 diyabete yatkın olan bireylerde kompanzasyon için gerekli olan beta hücre fonksiyonundaki yetersizlik diyabete neden olan plazma glukoz seviyelerinde progresif artışa neden olmaktadır. Kalıcı hiperglisemi ise zamanla ortaya çıkan progresif ciddi glukotoksititeye, lipotoksititeye ve oksidatif strese bağlıdır (38).

Tip 2 DM'lu hastalarındaki serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluk pankreas beta hücrelerinde serbest yağ asitlerinin birikmesine yol açmaktadır. Pankreas adacık hücrelerinde serbest yağ asidi depolanması beta hücreleri üzerinde toksik etki oluşturarak beta hücre kayıplarına ve insülin salınım defektine yol açmaktadır (39)

Hiperglisemi pankreasta insülin salgılayan beta hücreleri üzerinde toksik etki oluşturarak beta hücre kaybına yol açar. Pankreastan insülin ile birlikte salınan 'Islet Amyloid Polypeptde' (IAPP) fibriller oluşturmaya ve çökmeye eğimlidir. IAPP pankreasta çökerek amiloid birikimine ve direkt olarak beta hücrelerinde kayıplara yol açar (30).

Sağlıklı bireylerde dolaşımda % 10-40 proinsülin, % 60- 90 insülin bulunur. Proinsülinin biyolojik aktivitesi % 5 civarındadır. Tip 2 DM'lu hastalarda erken dönemde ilk olarak yemeklerden sonraki erken faz insülin sekresyonu bozulmuştur. Erken faz insülin sekresyon bozukluğu postprandial hiperglisemiye yol açar. Geç dönemde hiperinsülinemi oluşmasının nedeni postprandial hiperglisemidir. Tip 2 DM aşikar hale geldiğinde proinsülin 2-4 kat artar. Proinsülin artması hiperinsülinemiye rağmen hipergliseminin devam etmesine neden olur (37).

2.1.2.2.2.3. Hepatik Glukoz Üretimi

Açlıkta plazma glukozunu belli aralıklarda tutan organ karaciğerdir. Karaciğer açlıkta plazma glukozunu glikojenoliz ve glikoneogenez ile belli bir aralıkta tutmaya çalışır. İnsülin glukozun karaciğerde glikojen şeklinde depolanmasını sağlar ve glikonegenezi baskılar. Tip 2 DM'li hastalarda hiperinsülinemiye rağmen karaciğerde insülin direnci vardır. Glukoneogenezisin artmasına neden olan faktörler hepatik insülin direnci, göreceli insülin yetersizliği, artmış plazma glukagon seviyeleri, glukoneojenik prekürsörleri ve serbest yağ asitleridir. Karaciğerde insülin direnci olması açlıkta hiperglisemiye ve karaciğerde glikojen depolanmasında azalmaya neden olur (3, 7, 24).

2.1.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında saptanmış olan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Bu gruptaki kişilerin küçük bir kısmında diyabet gebelik öncesinde başlamıştır ancak fark edilmediği için tanısı gebelik sırasında konulmuş olabilir (40). Gebelik öncesinde veya gebelik sırasındaki yükselmiş açlık glukozu gebeliğin 4 ile 8. haftası içerisinde konjenital anomalilere ve intrauterin fetal ölüme neden olabilir (41).

Gebeliğin ikinci yarısında insan plasental laktojen (HPL) artar. Plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artan HPL, periferik kas, yağ ve karaciğer hücrelerinin insüline olan duyarlılığını azaltarak insülin direncinin gelişmesine sebep olur. HPL bu şekilde diyabetojenik etki gösterir. Artan HPL düzeylerine ek olarak kan kortizol, prolaktin ve leptin gibi hormonların düzeyi artarak insülin direncine katkıda bulunur (42).

Tüm gebelerde rutin gebelik muayenelerinde GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelere (aşırı obez, önceki gebeliğinde GDM öyküsü, ileri anne yaşı, makrozomik bebek doğum öyküsü, anomalili bebek öyküsü veya açıklanamayan fetal ölüm, glukozüri, ailede diyabet öyküsü, tekrarlayan düşük, preeklampsi hikayesi, tekrarlayan üriner sistem ve vajinal enfeksiyonların mevcudiyeti, polihidramnios varlığı) gebelik tanısı konulur konulmaz OGTT yapılmalı. Riskli gebeliği olmayanlara da gebeliğin 24-28. Haftalarında GDM açısından taranmalıdır (43) .

2.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

2.1.4.1. MODY (Maturity Onset Diyabetes of the Young)

Tip 2 DM'nin çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde görülen formudur. Bazı formları tip-1 DM ile karışır. Çünkü bu hastalar zayıf ve gençtirler (34). Pankreas beta hücre genlerindeki spesifik mutasyonlardan kaynaklanan beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir. Otozomal dominant kalıtım ile bireylere geçer (41, 44).

MODY çeşitleri:

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- Kromozom, NeuroDl (MODY6)

MODY'lerin gerçek prevelansı bilinmemektedir. Tip 2 DM'li hastaların % 2-5' nin MODY olduğu tahmin edilmektedir (34). Bu hasta grubunda pankreasın insülin sekresyonu için ortamda daha fazla glukoz bulunması gerekir (20)**.** Bu hastaların çoğu ketoza dirençlidir hatta insülin ihtiyacı olanlar da bile metabolik ketoasidoz sık gelişmez (34).

2.1.5. Tanı

Diyabetes mellitus tanısı için ilk etapta açlık plazma glukozuna (APG) bakılır. APG 12 saatlik açlıktan sonra sabah bakılan plazma glukozudur. Kapiller bakılan

glukoz pek tercih edilmemektedir. Açlık ve tokluk kapiller glukoz değeri plazma glukozuna göre 5-20 mg kadar yüksek olmaktadır (7).

2009'da Uluslararası Expert Komitesi'nde diyabetin tanı kriterine hemoglobin A1c değerinin % 6,5 ve üzerinde olması da dahil edildi ve 2010 yılında ADA tarafından desteklendi (23, 45).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) son olarak 2012 yılında DM için önerdiği tanı kriterleri şu şekildedir (46) :

1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması[1]
2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması[2]
3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonun ≥ 200 mg/dl olması.
4. HbA1c ≥ % 6,5 (Test NGSP sertifikalı bir laboratuvarda DCTT standardize bir metotla yapılmış olmalı) [3]

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır. Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (46).

Diyabet tanısı hasta hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı, görmede bozukluk gibi) ile geldiğinde ve rastgele bakılan kan glukoz düzeyi 200 mg/dl veya üzerinde olduğunda kolayca konulur (24). Akut stres durumlarında (sepsis, enfeksiyon, MI, travma) gelişen hiperglisemi DM olarak kabul edilmez. Stres durumu ortadan kalktıktan sonra DM açısından doğrulama testleri yapılmalıdır (44).

[1] Net hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

[2] Dünya Sağlık Örgütünün tanımına uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden şeker yüklemesi ile yapılmalıdır.

[3] NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

2.1.5.1. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

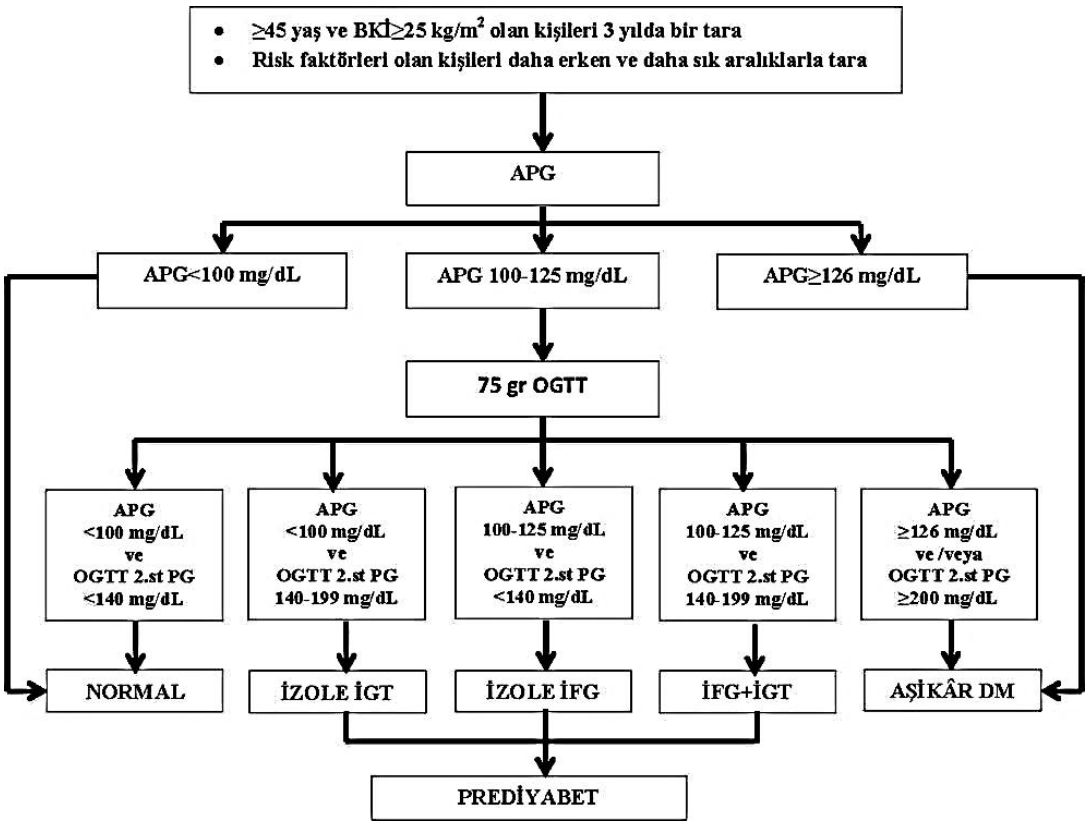
American Diabetes Association Expert Commitee 1997 yılında tip 2 DM için 12 saatlik açlıktan sonra bakılan venöz plazma glukozu ve OGTT sonrası bakılan 2. saat venöz plazma glukoz kriterlerini belirledi (47). Standart OGTT'de 75 gr anhidroz glukoz 250-300 ml suda çözülür ve hastanın bunu 5 dakika içinde içmesi gerekir (çocuklarda glukoz yüklemesi vücut ağırlığına göre 1,75 gr/kg'dan hesaplanır. Maksimum 75 gr'dır). Açlık kan şekeri, glukozlu suyun içilmesinden önce alınır. Glukozlu suyun içilmesinden 2 saat sonra kan şekeri bakılır (48). Cushing sendromu, Hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinin aktif dönemlerinde ve OGTT'yi etkileyecek bir hastalık (stres, travma, MI gibi) durumunda test yapılmamalıdır. Oral kontraseptifler, diüretikler, tiroksin, difenilhidantoin, nikotinik asit, kortikosteroid ve beta blokerler gibi ilaç kullananlarda ilaç kesildikten bir hafta sonra OGTT yapılmalıdır (7).

