Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Arasındaki İlişki: Monitorizasyon İlkeleri

BÖLÜM 20

Mustafa AYDEMİR

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonun mutlak eksikliği ya da etkisindeki bozulmalar sonucu ortaya çıkan kalıcı hiperglisemi ile karakterize, organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın akut komplikasyonlarının önlenmesi ve uzun vadeli komplikasyonlarının (retinal, renal, nöral, kardiyak, periferal vasküler ve serebral) riskinin azaltılması için hasta, toplum ve sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi hayatidir.[1]

Diyabet, obezitenin de artışıyla tüm dünyada yaygın ve büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir. DM sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte, ülkemizde son araştırmalar erişkin yaş grubunda %13,7 civarında olduğunu göstermektedir (TURDEP II). DM, şu an ülkemiz açısından en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ayrıca birçok hastalığın risk faktörleri arasında da ön sıralarda yer almaktadır. Diyabet yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir hastalıktır bu nedenle sıkı kontrol altına alınması gerekir.

Diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlar: 1-Makrovasküler 2- Mikrovasküler ve 3-Diğer komplikasyonlar olarak başlıca üç ana başlıkta toplanabilir. Ancak gerçek yaşamda diyabet tüm organ ve dokularda komplikasyonlara neden olabilmektedir, dolayısıyle diyabet için "Komplikasyonlar Hastalığı" ünvanını kullanmak haksızlık olmaz.

Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları olarak tanımlanırken, mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, retinopati, nöropati ve kardiyomiyopati olarak sıralanabilir.[1] Bu komplikasyonlardan makrovasküler olanlar genetik, dislipidemi, hipertansiyon gibi erken ateroskleroza neden olan etkenlerin yanı sıra hiperglisemi düzeylerindeki yükseklikten de etkilenmekle birlikte, mikrovasküler komplikasyonlar daha çok hipergliseminin düzeyindeki yükseklikllerden etkilenir. Yani klinik araştırmalar mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında hiperglisemi-nin primer rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmaların çoğu sıkı glisemik kontrol kriteri olarak HbA1c düzeylerini benimsemişler ve HbA1c düzeyleri ile mevcut komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yakın geçmişimizde bu konuyla ilgili birçok klinik çalışma mevcuttur. Diyabetten kaynaklanan morbidite, hem makrovasküler hastalığın (ateroskleroz) hem de mikrovasküler hastalığın (retinopati, nefropati ve nöropati) bir sonucudur. Diyabette mikrovasküler ve makrovasküler hastalığa karşı koruma için yoğun glisemik kontrolün önemi, Tip 1 diyabet için Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT)/Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDIC) çalışmasında gösterilmiştir. Tip 2 diyabette mikrovasküler hastalık üzerinde glisemik kontrolün faydası Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'nda gösterilmiştir.[1,2]

PATOGENEZ

Glisemik kontrol eksikliğinin vasküler hastalığa neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. İki faktör önemi rol oynar, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve sorbitoldür. Protein kinaz C ve diğer faktörler de katkıda bulunabilir. Sistemik faktörlere ek olarak, organa özgü faktörler de önemli görünmektedir. Örneğin böbrekte, hiperglisemi ile mezanjiyal matriks üretiminin uyarılması, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve artan derecede intraglomerüler hipertansiyon, glomerüler hasara katkıda bulunabilir. Diyabetin erken döneminde intrasellüler hiperglisemi, kan akımında ve vasküler permeabilitede anormalliklere neden olmaktadır. Bu durum nitrik oksid gibi vazodilatatör aktivite de azalma; anjiyotensin 2, endotelin-1 gibi vazokonstrüktör ve permeabilite bozukluğuna yol açan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) aktivitesin de artış ile ilişkilidir. Ektrasellüler matriksin kalitatif ve kantitatif anormallikleri, vasküler permeabilite de geri dönüşümsüz bozukluklara yol açar. Aynı zamanda programlanmış hücre ölümünün (apopitoz) sonucu, mikrovasküler hücre kaybı gelişir. Transforming growth faktör-beta (TGF-B) gibi büyüme faktörlerinin açığa çıkışı ve damar dışında asid-Schiff-pozitif plazma proteinlerinin depolanması sonucu, aşırı ektrasellüler matriks üretimi gelişir; buna bağlı ilerleyici kapiller oklüzyon ortaya çıkar. Hiperglisemi hücre yıkımını arttırırken aynı za-

manda endotelyal ve nöronal hücrelerin gelişimi için önemli olan faktörleri de azaltır. Bütün bu değişiklikler ödem, iskemi ve hipoksiye yol açar. Bu durum da retina da neovaskülarizasyon; böbrekte proteinüri, mezangial matriks genişlemesi, glomerüloskleroz; periferal sinirlerde multifokal aksonal dejenerasyon ile sonuçlanır.[3]

Hipergliseminin yol açtığı hasarlanma bilinen 4 temel mekanizma ile açıklanmaktadır;

1. Polyol yolağı akışında artış.
2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE: Advanced Glikasyon End-products) hücre içi oluşumunun artması
3. Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu.
4. Heksozamin yolağı akışında artış[4]

Genetik yatkınlık başka bir önemli faktör olabilir. Diyabetli hasta ve birinci derece akrabalarının değerlendirildiği Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması'ndan (DCCT) bir raporda genetik yatkınlık gösterilmiştir. Ciddi retinopati, retinopatili hastaların akrabalarında, retinopatisi olmayan hastaların akrabalarına göre üç kat daha sık gözlendi. Diyabetik nefropati için de ailevi kümelenme kaydedildi.[5-7]

GLİSEMİK HEDEFLER

Tip 1 diyabetli tüm uygun hastalarda, güvenli bir şekilde mümkün olduğu kadar erken hastalık seyrinde yoğun insülin tedavisi denenmelidir. Bu görevi güvenle yerine getirmek için hem hasta hem de klinisyen eğitimi ve desteği gereklidir. Tip 1 diyabet yönetiminin teknolojik yönlerindeki ilerlemeler sayesinde yoğun yönetimin gerçekleştirilmesi daha kolay ve daha güvenli hale getirilmiştir. Bunlar, özellikle "hibrit kapalı döngü" olarak adlandırılan cihazlara bağlandıklarında insülin pompalarını ve sürekli glukoz izlemeyi (CGM) içerir.

Tip 1 diyabetli hastalarda, düşük glisemi seviyeleri, azalmış retinopati, nefropati ve nöropati oranlarının yanı sıra ancak artan hipoglisemi riski nedeniyle ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile sonuçlanabilir. Uygun bir hedef olarak hemoglobin (Hb) A1c seçmek daha doğrudur, komorbid koşullara ve fonksiyonel duruma göre hedefler kişiselleştirilmeli, glisemik kontrolün potansiyel faydası ile hipoglisemi ve kilo artışı riskleri dengelenmelidir.

Makul bir tedavi hedefi, çoğu hasta için bir HbA1c <%7 değeri olabilir (DCCT). HbA1c hedefine ulaşmak için, açlık glukozunu 70-120 mg/dL (3,9 -6,7 mmol/L) [Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ne göre 90-130 mg/dl] arasında ve tokluk glukozunu (yemekten 90-120 dakika sonra) <180 mg/dL'den (10 mmol/L) altında tutmak DCCT'de hedeflenmiştir.8-10 Güvenli bir şekilde başarılabiliyorsa, HbA1c <%6,5 gibi daha sıkı hedefler mantıklıdır, ancak daha sıkı hedeflerle iyileştirilmiş uzun vadeli klinik sonuçları destekleyen hiçbir klinik çalışma verisi yoktur.

HbA1c hedefi, şiddetli hipoglisemi veya hipoglisemi farkında olmama öyküsü olan hastalar, sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar, çok küçük çocuklar veya daha yaşlı yetişkinler ve ilerlemiş bireyler için biraz daha yüksek (örn; HbA1c <7,5 veya 8 veya daha yüksek) ayarlanmalıdır.[8-10]

Glisemik değişkenlik: Glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların diyabetik komplikasyon gelişme riski üzerindeki etkisi hep merak konusu olmuştur. Kan şekerindeki gün içi dalgalanmalarında diyabetin komplikasyonlarının gelişmesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğuna ilişkin literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Bunların derlemesinde Tip1 DM ile ilgili 7, Tip2 DM ile ilgili 18 çalışma seçilmiştir.[11] Bunların sonucunda glisemi düzeylerinde özellikle de açlık kan glukoz seviyesindeki dalgalanmaların Tip2 DM'lilerde mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığını arttırdığını makrovasküler komplikasyonların sıklığına ise bir etkide bulunmadığı anlaşılmıştır. Tip1 DM'lilerde ise hem mikro hem makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisinin çok belirgin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tip1 DM'lilerdeki bu farklılığın nedeni olarak derlemeye alınmış olan birçok çalışmanın verilerinin tek bir çalışmaya dayanıyor olması ve verileri kullanılan çalışmanın genel Tip1DM'li hasta popülasyonunu tam yansıtmaması olarak öne sürülmüştür.11 DCCT'den elde edilen verilerin analizi, kan glukozundaki gün içi değişkenliğin, ortalama glukozun etkisinin ötesinde mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde bir rol oynadığını göstermede başarısız oldu.[12]

Mikro ve makrovasküler diyabet komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesi üzerinde kısa vadeli glisemik değişkenliği azaltmanın yararlı bir etkisi için ikna edici kanıtlar sağlamak için ek verilere ihtiyaç vardır. CGM kullanan bir çalışmada, kısa süreli glisemik değişkenlik daha yüksek hipoglisemi insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Daha iyi glisemik kontrolün tüm hastalarda her zaman makul bir hedef olduğu, mümkün olduğunca kan şekerinde büyük artış veya düşüşlerin önlenmesi önerilmektedir.[13]

MİKROVASKÜLER HASTALIKTA YOĞUN GLİSEMİK KONTROLÜN FAYDALARI

İleriye dönük Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışmasında (DCCT), düşük glisemi düzeylerini hedefleyen yoğun tedavinin, tip 1 diyabet hastalarında retinopati, nefropati ve nöropati oranlarının azalmasına neden olduğunu göstermiştir. Sonra-

ki çalışmalarda ve meta analizlerde benzer bulgular elde edilmiştir. Örnek olarak, tip 1 diyabetli hastalarda farklı glisemik hedefleri değerlendiren 12 çalışmanın meta-analizinde, daha az titiz, geleneksel tedaviye kıyasla yoğun glukoz kontrolü, retinopati gelişme riskini önemli ölçüde azalttı (%6,2'ye karşı %23,2), nefropatide (%16,3'e karşı 28,4) ve nöropatide (%4,9'a karşı %13,9). Meta-analizdeki en büyük derleme DCCT'dir.[14] 6,5 yıllık DCCT sırasında ortalama HbA1c değerleri, geleneksel tedavide %9,1'e karşılık yoğun tedavide %7,2 idi; ilgili ortalama kan glukoz konsantrasyonları 155 mg/dL (8,6 mmol/L) ve 235 mg/dL (12,8 mmol/L) idi. DCCT, sıkı glisemik kontrolün hem mikrovasküler komplikasyonların başlangıcını geciktirebileceğine (birincil önleme) hem de hali hazırda mevcut olan komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatabileceğine (ikincil müdahale) dair kesin kanıtlar sağlamıştır.[14]

Retinopati

Dünyada ve ülkemizde artan diyabet sıklığı, beraberinde diyabete bağlı göz sorunlarını gittikçe daha fazla gündemimize getirmektedir. Diyabetli bireyde gözle ilgili şikayetler; gliseminin kısa ve uzun dönem dalgalanmalarına bağlı basit refraksiyon değişiklikleri sonucu gelişen gelip geçici görme bozukluklarından, diyabetik retinopati nedeniyle kalıcı görme kaybına kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Bunlar arasında diyabetik retinopati gittikçe büyüyen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetik retinopati ile ilgili tartışmalar gözde diyabete bağlı retina değişiklikleri ile sınırlı değildir. Diyabetik retinopati, jeneralize mikroanjiyopatinin bir göstergesi olarak da algılanmakta; makro ve diğer mikrovasküler sorunlarla eskiden düşünülenden daha yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada diyabetik retinopati, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından risk artışı ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan tip 1 diyabetlilerde serebral mikrokanamaların daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[3] Yine, proliferatif diyabetik retinopatisi olan tip 2 diyabetlilerde, koroner aterosklerozun belirteçlerinden biri olan koroner arter kalsiyum skorunun 400'ün üzerinde saptanma olasılığı çok daha yüksektir. Bu nedenle diyabetik retinopatili hastayı değerlendirirken, retina hastalığı ile sınırlı kalmayıp retinopatinin prognostik değerini de göz önünde bulundurmak doğru bir yaklaşım olacaktır.[15-18]