Diyabet açısından riskli kişiler (OGTT endikasyonu):

1. 45 yaşından itibaren herkese OGTT yapılmalı, normal ise test 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.
2. VKI ≥25 kg/m2 olan kişilerin aşağıdaki risk gruplarından mensup olması halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir:

   - Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan bireyler
   - Diyabet prevelansı yüksek etnik gruplara mensup olanlar
   - İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
   - Hipertansif bireyler (kan basıncı ≥ 140/90 mmHg veya hipertansiyon tedavisi altında olanlar)
   - Dislipidemikler (HDL- kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
   - A1C ≥ %5.7, daha önce bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) saptanan bireyler
   - Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlar
   - İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans, ciddi obezite) bulunan kişiler

- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler (46).

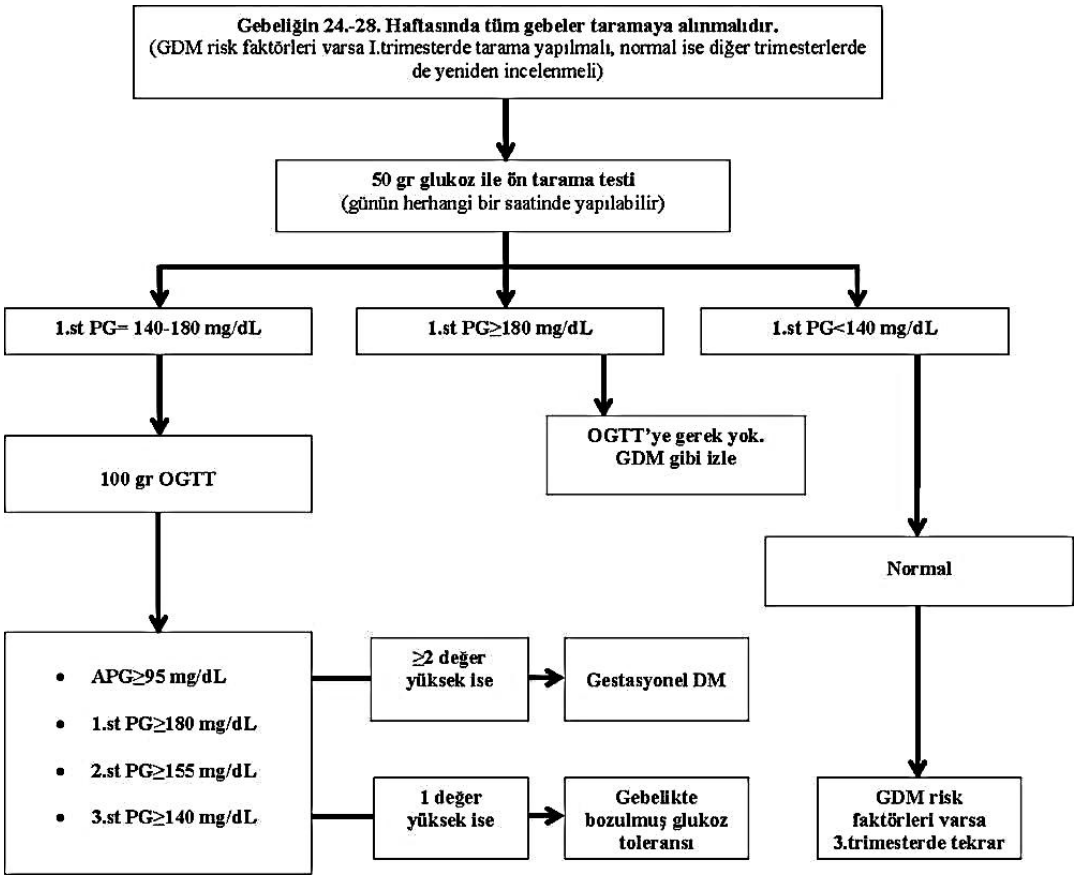


Şekil 2.1. Erişkinlerde Tip 2 DM Taraması ve Tanılama (1).

OGTT yapılması tip 2 DM tanısı için açlık plazma glukozuna göre daha sensitiv ve spesifiktir. OGTT için 3 gün önceden hazırlık yapılamaya başlanması, testin tekrarlanmasının zor, maliyetinin yüksek olması ve hastalar tarafından zor tolere edilmesi nedeniyle rutin kullanımını sınırlamaktadır. Klinik pratikte uygulanması daha kolay ve ucuz olan açlık kan şekeri tanıda daha sık kullanılmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde hastalığın, başlangıcında aşikar olmasından dolayı çoğunlukla OGTT yapılmasına gerek duyulmaz (1, 15).

GDM için The American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'in önerisiyle hastalara önce 50 gr glukoz yükleme testi yapılıp, serum veya

plazma glukoz konsantrasyonlarının eşik değerlerini aşması durumunda tanı için 100 gr glukoz ile OGTT yapılmasıdır (49). 50 gr glukoz testi öncesinde hazırlık diyeti gerekmeden günün herhangi bir saatinde, açlık süresi ve durumuna bağlı olmadan uygulanabilir ve bu testte 1. saat plazma glukoz eşik değeri 140mg/dL (7.8mmol/L) ve üzerinde olan olgulara 100 gr glukoz kullanılarak OGTT yapılır (40).



Şekil 2.2. GDM Taraması ve Tanı Testleri (1).

2011 yılında ADA GDM'un tanısında 75 gr glukoz ile OGTT yapılmasını önermektedir. Testte bakılan 3 kan şekerinden tek değer pozitifliği tanı koydurmaktadır (46).

Açlık ≥ 92 mg/dl

1-h ≥ 180 mg/dl

2-h ≥ 153 mg/dl

2.1.5.2. Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)

1997 ve 1999 yıllarında WHO ve ADA IFG'yi karbonhidrat metabolizma bozukluklarının gelişim süreçlerinden biri olarak kabul etmiştir (11). IFG ve IGT önceleri sınırda diyabet ya da latent diyabet olarak adlandırılmış. Günümüzde ise IFG ve IGT prediyabet olarak kabul edilmektedir. IFG ve IGF kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM gelişimi için yüksek risk faktörüdür (1). IGT'li ve IFG'lilerin doğal seyrinde %25 oranında diyabet gelişebilmekte, %50'si aynı anormal glukoz durumunda kalmakta, %25'i ise 3-5 yıllık gözlemsel periyodun ardından normal glukoz toleransına dönmektedir (50).

DECODE ve DECODA çalışmaları IFG'nin orta yaş grubunda plato çizdiğini göstermektedir. Avrupalı kadınlarda 70 yaşından sonra IFG'nin arttığı görülmüş. IGT yaşla beraber artma eğilimi göstermektedir. Erkeklerde 70 yaşına kadar IFG kadınlara göre daha fazla görülmektedir. IGT tüm yaş gruplarında kadınlarda daha yaygın görülmektedir (51, 52).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise IFG prevelansı % 6,7 olarak bulunmuştur. IFG kadınlarda erkelere göre daha fazla saptanmıştır. IFG yaş artıkça daha fazla ortaya çıkmaktadır. IFG kırsal kesimlere göre metropollerde yaşayanlarda daha fazla görülmektedir (4).

IFG'nin daha çok beta hücresi disfonksiyonuyla, IGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri mevcuttur (53). Açlık glukoz hemostazı esas olarak karaciğer ve beta hücreleri arasındaki geri dönüşüm mekanizmaları ile ilişkili olup, periferal dokulardaki insülin direnciyle daha az ilişkilidir. Bunun aksine postprandial glukoz konsantrasyonu daha çok insülin duyarlı dokulardan glukoz geri alımıyla ilişkilidir. Bu yüzden postprandial glukozu insülin direnci daha çok etkilemektedir (54). IFG ve IGT de insülin direnci vardır. İzole IFG ve IGT'de insülin direnci mevcuttur ama insülin direnç şekilleri farklıdır. Sadece IFG'ye sahip bireylerde karaciğerde insülin direnci varken kaslar normal insülin duyarlılığı gösterirler. Sadece IGT'ye sahip kişiler hafif oranda azalmış

karaciğer insülin duyarlılığına ve kaslarda insülin direncine sahiptirler. IFG ve IGT'ye sahip olanlarda ise karaciğer ve kaslarda insülin direnci vardır (55, 56). IFG ve IGT'li bireyler de insülin sekresyonu da farklı patern göstermektedir. Açlık durumunda izole IFG'ye ve izole IGT'ye sahip bireyler normal glukoz toleransına sahip olanlara göre daha yüksek plazma insülin konsantrasyonuna sahiptirler (57). İzole IFG'ye sahip kişilerde intravenöz glukoza karşı azalmış erken faz insülin sekresyon cevabı varken, oral glukoza karşı da aynı yanıt vardır. İzole IFG'de OGTT sırasındaki glukoz yüklenmesine karşı erken faz insülin salınımında defekt varken, geç faz plazma insülin yanıtı normaldir (50, 57).

IFG ve IGT yaşam tarzı değişikliği, düzenli beslenme, egzersiz, kilo verilmesi (ağırlıklarının % 5-10 kaybı) gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile tip 2 DM ve KVH gelişimi önlenebilir (23, 50, 57).