Kronik hipergliseminin hangi mekanizmalarla retinopatiyi başlattığını tam olarak bilemesek de, çeşitli yolakların rol oynadığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları polyol birikimi, ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycosylated end product AGE) yapımının artması, protein kinaz C ve de heksozamin yolunun aktivasyonudur. Tüm bu yolaklar için ortak olan, oksidatif stresin artmasıdır. Bu yolaklar hücresel metabolizma, sinyalizasyon ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor. VEGF) ekspresyonunda artış gibi büyüme faktörlerini de etkileyerek reti-nopatinin gelişim sürecinde yer alırlar. İnflamatuvar süreç ve diyabetik retinopati gelişimi arasında da ciddi benzerlikler saptanmıştır.[19,20] Bu yolaklar sonucunda ortaya çıkan retina beslenmesini bozan iki temel değişiklik, mikrovasküler oklüzyon ve damar geçirgenliğinin artmasıdır. Endotelyal sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit kaybı, kapiller duvarların zayıflamasıyla kan-retina bariyerinin yıkımı ve VEGF artışı sonucunda damar geçirgenliğinin artması lokal ya da yaygın retina ödemine, sert eksüdalara ve retina kanamalarına sebep olur. Kapiller bazal membranın kalınlaşması, kapiller endotelde anormal proliferasyon, trombosit adezyonu, kan viskozitesinde artış ve fibrinoliz yetersizliği mikrovasküler oklüzyona yol açar; bunun sonucunda iskemi gelişir, hipoksi ortaya çıkar. Ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlı olarak ileri devrelerde göz dibinde intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ve daha da ilerlediğinde neovaskülarizasyon saptanır. Son yıllarda diyabetik retinopatinin sadece mikrovasküler bir hastalık olmadığı, diyabete bağlı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin nöroretinal destek hücreleri gibi diğer dokularda da gösterilmesi nedeniyle "nörovasküler hastalık" tanımlaması ağırlık kazanmıştır.[21]

Tip 1 diyabetlilerde yoğun glisemi regülasyonunun mikrovasküler komplikasyonlara etkisinin irdelendiği DCCT'de 6,5 yıllık takip süresi sonunda, konvansiyonel tedavi grubundaki hastalara da yoğun insülin tedavisi önerilmiş ve bu hastalar 10 yıl boyunca 2 DCCT Epidemiology of Interventions and Complications'(DCCT-EDIC) çalışması kapsamında gözlemsel olarak izlenmiştir. Gözlemsel çalışma sırasında her iki grupta da HbA1c normale yakın düzeylerde tutulmuştur. Orijinal çalışmada DCCT başlangıcı ile karşılaştırıldığında, başından beri yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta çalışma sonunda retinopatide ETDRS ölçeğinde 3 basamak ve daha fazla ilerleme olasılığı konvansiyonel gruba göre %76 daha düşük bulunmuştur. DCCT-EDIC kapsamındaki 10 yılın sonunda da başlangıçtan beri yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta, DCCT süresince konvansiyonel tedavi uygulananlara göre retinopatide progresyon riskinin %57 daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ciddi derecede NPDR, PDR ve klinik olarak belirgin maküla ödemi açısından karşılaştırıldığında da DCCT'nin başlangıcından itibaren yoğun insülin tedavisi grubunda olanlarda progresyon riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır.[22]

Tip 2 diyabetlilerde yürütülen UKPDS ise konvansiyonel tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, in-

tensif tedavi grubunda ağırlıklı olarak retinal fotokoagülasyon ihtiyacında azalmaya bağlı mikro-vasküler sonlanım noktalarında %25 risk azalması bildirilmiştir.[23] Bu çalışmada 10 yıl boyunca takip edilen hastaların bir bölümü, çalışma bitiminin sonrasında 5 yıl daha yılda bir klinikte görülerek daha sonraki 5 yılda ise soru formları ile izlenmiştir. Uzun dönem takip esnasında ilk yılda hem yoğun hem de konvansiyonel tedavi grubu HbA1c düzeylerindeki fark ortadan kalksa da, 10 yıllık takip süresince yoğun tedavi (sülfonilüre/insülin) grubunda, konvansiyonel tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, mikrovasküler komplikasyon riskinde azalmanın sürdüğü gözlenmiştir.[24] Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen bu durum 'beta hücrelerinin metabolik hafızası' ya da 'hastalığın başlangıcındaki iyi metabolik kontrolün miras etkisi' kavramları ile açıklanmaktadır. Glisemi kontrolü ve diyabetik retinopati ilişkisi ile ilgili gittikçe daha dikkat çeken tartışma konusu ise glukoz ve HbA1c variabilitesidir.

Diyabetik retinopati gelişmesi ile ilişkili faktörler: Bunların birçoğu epidemiyolojik çalışmalarla tanımlanmıştır ancak çoğu DCCT ve UKPDS gibi kesitsel çalışmalarla da doğrulanmıştır. Bu faktörlerin çoğu ek ilişkili faktörlerdir (örneğin hiperglisemi ve diyabetin süresi). Gebelikte birçok kadında fetal riskleri minimize etmek için hızla glisemik kontrol sağlanır. Bu da belki de zaten iskemik olan retinaya kan akışını azaltarak ve büyüme faktörlerinin hızlı salınımına neden olarak retinopatinin kötüleşmesine yol açar. Bu fenomen gebe olmayan ancak çok hızlı glisemik kontrol görülebilmektedir. Bu durumlarda dikkatli retinal takip gereklidir.

Retinopati gelişimi için ilişkili risk faktörleri;

1. Hiperglisemik maruziyet: Yüksek HbA1c ve diyabetin süresi
2. Mikrovaskuler hastalıkla ilişkili: Diyabetik nefropati
3. Kapiller kaçak/endotel hasarı olanlarda: Hipertansiyon ve hiperlipidemisi olanlarda
4. Gliseminin hızlı düzeltilmesi: Gebelik ve sürekli subkutan insülin pompa tedavisi (CSII) alanlarda
5. Hipoksi: Sigara içme
6. Diğerleri: Obezite, alkol kullanımı, fiziksel inaktivite