2.1.5.3. Hemoglobin A1c

Pek çok protein gibi hemoglobin de non-enzimatik glikozillenmeye uğrar. Glikolize hemoglobin oluşumu iki aşmalıdır; birinci aşamada hemoglobin ile glukoz birleşerek karasız bir yapı oluştururlar. İkinci aşamada kan şekerinde düşme olursa glukoz hemoglobinden ayrılır, kan şekeri yüksek seyretmeye devam ederse daha kararlı bir bileşik olan ketoamin yapısında HbA1c oluşur (58). Eritrositler glukoza serbest geçirgen olduğundan HbA1c oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımda bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve glukoza maruz kalma süresine bağlıdır. Glikolize hemoglobinin ömrü eritrositlerin yaşam süresi kadardır (7).

2008 yılında ADA, Europian Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF) ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Fedarasyonu (IFCC) temsilcilerinden oluşan Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile bakılan HbA1c'nin % 6,5'in üstünde olmasını diyabet için tanı kriteri olarak kabul etti (1)**.** Hemoglobinopatiler ve hızlı eritrosit turnoveri olan durumlarda HbA1c tanı kriteri olarak kullanılmaz. Bu hasta grubunda eski yöntemler (OGTT) ile DM tanısı konulmalıdır (48).

HbA1c değerine göre 3 aylık ortalama plazma glukoz değerleri saptanabilir.

ORTALAMA GLUKOZ = (28,7 X HbA1C) – 46,7

Bu formüle göre HbA1c değerine göre ortalama plazma glukoz düzeyi tablo 2.1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.1. Glisemi ve HbA1C İlişkisi.

A1C (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG(*) ortalama glukoz (mg/dl)
5	100	97
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

Diyabetik hastalarda HbA1C değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığını, lökosit adezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerini yükseltir. Ayrıca HbA1c düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görülür (59).

2.1.5.4. Fruktozamin

Fruktozamin hemoglobin dışındaki serum proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır ve albumin bu proteinler içerisinde en fazla glikolizasyona uğrayan proteindir. Serum fruktozamini 1-3 haftalık glisemik seviyeler hakkında bilgi verir. Fruktozaminin normal sınırı 1,5-2,7 mmol/L'dir. Fruktozamin sıkı kan şekeri takibi yapılan gebelerde kullanılmaktadır. Ancak fruktozamin HbA1c kadar yaygın ve standart hale gelmemiştir (7, 20).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

DM kronik ve progresif bir hastalık olup seyri sırasında çeşitli akut ve kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir. DM bağlı komplikasyonlar mordibite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

1- Akut komplikasyonlar (metabolik)

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperglisemik hiperosmolar sendrom (HHS)
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2- Kronik komplikasyonlar

A- Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B- Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner kalp hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik damar hastalığı

C- Damar dışı komplikasyonlar

- Katarakt oluşumu
- Bağ dokusu değişiklikleri
- Deri değişiklikleri
- Diyabetik gastroparezi
- Seksüel fonksiyon bozukluğu
- Psikiyatrik problemler (3, 60).

2.1.6.1. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA mutlak veya göreceli insülin eksikliğine bağlı hiperglisemi, dehidratasyon ve asidozun olduğu kabonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize olan ve acil tedavisi yapılmadığı zaman kişinin hayatına mal olabilecek metabolik bir durumdur. DKA daha çok tip 1 DM'li hastalarda ortaya çıkarsa da insülin kullanım hataları, infeksiyonlar (üriner infeksiyonlar, pnömoni, akut apandisit, kolesistit, Pankreatit vb.), MI, Serebrovasküler olay, komplike gebelik, travma, fiziksel veya psişik stresler, cerrahi girişim ve ilaç kullanımı (diüretikler, kortikosteroidler, antipsikotik ilaç kullanımı vb.) tip 2 DM'lu hastalarda DKA neden olmaktadır (60, 61).

DKA'un gelişiminde insülin eksikliği, kontrinsüliner hormon düzeylerinde artış ve dehidratasyon sorumludur. Mutlak insülin yetersizliği sonrasında hepatik glukoz üretiminde artış ve glukozun periferik dokularda kullanımında azalma ortaya çıkar. Ayrıca insülin eksikliğine bağlı olarak lipoliz baskılanamaz ve yağ dokusunda depo halindeki trigliseridlerden uzun zincirli yağ asitlerinin artmış mobilizasyonu sonucu karaciğere gelen fazla miktardaki yağ asitleri keton cisimciklerine okside olur. Ketonemi, ketonüri ve metabolik asidoz görülür. Kontrinsüliner sistemin dokuların glukoz alımını ve kullanımını azaltır, lipolizi artırır ve insülin salınımını azaltır. Normal şartlarda idrar ile glukoz atılmaz. Plazma glukoz düzeyi 180-200 mg/dl üzerine çıktığında böbreklerden glukoz kaçağı olur ve buda beraberinde osmotik diürez oluşturarak dehidratasyona neden olur (3, 24, 41, 60).

Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, nefes darlığı, şuur bulanıklığı, koma gibi belirtilere rastlanılabilir. Hastalık bulguları ise dehidratasyona bağlı deri turgor tonusunun azalması, taşikardi, hipotansiyon, kussmaul solunumu ve hemorajik gastrite bağlı kusmadır (1).

DKA tanısı laboratuvar ile konulur. DKA diyebilmek için aşagıdaki laboratuvar parametrelerini görmek gerekir.

- Hiperglisemi (glukoz > 250-300 mg/dl)
- Düşük bikarbonat düzeyleri (<15 mEq/L)
- Ketonemi veya ketonüri
- Metabolik asidoz (Ph < 7,30) (1, 60, 62)

Tedavide amaç; presipite eden faktörlerin tedavisi, rehidratasyon sağlanması (sıvı tedavisi), hiperglisemiyi azaltmak (insülin tedavisi), asit-baz ve elektrolit bozukluklarının tedavisi (potasyum, fosfor, magnezyum ve nadiren alkali tedavisi)'dir (63).

2.1.6.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Sendrom (HHS)

Yaşlı tip 2 DM hastalarında görülen metabolik bir durumdur. Yaşlı hastaların aşırı karbonhidrat tüketmesi, düşkünlük, susama hissinde kayıp, demans ve başka tıbbi durumlar nedeniyle suya ulaşmadaki güçlük HHS'a yol açar. HHS'nin görülme sıklığı < 1/1000'dir. Mortalitesi % 10-20 kadardır (60).

HHS daha öncesinde var olan insülin eksikliği veya insülin rezistansı olan hastalarda akut hastalık veya stres oluşturacak bir durumun araya girmesi sonucu oluşur. İnsülin yetersizliğinden dolayı karaciğer glukoz üretimi artar, periferik glukoz kullanımı bozulur. Hiperglisemi sonrasında osmotik diürez oluşur ve intravasküler volüm açığı daha da derinleşir. İnsülin yetersizliğinin rölatif olmasına bağlı olarak lipoliz baskılanır ketonemi oluşmaz (3, 41) . HHS tanı kriterleri:

- Plazma glukozu > 600 mg/dl (>340 mmol/L)
- Plazma osmolaritesi 320-350 mOsm/kg'ın üzerinde
- Aşırı dehidratasyon
- Bikarbonat konsantrasyonu > 15 mEq/L
- Şuur durumunda değişiklikler (60).

HHS tedavisinin temeli stres oluşturan durumun ortadan kaldırılması, yoğun sıvı ve insülin tedavisidir. Sıvı kaybı DKA göre daha fazla olup ortalama 10 litre kadar sıvı açığı bulunmaktadır (3).

2.1.6.1.3. Laktik Asidoz

Dokuların hipoperfüzyonu veya hipoksisi durumunda glukozun anaerobik metabolizması sonucu laktat oluşur. Laktat yapımı kullanımından fazla ise artmış anyon gaplı metabolik asidoz oluşturur (60) .

Kardiyo vasküler yetmezlik, sepsis, şok, hipoksemi, anemi, travma, tiamin eksikliği, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi doku oksijenlenmesinin bozulduğu durumlar ve metformin kullanan diyabetik hastalarda görülebilir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/L, Ph < 7.30'dur. Tedavide ağır laktik asidoz durumunda intravenöz bikarbonat verilebilir. Metformine bağlı laktik asidozda ve su, sodyum yüklenmesinde hemodiyalize başvurulabilir (1, 27).

2.1.6.1.4. Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. DM'li hastalarda, insülin dozunun fazla yapılması, yetersiz gıda alımı, aşırı egzersiz, bozuk glukagon epinefrin cevabı, yüksek doz sülfonilüre kullanımı, beta-bloker kullanımı ve nefropatiye bağlı olarak hipoglisemi gelişebilir (63). Hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' olarak tanımlanan; plazma glukoz düzeyinin <50 mg/dl olması, kan şekerinin düşük olması ile uyumlu semptomlar (adrenerjik ve nöroglikopenik belirti ve bulgular) ve bu semptomların uygun tedavi ile geçmesi ile konulur (1). Kan şekeri regülasyonu iyi olmayan hastalarda kan şekeri 70 mg/dl'nin altına düştüğünde adrenerjik (titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma) ve nöroglikopenik (sersemlik hissi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik ve konfüzyon) semptomları oluşturmaktadır (64).

DM'li kişilerin sülfonilüre ve insülin tedavilerinin yan etkisi olarak hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi için risk faktörleri sıkı glisemik kontrol, yoğun insülin tedavisi, ileri yaş, uyku ve aşırı alkol tüketimi ve otonom nöropati gibi hipoglisemi yanıtının bozulduğu durumlardır (44).

Klinik olarak hipoglisemi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılır. Hafif ve orta derecede hipoglisemisi olan hastalar oral 15-20 gr glukoz (tercihen kesme şeker) verilerek tedavi edilir. Ağır hipoglisemisi olup şuuru kapalı olan hastalara ise subkutan

(s.c.) veya intramüsküler (i.m.) 1 mg glukagon injeksiyonu ya da intravenöz (i.v.) yoldan glukoz verilmelidir. Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra neden kaynaklandığı gözden geçirilip tekrarlanmaması için gereken önlemler alınmalıdır (1, 24, 25).

2.1.6.2. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

2.1.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin tün dünyada en sık nedenidir. Amerika'da son dönem böbrek yetmezliğinin % 40'ından diyabetik nefropati sorumludur (65). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre diyaliz hastalarının % 24'ünden diyabet sorumludur. Tip 2 diyabetli hastaların artan prevelansı ve önceki yıllara göre yaşam sürelerinin daha uzun olması bu duruma katkıda bulunmaktadır (65, 66).

Diyabetik nefropati tanısı 3 ile 6 ay arası bakılan en az 2 ölçümde albüminürinin 300 mg/gün üzerinde devam etmesi ile konulur (67). Diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olarak hiperglisemi, hipertansiyon, sigara içme, insülin direnci, erkek olma, siyah ırktan olma, yüksek proteinli diyet ile beslenme, hiperlipidemi, genetik yatkınlık sorumludur (65, 66, 68, 69) .

Diyabetik nefropatinin gelişiminden oksidatif stres, ileri glikolizasyon son ürünleri, sitokinler ve büyüme faktörleri, hipoksi, inflamasyon ve renin anjiotensin sistemi sorumlu tutulmaktadır (70).

Diyabetik nefropatinin gelişimi 5 evrede incelenmektedir (65)

- Evre-1 (Hipertrofi ve hiperfonksiyon)
- Evre-2 (Sessiz evre)
- Evre-3 (Mikroalbüminüri evresi) (30-300 mg/gün arası albüminüri)
- Evre-4 (Aşikar diyabetik nefropati, makroalbüminüri)(Albüminüri> 300 mg/gün)

- Evre-5 (Son dönem böbrek yetmezliği)

Diyabetik nefropati evre 1,2 ve 3 te yakalandığında uygun medikal tedavi ile geri dönüşümü mümkündür. Evre 4 ve 5'te ise geri dönüşüm imkansızdır (67).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde iyi bir glisemik kontrol, tansiyon regülasyonu, dislipidemi tedavisi, diyetteki protein yükünün azaltılması, sigaranın bırakılması, son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisi yer almaktadır (65, 66, 70).

2.1.6.2.1.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur, ayrıca verimli yaşta olanlar arasında en önemli körlük nedenlerindendir. Diyabetik Retinopati 'nin varlığı ve ağırlığı tanı anındaki yaş ve DM süresiyle ilgilidir. Tip 1 DM hastalarında yirmi yılda % 100, tip 2 DM'lu hastalarda ise % 60-80 oranında görülür. Tip 2 DM'li hastalar tanı aldıklarında % 25'in de retinopati vardır (60).

Klinik değerlendirme: Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

- Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksudalar
- Pre-proliferatif retinopati: Eksudalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler
- Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone olan kapillerin yerini yeni frajil damarlar alır. Yeni damarların oluşum sürecinde kanama ve retina dekolmanı olabilir.
- Makula ödemi: Proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom en önemli görme kaybı sebepleridir (1, 71).

Diyabetik retinopati taraması tip I DM'da tanıdan 5 yıl sonrasından başlayarak yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anında ve klinik duruma göre belli sıklıkla yapılmalıdır. En önemli tedavi yöntemi oluşmasını önlemektir. Tedavinin temelini hiperglisemi ve hipertansiyonun kontrol altına alınması oluşturur. Diyabetik retinopati iyi glisemik kontrolü takiben 6-12 ay içinde kötüleşebilir (hiperglisemik hafıza).

Diyabetik Retinopatinin diğer tedavileri; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi, anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü yer almaktadır (60, 71)

2.1.6.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati periferik sensoriyal, motor ve otonom sinir sistemini tutan en sorunlu komplikasyonudur. Mordibite ve mortalite oranı fazla olan bir komplikasyondur (72). Non travmatik ampütasyonların % 50-75'i diyabetik nöropatiye bağlı gelişen diyabetik ayaktan kaynaklanmaktadır. Nöropatinin prevalansı kötü glisemik kontrol ve bu sürenin uzunluğu ile orantılı olarak artar (60).

Kalın liflerin (A lifleri) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşurken, ince liflerin (C ve A- gamma) etkilenmesi sonucunda disestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir

Mononöropati genelde yaşlılarda akut olarak ortaya çıkar. Tek bir periferal ya da kranial sinirin motor ve duyu lifleri etkilenebilir. Genellikle 3. ve 6. kranial sinirler, femoral ve siyatik sinirler etkilenir. Sinire bası nedeniyle olan felçler median sinirde daha sık görülmektedir ve karpal tünel sendromuyla sonuçlanır (73).

Otonom nöropati tüm organları etkileyebilir ve sinsi olarak başlar. Sıklıkla diyabetin ilerleyen yıllarında distal periferik polinöropati ile birlikte görülmektedir. Gastroparezi, diyabetik diyare, kolon atonisi, erektil disfonksiyon (impotans), mesane disfonksiyonu, ortostatik hipotansiyon, kardiyak denervasyon, hipogliseminin farkına varamama, ekstremitelerde terleme azlığı sık görülen otonom nöropatilerdir (1, 3, 73).

Diyabetik nöropatinin tedavisi semptomatiktir. Diyabetik nöropatide iyi glisemik kontrol ile sinir ileti hızı iyileşebilir fakat semptomlar düzelmeyebilir. Ağrılı nöropatilerde tedaviye nonspesifik analjeziklerle başlanılmalı cevap alınamazsa spesifik ağrı tedavisine geçilmelidir. Spesifik tedavide aldoz reduktaz inhibitörleri, alfa lipoik asit, myo-inozitol, gamma linoleik asit, actovegin ve insan intravenöz immünglobulini kullanılır (1, 3, 74).

2.1.6.2.1.4. Diyabetik Ayak

DM'un geç komplikasyonu olan diyabetik ayak önlenmesi mümkün olan bir komplikasyondur. Diyabetik ayak hastaneye yatış, morbidite, mortalite artışının yanında ciddi ekonomik yüke ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Diyabetik bir kişide hastalığı boyunca diyabetik ayak ülseri gelişme riski %15 kadardır. Non-travmatik ayak ampütasyonlarının %50'si diyabete bağlıdır (60, 75, 76).

Diyabetik ayak: diyabetik nöropati ve vasküler yetmezlik sonucu oluşur. Diyabetik nöropatiden kaynaklı ayaktaki basıncın anormal dağılımı sonucu kallus oluşur. Kallusun orta kalınlığı koruyucu iken kalın kallus yabancı cisim gibi davranarak ayakta ülserler oluşturur. Yapısal ayak bozuklukları, travma ve uygunsuz ayakkabı kullanımı da diyabetik ayak oluşmasına neden olmaktadır (60, 76).

Diyabetik ayak ülserlerine yönelik birçok sınıflama yapılmıştır. Bu konuda daha geniş kabul gören Wagner –Megitt ve University of Texas sınıflamasıdır (1).

Wagner sınıflamasına göre diyabetik ayak;

- Grade-0: Yüksek riskli grup, ayakta ülser yok.
- Grade-1: Yüzeyel ülser varlığı
- Grade-2: Tendon kemik ve mafsala kadar penetre ülser
- Grade-3: Derin abse ve osteomiyelit
- Grade-4: Lokalize gangren
- Grade-5:Büyük ampütasyon gerektiren geniş gangren (76).

Diyabetik ayağın temel tedavisi oluşumunu engellemektir. Bunun temelini de diyabetik ayak eğitimi oluşturur. Hastalar günlük ayak bakımı, ayakkabı seçimi, çorap seçimi, tırnak kesimi konularında eğitilmelidir (60). Diyabetik ayak ülser tedavisinin temelini yara bakımı, antibiyotik tedavisi, ayağı basınçtan koruma, sıkı kan şekeri kontrol oluşturmaktadır. Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmeli, uygun yara bakımı ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (76).

2.1.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.2.1. Koroner Arter Hastalığı

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (77).

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır. Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Ketoasidoz da myokard metabolizmasını bozarak MI görülme sıklığını artırır (60). Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (78). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir (24).

2.1.6.2.2.2. Serebrovasküler Hastalık

Diyabetik hastalarda inme riski 2-4 kat artmıştır ve daha çok sekel bırakır. Diyabetli hastalardaki hipertansiyon ve dislipidemi inme için yüksek risk yaratmaktadır. Ayrıca bu faktörler olmadan dahi diyabet geçici iskemik atak ve inme açısından bağımsız bir risk faktörüdür (79).

Diyabetin serebrovasküler sistemin üzerindeki diğer bir olumsuz etkisi de, beyinde lakün sıklığı ve sayısını arttırmasıdır. Lakünler, genellikle kaviteleşen, küçük infarkt alanlarıdır (79).

2.1.6.2.2.3. Periferik Damar Hastalığı

Diyabet varlığı periferik arter hastalığı oluşumunu 4 kat arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı oluşumunu arttıran bağımsız faktörler yaş, artmış sistolik kan basıncı, hemoglobin A1c yüksekliği, düşük seviyede yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) varlığı, sigara kullanımı ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklardır (79). Diyabetlilerin tanı anında %8'inde, 10 yıl sonra % 15'inde, 20 yıl sonra %45'inde periferik arter hastalığı gelişebilmektedir. Hastalığın en önemli belirtisi yürümekle artan dinlenmekle geçen alt ekstremite ağrısı veya rahatsızlığı ile karakterize kladikasyodur. Ayaktaki iskemik ağrılar istirahat sırasında veya ayağı sarkıtmakla kaybolur, nöropatik ağrılar ise dinlenmekle geçmez (60). Periferik arter hastalığı varlığı sistemik aterosklerozun mevcudiyetini göstermektedir. Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler riski azaltacak tedavilerin yapılması gerekmektedir. Konservatif tedavilerin yanında gereken durumlarda medikal ve cerrahi tedaviler de uygulanmaktadır (79).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Vaka Seçimi

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvurup oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu bulunan ve OGTT sonucu diyabetes mellitus (DM) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tanısı konulan 73 hasta dahil edildi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alındı.