Glisemik kontrol DCCT çalışması tip 1 diyabette ve UKPDS çalışması tip 2 diyabetlilerde hem yeni retinopatinin primer önlenmesinde ve mevcut retinopatinin progresyonunun sekonder koruması için iyi glisemik kontrolün yarar sağladığını göstermiştir. Dahası glisemik kontrolün uzun dönem yararları olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat daha önce belirtildiği gibi gliseminin hızlı düzeltilmesi de retinopatinin erken kötüleşmesine neden olur. Bunu bilerek glisemik kontrolü sağlarken dikkat edilen birçok çalışmada uzun dönemde intensif insulin rejimi alan hastalardaki retinal sonuçların konvansiyonel tedavi edilen kontrollerden daha iyi olduğu gösterilmiştir.[23,24]

Gelişmiş retinopati: Kaliteli veriler eksik olsa da, ileri düzey retinopati geliştikten sonra sıkı glisemik kontrolün pek yararı olmaz veya hiç olmaz. Bu, en iyi pankreas transplantasyonu yapılan hastalarda gösterilmiştir.[25,26] Nakil grubunda normoglisemiye ulaşılmasına ve sürdürülmesine rağmen, iki yılda retinopati ilerleme veya görme kaybı oranlarında gruplar arasında fark yoktu. Nakledilen hastalarda üç yılda daha az kötüleşme olduğu yönünde bazı öneriler vardı.[25]

Diyabetik retinopatide takip ve tarama: Düzenli retinal muayene tüm ulusal kılavuzlar tarafından önerilmiştir. ADA, tüm 10 yaş üzerindeki tip 2 diyabetlilerin tanısı esnasında; tip 1 diyabetli hastalarında tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde uzman tarafından muayenesini önermektedir. Sonraki vizit sıklığı tartışmalıdır. ADA retinopati için yıllık değerlendirme, başlangıçta retinopati saptanmayanlarda 2 veya daha fazla yılda muayene önermiştir. Liverpool'daki çalışmalar, tip 2 diyabetik hastalarda 2 yıldan az sürede retinopati yokluğundan ciddi değişime ilerleyen minimal progresyon gösterebildiğini belirtmiştir. En etkili takip, kişisel araştırmadır ve UK'de görülmüştür ki dijital fundus fotografi hem optometrist tabanlı slit ışık oftalmoskopi ve opportunistik direkt oftalmoskopiden üstündür. Ulusal tarama komitesi ve Ulusal diyabet çalışma servisi diyabetik herkes için yıllık iki alan dijital fundus fotografiyi önermektedir.

Diyabetik retinopati, çalışan yaş grubundaki popülasyonda önde gelen körlük nedenleri arasında yer alsa da, zamanında tanı ve tedavi ile büyük oranda görme kaybı ödenebilmektedir. Nonproliferatif diyabetik retinopati evresinde diyabetik makülopati gelişmediği takdirde hastanın retinopatiye rağmen bir şikayeti yoktur. Hatta PDR'nin erken evrelerinde bile hastanın görmesiyle ilgili şikayeti olmayabilir. Bu nedenle diyabetli hastalarda düzenli göz dibi muayenesi büyük önem taşımaktadır. Burada önde gelen amaç, hastanın henüz görmesi etkilenmeden, görmeyi tehdit eden retinopati varlığını tespit ederek zamanında müdahaleye imkan sağlamaktır. Diyabetik retinopati diyabetin uzun dönem organ hasarlarındandır. Göz dibinde ilk lezyonlar, tip 1 diyabet başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra beklenmektedir. Bu nedenle puberte başlangıcı veya 10 yaş ve üstündeki (hangisi önce ise) tip 1 diyabetlilerde tanıyı takiben 3-5 yıl içerisinde detaylı ilk göz muayenesinin yapılması önerilmektedir.[25] Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde ise, diyabet tanısı öncesindeki diyabet süresi, sinsi seyrinden ötürü, çoğunlukla bilinmemektedir. Bu nedenle de di-

yabet tanısı konduğunda, hastanın detaylı göz muayenesi de planlanmalıdır.[21] Gerek tip 1, gerekse tip 2 diyabetlilerde, ilk muayeneyi takiben en az yılda bir kez göz dibi muayenesi önerilmektedir, ancak uygun hastalarda bu aralık iki yıla kadar uzatılabilir. Diyabetik retinopati saptanan ve ilerlemekte olan hastalarda ise takip aralığı daha sık olacaktır.

Gebelik planlayan veya gebe kalan diyabetli hastalarda ise en geç ilk 3 ayda detaylı göz muayenesi yapılmalı, gebelikte retinopatinin progresyon riski açısından hasta yakından takip edilmelidir. Gebelikte de hastalar ilk gelişte ve 28. haftada taranmalıdır. Eğer ilk vizitte bir retinopati mevcutsa 16-20 hafta arasında da ek inceleme yapılmalıdır. Hamilelik sonrası 1 yıl boyunca da yakın takibin sürdürülmesi gerekmektedir.[26] DCCT'nin gebelerde yapılan kolundaki sonuçlar bu yaklaşımı desteklemektedir. Bu çalışmanın hem konvansiyonel hem de yoğun tedavi gruplarında, gebe diyabetlilerde gebe olmayan diyabetlilere nazaran retinopatinin kötüleşme riskindeki artış, hamilelik sonrası 1 yıl boyunca da sürmüştür.[27]

Nefropati

Diyabetin hedef organları arasında böbrekler önemli yer tutmaktadır. Diyabetik nefropati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY)'nin en önemli nedenidir. Diyabetik nefropati mikroalbüminüri ile başlar, klinik proteinüri, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalması ile devam eder. Diyabetin süresi, yaş, genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, obezite, insülin rezistansı, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-I)'in yüksekliği ve sigara tüketimi diyabetik nefropati gelişimini etkileyen başlıca risk faktörleridir.[28,29] Diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar tip 1 diyabette genellikle hastalığın başlangıcından en erken 5 yıl sonra, tip 2 diyabette ise hastalığın ilk tanısı sırasında da görülebilmektedir. Glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonunun diyabetik nefropatinin progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavi stratejileri günümüzde uygulanmasına rağmen, SDBY gelişen diyabetli hasta sayısı hala yüksektir. Tip 1 ve tip 2 diyabette böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte tip 1 diyabette nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon ve kardiyovasküier hastalıklar, nefropati geliştikten sonra oluşur. Tip 1 diyabetli hastalarda başarılı pankreas transplantasyonundan sonraki ilk 5 yıl içinde kan glukoz düzeyleri regüle edilmesine rağmen glomerüler lezyonlarda iyileşmenin sağlanamadığı ancak transplantasyondan 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür.[29,30]

Diyabetik nefropati patogenezinde kötü kontrollü hipergliseminin yanısıra hemodinamik, genetik, metabolik faktörlerin yanı sıra kronik inflamasyon, insülin direnci, oksîdatif stres, eritropoetin ve vitamin D eksikliği ile birlikte bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir.[9] Son yapılan çalışmalar, adiponektin düzeyindeki azalmanın hem insülin direncine hem de kronik böbrek hastalığı (KBH)'na neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca eritropoetin düzeyindeki azalmanın da insülin rezistansı ile birlikte kronik böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir.[31]

Düşük glisemi seviyeleri, yeni başlayan albüminüri insidansını azaltabilir ve progresyon hızını yavaşlatabilir.[28-32] Ortalama plazma glukozunu düşürerek yoğun insülin tedavisi, kısmen glomerüler hasar için risk faktörleri olduğu düşünülen erken glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofiyi tersine çevirerek etki edebilir.