Çalışmaya OGTT endikasyonu olan kişiler dahil edildi. OGTT öncesinde hastalarda sonucu etkileyebilecek ilaçlar, uzun süreli inaktivite, enfeksiyon gibi faktörler sorgulandı, varsa test sonraki bir döneme ertelendi.

OGTT'ye alternatif yeni bir test bulmayı amaçlayan çalışmamızda kriter olarak OGGT yapılıp DM ve IGT tanısı konulan hastalar OGTT'ye hazırlandığı gibi karbonhidrat içeren yeni teste de hazırlandı.

OGTT'den önce hastalara en az 3 gün yeterli (≥150 g karbonhidratlı) diyet uygulaması, testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketmesi ve bu süre içerisinde normal fiziksel aktivite yapması önerildi. Test 12 saatlik açlık sonrası sabah uygulandı. Testin başladığı 0.dakikada hastalardan açlık kan glukozunu ölçmek amaçlı 5 ml venöz kan örneği alındı. Sonrasında hastalara 75 gr anhidroz glukoz içeren 300 cc'lik glukoz solüsyonu içirildi. Ardından hastalar istirahat edebilecekleri sessiz bir odaya alındı. Hastaların test sırasında sadece su içebilecekleri ve efor sarf ettirecek faaliyetlerden kaçınmaları gerektiği vurgulandı. Testin başlangıcından 2 saat sonra hastalardan tekrardan 5ml venöz kan örneği alınarak teste son verildi. OGTT sonucu DM veya IGT tanısı konulun hastalar tekrardan 3 günlük hazırlık programına alındı. Hastalara en az 3 gün yeterli (≥150 g karbonhidratlı) diyet uygulaması, testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketmesi ve bu süre içerisinde normal fiziksel aktivite yapması önerildi. Test 12 saatlik açlık sonrası sabah uygulandı. Hastalar 3 farklı gruba ayırıldı. Birinci gruba 75 gr karbonhidrat içeren kek (51 gr karbonhidrat, 16 gr yağ ve 5 gr protein içermekte) ve meyve suyundan (24 gr

karbonhidrat) oluşan bir öğün verildi. Gıdalar 5 dakikada tüketildi. Gıdaların bittiği an 0. saat kabul edildi. 2 saat sonra 5 ml kan alınarak laboratuvara gönderildi. İkinci gruba 85 gr karbonhidrat içeren kek (63 gr karbonhidrat, 20 gr yağ ve 6.1 gr protein içermekte) ve meyve suyundan (22 gr karbonhidrat) oluşan bir öğün verildi. Gıdaların bittiği an 0. saat kabul edildi. 2 saat sonra 5 ml kan alınarak laboratuvara gönderildi. Üçüncü gruba 95 gr karbonhidrat içeren kek (71 gr karbonhidrat, 21 gr yağ ve 6.5 gr protein içermekte) ve meyve suyundan (24 gr karbonhidrat) oluşan bir öğün verildi. Gıdaların bittiği an 0. saat kabul edildi. 2 saat sonra 5 ml kan alınarak laboratuvara gönderildi.

Çalışmamızda kanda analizini yaptığımız glukoz testi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Beckman Coulter AU5800 markalı oto analizinde ölçüldü. Spektirofotometrik ölçüm prensibi ile çalışıldı. Ölçümün prensibi glukozun hekzokinazla glukoz 6-fosfata dönüştürülmesi ve oluşan glukoz 6-fosfatın NADP varlığında glukoz-6 fosfata indirgenirken oluşan NADPH'ın 340 nm'deki absorbansının tespit edilmesine dayanmaktadır.

3.1.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Hipotezlerin test edilmesinde Marginal Homogenity Test'i kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada OGTT yapılan ve OGTT sonucu DM ve IGT gelen 73 hastaya ait veriler değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar 3 grup olacak şekilde tasarlandı. Polikliniğine başvuran ilk 24 hasta birinci gruba dahil edildi. Birinci gruba 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar verildi. Birinci gruptaki hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi. Birinci gruba dahil edilen hastaların OGTT sonuçlarının dağılımı Tablo 4.2 de gösterildi

Tablo 4.1. 75 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların Dağılımı.

Cinsiyet	Kişi Sayısı	%
Erkek	9	37,5
Kadın	15	62,5
Total	24	100

75 gr karbonhidrat içeren gıdalarla test yapılan hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının 54,7±9,6 yıl olduğu tespit edildi. Kadın hastaların ortalama yaşı 55,4±11,6 yıl ve erkek hastaların ortalama yaşı 53,4±5,1 yıl olarak bulundu. Hastaların yaş dağılımı 29-79 yaş arasındaydı.

Tablo 4.2. 75 gr karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların OGTT Sonuçları.

		Kişi Sayısı	%
OGTT	DM	15	62,5
	IGT	9	37,5
Total		24	100

Polikliniğe başvuran ikinci 24 kişilik hasta grubu 2. gruba dahil edildi. İkinci gruptaki hastalara 85 karbonhidrat içeren gıdalar verildi. İkinci gruptaki hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.3' de gösterildi. İkinci gruba dahil edilen hastaların OGTT sonuçlarının dağılımı Tablo 4.4 de gösterildi.

Tablo 4.3. 85 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların Dağılımı.

Cinsiyet	Kişi Sayısı	%
Erkek	3	12,5
Kadın	21	87,5
Total	24	100

85 gr karbonhidrat içeren gıdalarla test yapılan hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının 56,3±8,2 olduğu tespit edildi. Kadın hastaların ortalama yaşı 56,8±8,5 yıl ve erkek hastaların ortalama yaşı 52,3±3,9 yıl olarak bulundu. Hastaların yaş dağılımı 38-74 yaş arasındaydı.

Tablo 4.4. 85 gr karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların OGTT Sonuçları.

		Kişi Sayısı	%
OGTT	DM	6	25
	IGT	18	75
Total		24	100

Polikliniğe son başvuran 24 kişilik hastalar grup 3. gruba dahil edildi. Üçüncü gruptaki hastalara 95 karbonhidrat içeren gıdalar verildi. Üçüncü gruptaki hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.5' de gösterildi. Üçüncü gruba dahil edilen hastaların OGTT sonuçlarının dağılımı Tablo 4.6 da gösterildi.

Tablo 4.5: 95 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların Dağılımı.

Cinsiyet	Kişi Sayısı	%
Erkek	5	20,8
Kadın	19	79,2
Total	24	100

95 gr karbonhidrat içeren gıdalarla test yapılan hastaların yaşları incelendiğinde yaş ortalamasının 56,4±11,4 yıl olduğu tespit edildi. Kadın hastaların ortalama yaşı 54,2±11,5 yıl ve erkek hastaların ortalama yaşı 64,4±7,1 yıl olarak bulundu. Hastaların yaş dağılımı 31-75 yaş arasındaydı.

Tablo 4.6. 95 gr karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Test Yapılan Hastaların OGTT Sonuçları.

		Kişi Sayısı	%
OGTT	DM	10	41,7
	IGT	14	58,3
Total		24	100

Hastaların OGTT sonuçları 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testle karşılaştırıldı (tablo 4.7). OGTT sonucu DM gelen 15 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 13'ünde (2 kişi) sonuç normal, % 60'ın da (9 kişi) sonuç IGT ve % 27'de (4 kişi) sonuç DM olarak geldi. OGTT sonucu IGT gelen 9 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 89'u (8 kişi) normal, % 11 (1 kişi) IGT olarak geldi. Sonucu DM gelen kimse olmadı. Yapılan analiz de OGTT ile 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan test sonuçları arasında istatistiki açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,001$). 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapmış olduğumuz test IGT'lilerin 9 da 1'ini (sensitivite %27) yakalarken, DM'lilerin 15'te 4'ünü (sensitivite %27) yakaladı.

Tablo 4.7. OGTT Sonuçlarının 75 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Yapılan Testle Karşılaştırılması.

			75 gr Karbonhidrat			
			Normal	IGT	DM	Total
OGTT	IGT	Sayı	8	1	-	9
		Yüzde (%)	89	11	-	100
	DM	Sayı	2	9	4	15
		Yüzde (%)	13	60	27	100
Total		Sayı	10	10	4	24
		Yüzde (%)	42	42	16	100

Hastaların OGTT sonuçları 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testle karşılaştırıldı (Tablo 4.8). OGTT sonucu DM gelen 6 hastaya 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 33'ünde (2 kişi) sonuç normal, % 17'sin de (1 kişi) sonuç IGT ve % 50'sin de (3 kişi) sonuç DM olarak geldi. OGTT sonucu IGT gelen 18 hastaya 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 78'i (14 kişi) normal, % 22'si (4 kişi) IGT olarak geldi. Sonucu DM gelen kimse olmadı. Yapılan analiz de OGTT ile 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan test arasında istatistiki açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,001$). 85 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapmış olduğumuz test IGT'lilerin 18 de 4'ünü (sensitivite %22) yakalarken, DM'lilerin 6'da 3'nü (sensitivite %50) yakaladı.

Tablo 4.8. OGTT Sonuçlarının 85 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Yapılan Testle Karşılaştırılması**.**

			85 gr Karbonhidrat			
			Normal	IGT	DM	Total
OGTT	IGT	Sayı	14	4	-	18
		Yüzde (%)	78	22	-	100
	DM	Sayı	2	1	3	6
		Yüzde (%)	33	17	50	100
Total		Sayı	16	5	3	24
		Yüzde (%)	67	21	12	100

Hastaların OGTT sonuçları 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testle karşılaştırıldı (Tablo 4.9). OGTT sonucu DM gelen 10 hastaya 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 100'ün de (10 kişi) sonuç IGT olarak geldi. Normal ve DM sonucu gelen hasta olmadı. OGTT sonucu IGT gelen 14 hastaya 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında; bu hastaların % 29'un (4 kişi) sonucu normal, % 64'un de (9 kişi) sonuç IGT ve % 7'sin de (1 kişi) sonuç DM olarak geldi. Yapılan analiz de OGTT ile 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan test arasında istatistiki açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,001$). 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapmış olduğumuz test IGT'lilerin 14 de 9'unu (sensitivite %64) yakalarken, 10 DM'li hastadan hiçbirini yakalayamadı.