Primer koruma: Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda normogliseminin sağlanıp uzun süreli sürdürülmesi ile diyabetik nefropatinin önlenebileceği veya progresyonunun geciktirilebileceği gösterilmiştir.[33,34] İntensif insülin tedavisinin konvansiyonel insülin tedavisine kıyasla, kan glukozunu daha iyi regüle ettiği ve bu sayede diyabetik nefropatinin önlenebildiği veya geciktirilebildiği ortaya konmuştur. Amerikan Diyabet Derneği glisemik kontrol için HbA1c düzeyinin %7'nin altında olmasını önermektedir.[35]

DCCT çalışmasında normal albümin atılımı olan 1365 hastada. 9 yıla kadar (ortalama 6,5 yıl) takip edildi, yoğun tedavi ile albüminüri insidansında önemli bir azalmaya yol açtı.[36] Tüm çalışma popülasyonunda yeni başlangıçlı ciddi şekilde artmış albüminüride (makroalbuminüri) önemli bir azalma görüldü. Retinopati vakasına benzer şekilde, DCCT sırasında normale yakın glisemi ile önceki yoğun tedavi, DCCT sonrası deneme periyodu sırasında HbA1c değerlerinde bir fark olmamasına rağmen, diyabetik nefropatinin başlangıcını ve ilerlemesini geciktirmede genişletilmiş bir fayda sağlamıştır.[36,37] EDIC'de 16 yıllık takip süresinden sonra başlangıçta yoğun glisemik kontrole atanan hastaların, glomerüler filtrasyon hızı (GFR<60ml/dk) olarak tanımlanan bozulmuş böbrek fonksiyonu geliştirme olasılığı önemli ölçüde daha düşük tesbit edilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı gibi böbrek sonuçları nispeten daha nadirdi.[37]

Kombine renal ve pankreas transplantasyonu (normoglisemiyi yeniden sağlamak için) ve yoğun insülin tedavisi, renal allogreftlerde tekrarlayan diyabetik nefropatiyi geciktirebilir, bu da titiz glisemik kontrolün koruyucu etkisinin bir başka kanıtıdır.[37]

Sekonder koruma: Bu evrede kan glukozu ile birlikte kan basıncının regüle edilmesi ve varsa hiperkolesteroleminin tedavi edilmesi amaçlanmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) tedavisi sayesinde mikroalbuminüri yüksek bulunan diyabetli hastalarda proteinüri düzeyinin azaldığı ve bu sayede nefropatinin progresyonunda ve nefropatiye bağlı mortalitede de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.[32] Yoğun insülin tedavisi, orta derecede artmış albüminüri olan hastalarda da etkilidir.[33] İlerlemeyi önlemeye ek olarak, göreceli normoglisemininin sürdürülmesi, genellikle protein atılımının derecesini azaltır, ancak bu etki için genellikle bir ila iki yıl gerekir.[38,39] Aşikar diyabetik nefropati durumunda tek başına katı glisemik kontrolden önemli fayda sağlanamaması, kaliteli çalışma verileri az olmasına rağmen, diğer faktörlerin (intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofi gibi) progresif hastalığa daha büyük ölçüde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu geç aşamada genellikle belirgin glomerüloskleroz vardır.[38,39]

Diyabetik Nefropatide Takip Ve Tarama: Diyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir.Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda 5 yıldan önce diyabetik nefropatinin gelişmesi oldukça nadirdir. Genellikle hastalığın tanısından 5-15 yıldan sonra gelişir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ise diyabet tanısından önce uzun süreli asemptomatik bir dönem olduğu için diyabetin ilk tanısı ile birlikte diyabetik nefropati saptanabilir. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik nefropatiye ilişkin taramanın diyabetin tanısından 5 yıl sonra yapılması önerilirken, tip 2 diyabetli olgular ise taramanın ilk diyabet tanısı ile birlikte yapılması gerekir, ilk taramada patoloji saptanmayan olguların daha sonra yılda bir kez diyabetik nefropati açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.[13,28,29]

Nöropati

Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun (DM) en sık görülen, en fazla morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropati tipi olup travmatik olmayan amputasyonların %50-75'inden sorumludur. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Nöropati varlığı ampütasyon sıklığını 1,7 kat artırmaktadır. Prevalansı nöropatiyi tanımlamakta kullanılan metodların ve kriterlerin değişkenliğine bağlı olarak %10 ile 90 arasında bildirilmektedir. Tüm diyabet tiplerinde diyabetik nöropati görülmektedir. Tip 2 DM hastalarında tanı anında klinik olarak %8 civarında periferik nöropati mevcutken; bu oran 10 yıldan sonra %40'lara ulaşmaktadır. Tip 1 DM hastalarında tanı anında nöropati saptanmazken tanıdan 5 yıl sonra nöropati görülmeye başlanmaktadır.[40,41]

Diyabetik nöropatiye yol açan patogenezden sorumlu başlıca nedenler persistan hiperglisemi, oksidatif stres, mikrovasküler yetersizlik, defektif nörotropizm ve otoimmünite bağımlı sinir destrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sigara kullanımı, alkol alımı, düşük sosyokültürel düzey ve renal yetersizlik nöropatinin oluşumu ve progresyonu için patogeneze katkı sağlayan diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır.[40,41]