Tablo 4.9. OGTT Sonuçlarının 95 gr Karbonhidrat İçeren Gıdalar ile Yapılan Testle Karşılaştırılması.

			95 gr Karbonhidrat			
			Normal	IGT	DM	Total
OGTT	IGT	Sayı	4	9	1	14
		Yüzde (%)	29	64	7	100
	DM	Sayı	-	10	-	10
		Yüzde (%)	-	100	-	100
Total		Sayı	4	19	1	24
		Yüzde (%)	17	79	4	100

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, fiziksel inaktivite ve obezite prevelansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında % 2,8 olan DM prevelansının, 2030 yılında % 4,4 olacağı, diyabetli kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmekteydi (3). 2010 yılında yapılan araştırma dünyada 285 milyon diyabetes mellituslu hasta olduğu bulundu (80). Bu da bize DM'un dünyada pandemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Türkiye'de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002'de yayınlanan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye'de DM prevalansı % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6,7 olarak bulunmuştur (4). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının % 13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevelansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (5).

Diyabetes mellitusun Dünya genelinde insidansının artması, bu hastalığın yüksek mordibite ve mortaliteye sahip olması nedeni ile 21. yüzyılda insan sağlığını tehdit eden ciddi bir hastalık konumuna gelmiştir. Diyabetli hasta sayısındaki bu hızlı artış hastalığın ve komplikasyonlarının yüksek tedavi maliyeti nedeni ile dünya genelinde ülke ekonomileri için büyük bir yük haline gelmektedir (79).

Diyabet KVH, nefropati, retinopati ve nöropati için bağımsız bir risk faktörüdür. DCCT çalışması bize gösterdi ki iyi glisemik kontrol sağlandığı zaman retinopati de % 76 risk azalması, nefropatide % 50 ve nöropatide % 60 risk azalması oluşmaktadır (81). Diyabet tedavi edilmediğinde veya yetersiz tedavi uygulandığında hastanın yaşam kalitesini düşüren, iş gücü ve ekonomik kayba sebep olan ve geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastanın ömrünü kısaltır (82) .

Tip 2 DM hastalığının tanısında standart testler kullanılmaktadır. Bunlar: en az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması, OGTT'de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması, klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonun ≥ 200

mg/dl olması, HbA1c ≥ % 6,5 olmasıyla hastalara diyabet tanısı konulmaktadır (46). Yalnızca açlık glukoz değerinin bakılması anormal glukoz toleransının saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Riskli gruptaki kişiler kan şekeri 126 mg/dl'nin altında olsa bile OGTT yapılarak diyabet ve diyabet öncüsü olan hastalıklar (IFG, IGT) tespit edilebilir (83).

Diyabet ve diyabet öncüsü hastalıkların tanısı zamanında konmalı ve önlenebilir risk faktörleri (fiziksel inaktivite, obezite) ortadan kaldırılmalıdır. Diyabet için risk faktörleri ortadan kaldırıldığı zaman hastalığın oluşumu engellenmekte ve/veya oluşmuş olan diyabet hastalığı ortadan kalkmakta ve hastalık daha iyi tedavi edilebilmektedir. Da Qing diyabet önleme çalışması: Çin'de yapılan bu çalışmada ortalama 45 yaşındaki 577 IGT'li kişide 6 yıllık diyet ve egzersiz programlarının diyabete dönüşme riski üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada 6 yıl sonunda diyabet riski, yalnızca diyet programı uygulayan grupta % 31, buna karşılık yalnızca egzersiz programı uygulayan grupta % 46 oranında azalmıştır. Hem diyet hem de egzersiz programı uygulayan grupta ise diyabet riskindeki azalma benzer olarak % 42 bulunmuştur. Çalışma kohortunun 20 yıllık takipleri 2008 yılında yayınlanmıştır. Buna göre kombine yaşam tarzı programı uygulayan grupta 20 yıl sonundaki tip 2 diyabet insidansı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktür. Buna karşılık kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite acısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (84).

Diyabetik hastalar da hastalığın gelişimi birçok klinik evreden oluşmaktadır. Hastalığın başlangıç döneminde kan şekeri regülasyonu normaldir ve bu hastalara OGTT yapılsa bile herhangi bir anormallik tespit edilemez. İlerleyen dönemde açlık glukoz konsantrasyonlarında anormallikler görülür. Bu gruba OGTT yapılırsa bozulmuş glukoz toleransı tespit edilebilir. Bozulmuş glukoz toleransı diyabet ile normal glukoz hemostazı arasındaki metabolik dönemdir. Bozulmuş glukoz toleransı döneminde de hastalarda diyabete bağlı komplikasyonlar gelişmiştir (41)**.** Bu dönemde hastaların yakalanıp erken tedaviye başlanması diyabete bağlı komplikasyonların oluşmasını ve komplikasyonlar oluşmuş olsa bile gerilemesine neden olmaktadır. Diyabet ve diyabet öncüsü hastalıkların tanısı OGTT ile konulmaktadır. OGTT 75 gr anhidroz glukoz ile yapılmaktadır. Anhidroz glukoz ile yapılan OGTT hastalar tarafından zor tolere

edilmekte ve hastaların çoğunda gastrointestinal yakınmalara yol açmaktadır. Doktor Püren Gökbulut'un Atatürk Üniversitesinde 2012 yılında yazmış olduğu 'Oral Glukoz Tolerans Testinde Memnuniyet Değerlendirmesi' adlı uzmanlık tezinde OGTT sırasında hastalarda oluşan şikayetlere bakıldı. OGTT yapılan hastaların % 42'sinde (126 kişi) bulantı, % 9'unda (27 kişi) kusma, % 22'sinde (66 kişi) soğuk soğuk terleme ve % 26,3'ünde (79 kişi) çarpıntı şikayetinin olduğu rapor edildi (79).

OGTT tanısal açıdan yararlı olsa da, fizyolojik olmayan uyarıcı provokatif doğası ile hastanın glukoz metabolizmasının yansıtmamaktadır (85). Aminoasitlerden lösin, arginin ve lizin insülin sekresyonunu stimüle eder (86).

Biz ülkemizde diyabet tanısında sıklıkla kullanılan oral glukoz testinin hastalar üzerindeki fiziksel, psikolojik etkilerinin olması ve glukoz metabolizmasını tam yansıtmaması nedeni ile OGTT ye alternatif yeni bir test bulmayı amaçlayan çalışma yaptık.

Marena ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada normal glukoz toleransı olan 10 kişi, bozulmuş glukoz toleransı olan 10 kişi, insülin kullanmayan hafif derecede diyabeti olan 10 kişi ve insülin kullanmayan orta derecede diyabeti olan10 kişi olmak üzere topla 40 kişi OGTT ve standardize edilmiş yemeğin (590 kcal, % 44 karbonhidrat, % 41 lipid, % 15 protein içeren) glukoz, insülin ve C-peptid düzeyleri üzerindeki metabolik etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada OGTT sonrasındaki plazma glukoz seviyesi karışık gıda sonrasındakine göre daha yüksektir. Standardize edilmiş yemek sonrası 2. saat plazma glukoz seviyesi sağlıklı kişilerde ortalama 93±3,3 mg/dl, IGT'li kişilerde ortalama plazma glukoz seviyesi 107,5±3,5 mg/dl, hafif diyabeti olup insülin kullanmayan grupta plazma glukoz seviyesi 204,4±10,9 mg/dl ve orta düzeyde diyabeti olup insülin kullanmayan grupta plazma glukozu 394±8,7 mg/dl olarak bulunmuştur. Plazma insülin ve C-peptid değerleri ise diyabet olan hastalar dışındaki gruplarda her iki test sonrasında benzer değerdeydi. Diyabetli hastalarda ise OGTT sonrasındaki insülin ve C-peptid yanıtları karışık gıda sonrasındaki değerlere göre daha yüksekti. Çalışma sonucunda karışık gıda ile yapılan testin duyarlılığı %73, spesifitesi ise % 100 olarak bulundu. Böylece OGTT'ye göre daha fizyolojik olan bu testin klinik pratikte glukoz metabolizma bozukluklarının tespitinde kullanılması fikri ortaya atılmıştır (87).

Wolever ve arkadaşları ise standart karışık öğün testi ile 75 gr oral glukozun postprandial plazma glukozu, lezzet ve semptomlar yönünden karşılaştırılması amacıyla 36 kişiden oluşan bir çalışma yapmışlardır. Standart karışık öğün testi 87 gr'dı. Bunun 50 gr'mı karbonhidrattan (8,9 gr basit karbonhidrat, 41,1 gr nişasta) oluşmaktaydı. Standart karışık öğün ile yapılan test ile OGTT karşılaştırıldığında; Ortalama plazma glukoz ve insülin konsantrasyonları OGTT sonrasında standart karışık öğün testine kıyasla açlık dışında tüm zamanlarda belirgin olarak daha yüksekti. IGT'lı hastalarda standart karışım testi sonuçları OGTT'ye göre % 47 daha düşük bulunmuştur (83).Bizim yaptığımız çalışmada: 75 gr karbonhidrattan oluşan test ile OGTT karşılaştırıldığında IGT'lı hastaların % 89'un da plazma glukoz düzeyi OGTT'ye göre düşük geldi. 85 gr karbonhidrattan oluşan test ile OGTT karşılaştırıldığında IGT'lı hastaların % 78'in de plazma glukoz düzeyi OGTT'ye göre düşük geldi. 95 gr karbonhidrattan oluşan test ile OGTT karşılaştırıldığında IGT'lı hastaların % 29'un da plazma glukoz düzeyi OGTT'ye göre düşük geldi.