Persistan hiperglisemi, polyol yolunun aktivasyonu, miyoinozitol düzeyinin azalması ve proteinlerin nonenzimatik glukozillenmesi ile sinirleri etkileyebilmektedir. Sinir sistemi hücrelerinin glukoz alımı insülinden bağımsızdır. Kanda glisemi düzeyleri arttıkça intrasellüler glukoz düzeyleri de artmaktadır. Hiperglisemi sırasında heksokinaz doygun olduğu için glukoz polyol yoluna girerek sırasıyla aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri aracılığıyla önce sorbitole, sonra da fruktoza dönüşmektedir. Polyol yolunun aktivasyonu miyoinozitol deplesyonuna, protein kinaz C (PKC) aktivitesinin bozulmasına ve sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATPaz) aktivitesinin azalmasına yol açarak sinir ileti hızının yavaşlamasına neden olmaktadır. Şorbitol ve früktoz, sinir hücresi membranından geçemediğinden hücre içinde kalır ve hücre içi ozmolarite ve buna bağlı olarak su tutulumu artar. Sinir hücresi içerisinde sorbitol artışı akson içinde sodyum birikimine neden olmaktadır. Polyol yolu aktivitesinin artışına bağlı NADPH'deki bu azalma nöromodülatör ve vazodilatatör etkiye sahip nitrik oksitin üretilmesini azaltır. Bu durum sinir kan akımında azalmaya neden olur. Sonuç olarak sinir iletim hızında yavaşlama (azalma) ve sinirde yapısal bozulma görülür. Glukoz nonenzimatik olarak proteinlerle birleşebilmektedir. Hiperglisemide proteinlerin glukozilasyonu, fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Nonenzimatik glukozilasyona uğramış proteinler çapraz bağlı glikoproteinlere AGE'ye dönüşür. AGE oluşumu glukoz düzeyi ve hipergliseminin süresine bağlı olarak artar. Miyelin proteinlerinin glukozilasyonu sinir iletiminin bozulmasına yol açmaktadır. AGE endonörium içinde özellikle aksonlarda endonöral kapillerlerde ve perinöriumda yerleşerek aksonal transportu bozabilmektedir.[40-42]

Optimal glisemik kontrol diyabetik nöropatinin prevansiyonunda çok önemlidir. DCCT'de intensif tedavi alan ve optimal glisemik kontrol sağlanan tip 1 DM hastalarının 5 yıllık izleminde klinik olarak nöropatisi olanlarda sinir ileti hızının arttığı gösterilmiştir.[43] Bu gruptaki hastaların 2012 yılında yapılan sistemik taramasının sonuçlarına göre glukoz kontrolünün iyileştirilmesinin sinir ileti hızını ve vibrasyon eşiğini düzelttiği gösterilmiştir.[44] Optimal glisemik kontrolün yanı sıra dislipideminin ve hiper-

tansiyonun iyi kontrol edilmesi, sigara ve alkol kullanımının engellenmesi diyabetik nöropati de dahil olmak üzere, diyabetin tüm mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ya da geciktirilmesi yönünden önemlidir. Diyabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisinde sıkı glisemik kontrolün rolü Cochrane'da yayınlanan bir derlemede Tip1 DM ve Tip2 DM'li hastalar incelenmiştir. Bu makalelerde distal simetrik polinöropatinin önlenmesinde sıkı glisemik kontrolün rolü araştırılmıştır. Bu amaçla 1966-2012 yılları arasında yayınlanmış olan ve en az 1 yıllık süre sonunda nöropatinin değerlendirildiği sıkı glisemik kontrol çalışmaları araştırmaya dahil edilmişler. Bu kriterlere uygun 17 randomize çalışma bu meta analize dahil edilmişler. Bu incelemelerin 7 tanesi Tip1DM'liler, 8 tanesi Tip2DM'lilerde yapılmış, geriye kalan ikisi ise her iki DM'li hastalarda yapılmıştır. Tip1DM'li 11228 hastadan oluşan toplam 2 çalışmada sıkı glisemik kontrolün nöropati gelişme riskini yıllık 1,84 oranında azalttığı sonucu ortaya çıkmıştır. Benzer olarak 6669 hastadan oluşan toplam 4 çalışmada da Tip2DM'lilerde yıllık nöropati gelişme riskinin %0,58 olduğu ortaya konulmuştur. İkincil sonlanım noktalarının her iki popülasyonda da sıkı glisemik kontrol lehine olduğu sokucuna ulaşılmıştır.[44]

Diyabetik nöropatide takip ve tarama: Tüm tip 2 DM hastaları tanıdan itibaren, tüm tip 1 DM hastaları da tanının 5. yılından itibaren diyabetik nöropati yönünden takip edilmelidir. Farklı nöropati tiplerinin aynı hastada eş zamanlı bulunabileceği unutulmamalıdır.[1,27] Diyabetik nöropati saptansın saptanmasın tüm diyabetikler yıllık olarak nöropati yönünden izlenmelidir. Yıllık nörolojik muayene tekrarı yapılmalı, nöropati yönünden anamnez tekrar alınmalıdır. Her vizitte ayak muayenesi hekim tarafından yapılmalıdır. Diyabetli hastalara her gün ayaklarını muayene etmeleri öğretilmeli, glisemik kontrol, diyabet komplikasyonları ve diyabetik ayak yönünden gerekli diyabet eğitimi verilmelidir.[45,46]

Otonom Nöropati

Nöropati periferik duyu ve motor sinirlerin yanısıra otonom sinir sistemini de etkiler. Otonom nöropati tepeden tırnağa tüm sistemleri tutabilir. Gastroparezi, erektil disfonksiyon (impotans), diyabetik diyare, diyabetik sistopati ve ortostatik hipotansiyon sık karşılaşılan otonom nöropatilerdir. Diyabetik otonom nöropati multiorgan tutulumu ve yavaş gelişme özellikleri nedeniyle sıklıkla hem hasta hem de hekim tarafından oldukça geç farkına varılır. Buna karşılık diyabet hastalarındaki semptomlar ayrıntılı irdelenmeden nöropati tanısı konulursa diğer olası tanıların atlanmasına neden olabilir.[47,48]

Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati: Diyabetik nöropati, otonom sinir sistemini de etkiler. Kardiyovasküler sistemin en önemli yapıları sinüs düğümü, ventriküller (sistol sonu ve diyastol sonu volümler) ve mikrosirkülasyonu da içeren kan damarlarıdır. Sempatik-parasempatik denge, bu üç yapının fonksiyonlarını düzenlemektedir. Sonuçta otonom sinir sistemi kalp hızını, kalbin kasılmasını ve kan damarlarının dilatasyon ve kontraksiyonunu düzenlediği için otonom nöropati gelişen diyabetli hastalarda kardiyak fonksiyonlarda bozulma görülür. Diyabetik otonom nöropati gelişen hastalarda yaşam kalitesinin azalması yanı sıra, ölüm riski artmakta ve hastaların tedavi maliyetleri yükselmektedir. Diyabetik otonom nöropatisi olan hastalarda beş yıllık mortalite, nöropatisi olmayan hastalara göre üç kat daha fazladır. Semptomatik otonom nöropatisi olan hastaların %25-50'si tanıyı takip eden 5 yıl içinde özellikle sessiz miyokard infarktüsü ve kardiyak aritmiler nedeniyle kaybedilmektedir.[47,48]

Yaş ile diyabet süresine ek olarak, kötü glisemik kontrol ve diğer diyabet komplikasyonlarının varlığı kardiyovasküler otonom nöropati (KON) gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve hiperinsülinemi gibi pek çok kardiyovasküler risk faktöründe KON gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün diyabetik otonom nöropatinin gelişimini ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. DCCT'de sıkı glisemik kontrol ile hastaların %53'ünde KON'da azalma meydana gelmiştir. Sıkı glisemik kontrol ile bir yıllık sürede HRV'de düzelme oluşabilmektedir. DCCT'nin ilk sonuçlarını takiben katılımcıların 13-14 yıl sonraki izlem çalışmasında (EDIC study), önceden yoğun insulin tedavisi alan grupta konvansiyonel tedavi grubuna göre KON sıklığı daha düşük bulunmuştur.[49]

Diyabetik gastrointestinal otonom nöropati: Sıkı glisemik kontrolün diyabetik otonom gastrointestinal nöropatinin gelişimini ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Plazma glukoz değerinin 200 mg/dL üzerinde olması gastroparezi semptomlarını artırır ve gastrik boşalmayı uzatır. Bu nedenle gastroparezili hastalarda semptomlarda ve gastrik boşalmada düzelme için optimal glukoz kontrolünün sağlanması gerekir.[50]

MAKROVASKÜLER HASTALIKTA YOĞUN GLİSEMİK KONTROLÜN FAYDALARI

Makrovasküler hastalık (inme, periferik arter hastalığı ve koroner hastalık) diyabetik hastalarda 3-5 kat daha sıktır. Ateromlar, diffuz ve distalde olma eğilimindedir ve plak rüptürüne ilerleyebilir. Makrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için çoklu risk

faktörü değişikliği gereklidir. HbA1c'nin azaltılması önemlidir ancak kan basıncı ve lipidlerin azaltılmasının önemi kadar güçlü değildir. Yüksek glukoz, vasküler dokularda protein kinaz C aktivasyonu, AGE oluşumu ve oksidatif stres gibi biyokimyasal mekanizmlar ile hasar yaratır. Sıkı glisemik kontrolün makrovasküler sonuçlar üzerine yararlı etkisinin gösterilmesi 10-20 yıl sürmüştür. UKPDS'de gösterildiği gibi iyi glisemik kontrol sağlanması, tanının ilk yıllarından itibaren önemlidir, miras etkisi nedeniyle yararlan uzun yıllar devam etmektedir. Kan basıncındaki ufak farklılıklar, kardiyovasküler sonuçlarda büyük farklılıklara dönüşür bu nedenle optimal kan basıncı hedefi diyabetiklerde daha düşük tutulmalıdır. Tip 2 diyabette primer koruma için düşük doz aspirin kullanımı hakkında kesinlik yoktur. Yararları açık değildir, riskleri belirgin değildir (randomize çalışmalar yapılmaktadır).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetli hastalarda yapılmış olan uzun soluklu izlem çalışmaları başta mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere metabolik komplikasyonların kötü glisemik kontrollü hastalarda daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. UKPDS yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolün diyabet komplikasyonları üzerindeki etkisini inceleyen en önemli çalışmalardan biridir. UKPDS çalışmasında intensif glisemik kontrol sağlanan olgularda mikrovasküler komplikasyonların belirgin olarak azaldığı, ayrıca uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlarda da konvansiyonel tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendiği ve bu anlamlı farkın glisemik kontrolün bozulmasını takip eden yıllarda dahi sürdüğü bildirilmiştir.[51] Benzer bir şekilde tip 1 diyabetli hastalarda yapılmış DCCT/EDIC çalışması intensif glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonlar azalttığını, iyi glisemik kontrolün kaybedilmesini takip eden dönemde dahi kardiyovasküler olayların %42 oranında azaldığını göstermiştir.[52] Diğer taraftan iyi glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlediği birçok benzer büyük ölçekli çalışma ile teyit edilmesine karşın, UKPDS'yi izleyen diğer çalışmalar özellikle daha uzun süreli diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından daha olumsuz bir ilişkiyi ortaya koymuştur. 'Veterans Affairs Diabetes Trial' (VADT) çalışmasında ortalama 10 yıllık diyabeti olan bireylerde iyi glisemik kontrol sağlanması kardiyovasküler risk açısından belirgin bir fayda sağlamamıştır.[53]

ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease) çalışmasına 11.140 diyabetli hasta katılmıştır. Bu çalışmalarda sıkı glisemik kontrol amaçlanmış ve HbA1c seviyesi %6,5 altı düzeyler olarak hedeflenmiştir. Primer sonlanım noktası majör makro ve mikrovasküler olay gelişmesi olarak belirlenmiştir. 5 yıllık izlem sonunda sıkı glisemik kontrol grubunda ortalama HbA1c %6,5 iken standart tedavi grubunda %7,3 olarak tespit edilmiştir. Ortalama kan şekeri de kontrol grubuna göre 21,9 mg/dl daha az ölçülmüştür. Sıkı glisemik kontrol hedeflenen diyabetik grupta kontrol grubuna göre mikro ve makrovasküler olay insidansında azalma saptanmıştır (yaklaşık %10). Bu düşüklüğün nedeni olarak hem yeni gelişen nefropati insidansında azalma hem de var olan nefropatinin kötüleşmesinde yavaşlama olarak gösterilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün uygulandığı hastalarda makroalbüminüri gelişiminde azalma ve son dönem böbrek yetmezliği ve renal transplantasyon tedavisinde azalmaya eğilim olduğu tespit edilmiştir. ADVANCE54 çalışmasında diyabetik nefropati gelişimi, intensif tedavi kolunda daha az gözlenirken majör kardiyovasküler olaylar ve ölüm oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Yüksek kardiyovasküler riskli hastaların incelendiği The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışmasında ise intensif glisemik kontrol ile kardiyovasküler olaylarda bir azalma gözlenmediği gibi kardiyovasküler nedenli ölümlerde, kilo alımında ve hipoglisemi sıklığında artış rapor edilmiştir. Bu çalışmaların bize verdiği mesaj, yeni tanı almış, genç, henüz komplikasyonların gelişmemiş olduğu hasta grubunda iyi glisemik kontrol ile kardiyovasküler açıdan fayda sağlanırken diyabet süresinin uzun olduğu, komorbid problemlerin eşlik ettiği, daha yaşlı ve hali hazırda yüksek kardiyovasküler olay riski bulunan diyabet hastalarında sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler olayları azaltmadığı, hatta hipoglisemi sıklığını artırmak suretiyle kardiyovasküler nedenli ölümleri artırabileceği şeklinde özetlenebilir.[54,55]