Traub ve arkadaşları 12 metabolik sendromlu ve 61 metabolik sendromu olmayan toplam 73 kişi özerinde kek testi (MT), karışık yemek tolerans testi (MMTT)ve OGGT plazma glukoz değerlerini iki saat boyunca takip etmişler. Ortalama plazma glukoz düzeyleri OGTT yapılan grupta 110 mg/dl, kek testi (MT) yapılan grupta ortalama plazma glukoz seviyesi 120 mg/dl, karışık yemek tolerans testi (MMTT) yapılan grupta ortalama plazma glukoz seviyesi 140 mg/dl olarak bulunmuştur. Sağlıklı orta yaştaki kadınlarda OGTT ve MMTT yerine MT kullanımı benzer 2 saat ortalama glukoz düzeyleri elde edildiğini gösterdiler. IGT teşhisinde, MT'nin klinikte OGTT'ye deney ortamında ise MMTT ile aynı etkinlikle olduğu bulunmuştur (85). Biz yaptığımız çalışmada hastaların 2 saatlik devamlı plazma glukoz takibini yapmadık. OGTT'de olduğu gibi 0 ve 2. saatlerdeki plazma glukoz düzeylerine baktık. Çıkan sonuçlar OGTT ile korele olup olmadığına Marginal Homogenite Testi ile bakıldı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı.

Freeman ve arkadaşları ise çalışmalarında polikistik over sendromlu (PCOS) 8 kadının plazma glukoz seviyelerine hem OGTT hem de karışık yemek tolerans testi ile ölçmüşler. Karışık yemek tolerans testi 105 gr karbonhidrat, 38 gr yağ ve 12 gr proteinden oluşmaktaydı. Bu katılımcıların 1 (% 12)'inde her iki test sonucu da IGT

olarak çıkmış. Katılımcıların 1 (% 12)'inde ise karışık yemek tolerans testinde normal glukoz değeri çıkmışken OGTT de bozulmuş glukoz toleransı çıkmıştır. Karışık yemek tolerans testi sonucuna göre diyabet tanısı konulan 1 (% 12) kişi de ise OGTT sonucu normal olarak gelmiştir. Bu haliyle PCOS'lu hastalarda OGTT yerine karışık yemek tolerans testinin kullanılabileceği söylenmiştir (88). Bizim çalışmamızda 75 gr, 85 gr ve 95 gr karbonhidrat bulunmaktaydı. Karbonhidrat miktarı artıkça OGTT'ne yakın sonuçlar elde etmeye başladık. OGTT sonucu IGT gelen 9 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalarla test yaptığımızda 8 (% 89) kişide sonuç normal olarak geldi. 1 (% 11) kişide sonuç IGT olarak geldi. OGTT sonucu IGT gelen 14 hastaya 95 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yaptığımızda ise 4 (%29) kişide sonuç normal olarak geldi. 9 (% 64) kişide sonuç IGT olarak geldi. 1 (% 7) kişide de sonuç DM olarak geldi.

Ezenwaka ve arkadaşları 27 sağlıklı diyabeti olmayan kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmada OGTT ve 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar (ekmek, pirinç ve roti) alındıktan sonra 0, 60, 90, 120 ve 150 dakika sonra plazma glukoz ve insülin seviyelerini karşılaştırmışlar. OGTT sonrası 1. ve 2. saat plazma glukoz seviyesi karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testten yüksek bulunmuştur. Plazma insülin seviyeleri OGTT ve karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan testte benzer bulunmuştur. Plazma glukoz seviyelerinin farklı olmasının nedeni karbonhidrat içeren gıdaların sindirim için mide de belli bir süre beklemesine bağlandı. OGTT sırasında glukozun sıvı olarak verilmesi ve sindirim için herhangi bir işleme gerek duyulmaması plazma glukoz seviyelerinde daha fazla artışa yol açmaktadır. Karbonhidratların sindirimi sonrası glukoz, fruktoz ve galaktoz monosakkaritleri oluşmaktadır. Sadece glukoz plazma glukoz seviyelerini anlamlı ölçüde artırabilir. Fruktoz ve galaktoz plazma glukozunun artırılmasında küçük etkilere sahiptir (89). Bizim yaptığımız çalışmada 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile yapılan test ve OGTT karşılaştırıldığında Ezenwaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde edildi. OGTT'de plazma glukoz seviyesi > 200 mg/dL gelen 15 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında 4 (% 27) kişi de plazma glukoz seviyesi > 200 mg/dl, 9 (% 60) kişi de plazma glukoz seviyesi 140-199 mg/dL arası geldi. 2 (% 13) kişide de plazma glukoz seviyesi < 140 mg/dL olarak geldi. OGTT'de plazma glukoz seviyesi 140-199 mg/dL gelen 9 hastaya 75 gr karbonhidrat içeren gıdalar ile test yapıldığında 1 (% 11) kişi de

plazma glukoz seviyesi 140 -199 mg/dL, 8 (% 89) kişi de plazma glukoz seviyesi <140 mg/dL olarak geldi.

Owen ve arkadaşları da benzer şekilde sağlıklı 24-34 yaşlarındaki 15 erkek hasta üzerinde 50 gr glukozdan oluşan OGTT ve standardize edilmiş kahvaltı (17,84 gr protein, 26,58 gr yağ ve 52 gr karbonhidrat) sonrası plazma glukoz seviyelerine 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda bakılmış. Standardize edilmiş kahvaltı sonrası 30 ve 60. dakikada bakılan plazma glukoz seviyeleri 50 gr glukoz ile yapılan OGTT'den yüksek gelmiştir. Standardize edilmiş kahvaltı sonrası 90 ve 120. dakikada bakılan plazma glukoz seviyeleri 50 gr glukoz ile yapılan OGTT'den düşük gelmiştir. Her iki test sonrasında plazma insülin cevabı arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (90). Bizim yaptığımız çalışmada amacımız OGTT'ne alternatif yeni bir test bulmak olduğu için OGTT ve karbonhidrat içeren gıdalar sonrası 120. Dakikada plazma glukoz seviyelerine baktık. İnsülin seviyelerine bakmadık. Her iki testin plazma insülin seviyesinde nasıl bir değişim yarattığına bakmadık.

Diğer bir çalışmada ise Meier ve arkadaşları 60 kişi üzerinde OGTT ve karışık yemek testi sonrası 120. dakikada plazma glukoz seviyelerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya alınan 12 hastanın önceden bilinen diyabet hastalığı mevcutmuş. 48 kişinin bilinen bir diyabeti bulunmamaktadır. OGTT 75 gr glukoz ile yapılmış. Karışık yemek testi 448 kilojoul (kj) protein, 1478 kj yağ ve 1507 kj (90.2 gr) karbonhidrattan oluşmaktaydı. OGTT sonrası plazma glukoz seviyesini 120. dakikada ölçülen değer, karışık yemek testinden sonra 120. dakikada bakılan plazma glukoz değerinden % 19 daha fazlaydı. Bu farkın oluşmasının nedeni OGTT de glukozun sıvı olarak verilmesi, karışık yemek testinde de gıdaların katı verilmesine bağlandı. Sıvı besinlerin gastrik boşaltımı başlangıç fazı hızlıdır ve yaklaşık 90-120 dakika içinde tamamlanır. Katı besinlerin gastrik boşaltımı ise daha yavaştır ve glisemide daha yavaş bir artış sağlar. İzole sıvı glukoz yüklemesi hızla proksimal duodenumdan emilir ancak lipid içeriği ise glukoz emiliminde gecikmeye sebep olur. Pik plazma glukoz seviyesini belirleyen önemli faktör de incretin hormonlardır. Yapılan bu çalışmada karışık yemek testi sonrası GIP (gastrik inhibitör peptid) düzeyinin OGTT'ne oranla iki kat arttığını, GLP-1 (glukagon benzeri peptid) düzeyinin ise aynı olduğu tespit edildi. Gıda alımı sonrası glukoz dengesinin fizyolojik regülasyonun da incretin hormonlarının önemi göz

önünde bulundurulduğunda karışık yemek testi sonrası daha az artan hipergliseminin kısmen intestinal hücrelerden sentezlenen GIP sentezinden kaynaklanmaktadır (91). Bağırsaktaki L hücrelerinden incretin hormonlar sentezlenir. İncretin hormonlar, Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden glukoz ile uyarılmış insülin salınımını artırırlar. Karbonhidrat, yağ ve aminoasitler incretin hormonlarının salınımını uyarır. OGTT sırasında incretin hormonlar 15 dakika içinde yükselmektedir (92). Bizim çalışmamızda karbonhidrat içeren gıdalar sonrası plazma glukoz seviyesinin OGTT den düşük olması kullandığımız besinlerin katı olmasına bağlı olarak gastrik boşalımın gecikmesi ve incretin hormonlarından kaynaklanmaktadır.

Gerek bizim çalışmamızda ve gerekse diğer çalışmalara baktığımızda OGTT'ye alternatif yeni bir test geliştirmek için yapılan çalışmalarda hasta ve normal insan sayısının azlığı referans değerlerinin bulunmasını güçleştirmektedir. Çok merkezli ve çok sayıda insan üzerinde yapılacak bir test ile evrensel referans değerleri bulunabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu tez çalışmamızda 75 gr, 85 gr ve 95 gr KH içeren gıdalar ile yapılan testlerde 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'ye göre benzer sonuçlar elde edilemedi. Diyabet tanısında kullanılan oral glukoz tolerans testi (OGTT), daha kolay gerçekleştirilen ve pratik olan HbA1c ve açlık plazma glukozu gibi testlere rağmen IGT ve DM tanısı için altın standarttır.
2. OGTT'ye alternatif yeni bir test bulmak isteyenlerin katı gıdaların gastrik boşalımın geç olacağını ve glukoz pikinin hangi saatte olacağını bilmesi gerekir. Glukoz pikinin hangi saatte olacağı sürekli glukoz monitörizasyon sistemi (CGMS) ile bulunabilir.
3. Çok merkezli ve çok sayıda insan üzerinde yapılacak standart karbonhidrattan oluşan test için referans değerleri bulunabilinir. Bu referans değerin tespiti için daha sık aralıklar ile plazma glukoz seviyesine bakılabilir.
4. Çalışmamıza diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı tanısı konulan hastalar alındı. Bundan dolayı yapılan testin spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri hesaplanamadı.
5. Çalışmaya alınan kişilerde sadece 0 ve 2. Saat plazma glukoz seviyelerine bakıldı. Hastalarda 0, 30, 60, 90 ve 120. Dakikalarda plazma glukoz seviyelerine bakılsaydı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilebilir diye düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Diyabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2011.
2. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes care. 1993;16(1):157-77.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care. 2004;27(5):1047-53.
4. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.
5. Satman İ. TURDEP-II sonuçlarının özeti. Journal Nutrition and Metabolism. 2010.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
7. Arslan M. Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç Hastalıkları. 2. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evi; 2012. s. 2078-98.
8. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28(12):1039-57.
9. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. New England Journal of Medicine. 2001;344(18):1343-50.
10. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization, Surveillance ND; 1999.

11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care. 1997;20(7):1183-97.

12. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Iunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. The Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Diabetes care. 1998;21(11):1889-92.

13. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvarenga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA. Lack of agreement between the World Health Organization Category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. Diabetes care. 1998;21(11):1886-8.

14. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2072-7.

15. Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE. Why use the oral glucose tolerance test? Diabetes care. 1995;18(7):1045-9.

16. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. Annals of clinical biochemistry. 1998;35 (Pt 1): 62-7.

17. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia. 1996;39(3):298-305.

18. Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Intra- and interindividual variability of glucose tolerance in an elderly population. Journal of clinical epidemiology. 1991;44(9):947-53.

19. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. 2011.

20. Yönem A. Diyabetes Mellitus. İçinde: Özata M (yazar). Endokrinoloji. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. s. 544-64.

21. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 2003;19(1):3-7.

22. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. The American journal of medicine. 1998;105(1A):77S-82S.

23. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33 Suppl 1:S62-9.

24. Inzucchi SE, Sherwin RS. Endokrin Hastalıklar. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 2. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p. 1727-60.

25. Leu P J, Zonszein J. Diagnostic Criteria and Classification of Diabetes. In: Poretsky L, editor. Principels of Diabetes Mellitus. New York: Springer Science+Business Media; 2010. p. 107-14.

26. Young TK, Martens PJ, Taback SP, Sellers EA, Dean HJ, Cheang M, et al. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native canadians. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2002;156(7):651-5.

27. Fonseca V, John-Kalarickal J. Type 2 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis and Clinical Manifestations. In: Poretsky L, editor. Principles of Diabetes Mellitus. New York: Springer Science+Business Media; 2010. p. 203-20.

28. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;290(14):1884-90.

29. Froguel P, Velho G. Genetic determinants of type 2 diabetes. Recent progress in hormone research. 2001;56:91-105.

30. Satman İ. Diabetes Mellitus. İçinde: Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A (yazarlar). İç Hastalıkları. 1. Cilt. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2007. s. 501-29.

31. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005;365(9467):1333-46.

32. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes care. 1994;17(9):961-9.

33. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. Diabetes care. 2007;30(6):1562-6.

34. Porte D, Kahn SE. The Diabetes Mellitus Manual. İçinde: İnzucchi SE, Porte D, Sherwin RS, Baron A (yazarlar). Diabetes Mellitus El Kitabi. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2009. s. 51-90.

35. Muntoni S, Muntoni S. Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. Annals of nutrition & metabolism. 2011;58(1):25-36.

36. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes care. 2004;27(11):2597-602.

37. Müjde Aktürk GA. Diyabetes Mellitus Patogenezi. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç Hastalıkları. 2. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evi; 2012. s. 2100.

38. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Medeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. Diabetes & metabolism. 2008;34 Suppl 2:S43-8.

39. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. Diabetologia. 1999;42(2):128-38.

40. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes care. 1998;21 Suppl 2:B161-7.

41. Bennett PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus: Tanımı, Genetik ve Patogenez. İçinde: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ

(yazarlar). Joslin's Diabetes Mellitus. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2008. s. 329-525.

42. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. Obstetrical & gynecological survey. 2004;59(2):141-54.

43. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. Bmj. 2000;321(7260):546-7.

44. Satman İ. Diabetes mellitusun tanı ve sınıflaması. Türkiye Klinikleri Diabetes Mellitus Özel Sayısı 2003;1:57-169.

45. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists. 2009;30(4):197-200.

46. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes care. 2011;34 Suppl 1:S11-61.

47. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. European journal of internal medicine. 2011;22(1):8-12.

48. Inzucchi SE, Naik RG, Lernmark A, Palmer JP. The Diabetes Mellitus Manuel. İçinde: İnzucchi SE, Porte D, Sherwin RS, Baron A (yazarlar). Diabetes Mellitus El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2009. s. 1-50.

49. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2002;24(11):894-912.

50. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes care. 2007;30(3):753-9.

51. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. Bmj. 1998;317(7155):371-5.

52. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. Diabetes care. 2003;26(6):1770-80.

53. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2000;17(6):433-40.

54. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA, Jr., Pilo A, Olsson M, Wahren J, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. Diabetes. 1985;34(6):580-8.

55. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1994;331(21):1428-36.

56. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. Diabetes care. 2007;30(9):2233-5.

57. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes care. 2006;29(5):1130-9.

58. Sacks DB. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 879-84.

59. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi. 2001;8(3).

60. Sözen T. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç Hastalıkları. 2. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evi; 2012. s. 2119-44.

61. Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2003;26 suppl 1:109-17.

62. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes care. 2001;24(1):131-53.

63. Kaya A, Atmaca H. Diyabetik Aciller. İçinde: İmamoğlu Ş (yazar). Diabetes Mellitus. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. s. 451-89.

64. Glaser B, Leibowitz G. Hipoglisemi. İçinde: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (yazarlar). Joslin's Diabetes Mellitus. 69. 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008. s. 1147-75.

65. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. Diabetes care. 2004;27 Suppl 1:S79-83.

66. Akpolat T. Diyabetik Nefropati. İçinde: Süleymanlar G (yazar). Nefroloji El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evi; 2007. s. 243-52.

67. Çamsarı T, Sert M. Diyabetik Nefropati. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (yazarlar). İç Hastalıkları. 2. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evi; 2012. s. 1204-12.

68. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. International journal of clinical practice. 2006;60(11):1471-83.

69. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1999;341(15):1127-33.

70. Arık N, Dilek M. Diyabetik Nefropati. İçinde: Arık N, Dilek M (yazar). Nefroloji. 2. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş; 2008. s. 277-86.

71. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2007;298(8):902-16.

72. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diyabeti Otonom Nöropati. In: Inzucchi S, Porte D, Sherwin RS, Baron A, editors. Diabetes Mellitus El Kitabı. 6 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. p. 347-65.

73. Boru UT, Alp R, Sargin H, Kocer A, Sargin M, Luleci A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocrine journal. 2004;51(6):563-7.

74. Yeşil S, Akıncı B. Diyabetik Nöropati. İçinde: Özata M (yazar). Endokrinoloji. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitap Evi; 2011. s. 609-20.

75. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes care. 2006;29(6):1288-93.

76. Arslan M. Diyabetik Ayak. İçinde: Özata M (yazar). Endokrinoloji. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitap Evi; 2011. s. 642-54.

77. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. The Journal of clinical investigation. 2000;105(3):311-20.

78. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes Mellitus ve Kalp Hastalığı. İçinde: Kahn R, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (yazarlar). Joslin's Diabetes Mellitus. 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2008. s. 975-98.

79. Gökbulut P. Oral Glukoz Tolerans Testinde Memnuniyet Değerlendirmesi [Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2012.

80. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. Diabetologia. 2013;56(7):1471-88.

81. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. American Diabetes Association. Diabetes care. 1993;16(11):1517-20.

82. Zhou X, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. Diabetes care. 2010;33(3):545-50.

83. Wolever TM, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. Diabetes care. 1998;21(3):336-40.

84. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes care. 1997;20(4):537-44.

85. Traub ML, Jain A, Maslow BS, Pal L, Stein DT, Santoro N, et al. The "muffin test"--an alternative to the oral glucose tolerance test for detecting impaired glucose tolerance. Menopause. 2012;19(1):62-6.

86. Cavaghan MK, Polonsky KS. İn Vivo İnsülin Sekresyonu. İçinde: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (yazarlar). Joslin's Dıabetes Mellitus 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008. s. 109-22.

87. Marena S, Montegrosso G, De Michieli F, Pisu E, Pagano G. Comparison of the metabolic effects of mixed meal and standard oral glucose tolerance test on glucose, insulin and C-peptide response in healthy, impaired glucose tolerance, mild and severe non-insulin-dependent diabetic subjects. Acta diabetologica. 1992;29(1):29-33.

88. Freeman R, Pollack R, Rosenbloom E. Assessing impaired glucose tolerance and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with a muffin test: an alternative to the glucose tolerance test. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2010;16(5):810-7.

89. Ezenwaka CE, Kalloo R. Determination of the differences in 2-h plasma glucose values after ingestion of carbohydrate foods and oral glucose in Caribbean non-diabetic subjects. International journal of food sciences and nutrition. 2005;56(7):483-90.

90. Owens DR, Wragg KG, Briggs PI, Luzio S, Kimber G, Davies C. Comparison of the metabolic response to a glucose tolerance test and a standardized test meal

and the response to serial test meals in normal healthy subjects. Diabetes care. 1979;2(6):409-13.

91. Meier JJ, Baller B, Menge BA, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa? Diabetes, obesity & metabolism. 2009;11(3):213-22.

92. Habener JF, Kieffer TJ. Glukagon ve Glukagon Benzeri Peptidler. İçinde: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (yazarlar). Joslin's Diabetes Mellitus. 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medkal Yayıncılık; 2008. s. 179-91.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalığının Tanısında Oral Glukoz Tolerans Testine Alternatif Yeni Bir Test Geliştirmek

Dr. Mehmet ÇENŞİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.09.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 01.09.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 31.10.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Habib BİLEN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Hasan KAYNAR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Abdulmecit KANTARCI

Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mustafa KELEŞ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EKİM-2013
ERZURUM