Bir meta analizde 33.040 hastadan oluşan 5 adet prospektif randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir.[4] Sıkı glisemik kontrolün ölüm ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından standart glisemik kontrole göre karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmalarda sonlanım noktası olarak non-fatal MI, koroner kalp hastalığı, inme ve tüm nedenlerle ilişkili mortalite olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sıkı glisemik kontrol olan grupta standart kontrole göre HbA1c seviyesi %0,9 daha düşük saptanmıştır. Sıkı glisemik kontrolün nonfatal Ml'da %17 ve koroner kalp hastalığında ise %15 oranlarında bir azalma sağladığı görülmesine rağmen inme ya da tüm nedenlere bağlı mortalite de anlamlı bir fark yaratmadığı ortaya çıkmıştır.[55]

Ocak 1970'den-Ekim 2010'a kadar olan kalp yetmezliği çalışmaları pub-med-cochrane'dan toplanmış ve bir meta analiz yapılmış. Amaç sıkı ve normal glisemik kontrolün koroner kalp yetmezliği (KKY) ilişkili (fatal-non fatal) olay üzerine etkisi incelenmiştir.[56] Bu kapsamda 8 çalışmada 37229 hasta top-

lanmıştır, iki grup arasında ortalama HbA1c farkı %0,9 olarak saptanmıştır. KKY ilişkili olay açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, alt grup analizinde tiazolidinedion kullanan grupta KKY riskinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın daha önce KKY üzerine yapılan çalışmalardan farklı olarak, sıkı glisemik kontrolün etkisinin gözlenememiş olmasını, çalışmaya katılan hastaların diyabet sürelerinin uzun olması nedeni gösterilmiş, ayrıca hali hazırda diyabetin kardiyak yan etkilerini taşıyor olması ve çalışmanın görece kısa olan gözlem süresi olması olarak açıklanmıştır. Ayrıca tedavi modalitelerinden bir kısmının KKY riskini arttırması sıkı glisemik kontrolün olumlu etkilerinin çalışmanın genelinde görülmesini engellemiş olabilir.[56]

Sonuç olarak diyabet insidansının giderek arttığı günümüz dünyasında daha iyi bir diyabet tedavi yönetimi gereksinimi son derece açıktır. Diyabet hastalarında glisemik kontrol mutlaka tedavinin ana merkezi olmakla birlikte, her hasta özelinde diğer kardiyovasküler risk göstergelerinin net bir şekilde ortaya konulması ve bu faktörlerin her birinin ayrı ayrı tedavisi ile hastanın diyabet yönetimine bir bütün olarak yansıtılması, tedavi başarısını artıracaktır.

Diyabetik Kardiyomiyopati

Tedavideki tüm gelişmelere rağmen halen tip 2 diyabetli hastaların majör mortalite sebebi kardiyak komplikasyonlar, özellikle de hızlanmış ateroskleroz yüzünden gelişen iskemik kalp hastalığına yol açan makroanjiyopatik sorunlardır.[56] Ancak tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği de artık sık olarak görülmektedir ki çoğu kez gözden kaçmaktadır.[56] Aslında diyabet hastalarında kalp yetersizliği prevalansı %9-22'dır.[57] Framingham çalışmasında kalp yetersizliğinde diyabetli erkeklerde 2-3 kat kadınlarda ise 5 kat artış olduğu vurgulanmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. UKPDS, Cardiovascular Health Study, HyperGEN, Strong Heart Study ve Euro Heart Failure Surveys diyabetik kardiyomiyopati ile kardiyak sertleşme (stiffness) ve hipertrofinin ilişkisine dikkat çekmiştir. Özellikle diyabetli kadınların, diyabeti olmayanlara nazaran daha fazla sol ventrikül kitlesine sahip oldukları ve kalp hızlarının da daha yüksek olduğu bilinmektedir.[58] Ayrıca diyabetlilerde uzamış izovolümetrik relaksasyon zamanı, sol ventrikül diyastolik dolum oranında azalma, anormal transmitral akım hızları ve egzersize anormal yanıt klasik bulgulardır. Kalp yetersizliği olan hastalarda diyabet gelişmesinin artışı da oldukça ilginç bir bulgudur.[58]

Diyabetik kardiyomiyopatinin başlıca bulgusu kardiyak hipertrofidir.[59,60] Hiperglisemi ve tekrarlayan hipoglisemiler yüzünden oluşan diyabetik metabolik çevre, lipid metabolizmasındaki değişiklikler ve özellikle serbest yağ asitlerinde (free fatty acid; FFA) artış ve hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci, inflamatuvar sitokinlerin artması, mikrovaskuler iskemi, renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler ve kardiyak otonom nöropati olası sorumlu mekanizmalardır. Sol ventrikül kitlesi ve duvar kalınlığının artması, öncelikle diyastolik, daha ilerleyen dönemlerde de sistolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. Bu yapısal değişiklikler Framingham çalışmasına göre glisemik kontrol ile korelasyon göstermektedir. Doku doppler ekokardiyografi ve konvansiyonel ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda %40-75 sistolik disfonksiyon ise %24 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir.[61,62] Kullanılan ölçüm tekniklerine bağlı olarak diyastolik disfonksiyona sıklıkla sistolik disfonksiyon eşlik etmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati prognozu da kötüdür ve mikroalbuminüri gelişen hastaların çoğunda bulunmaktadır. Kardiyomiyositlerdeki bu hasar, kardiyak kontraktilitenin bozulmasına, miyosit disfonksiyonunun ilerlemesine, miyosit hasarına ve hücre ölümüne bağlıdır.[62,63] FFA oksidasyonunun artması, lipotoksisite nedeniyle gelişen mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresinde artma apoptozis ve otofajiye neden olmakta; ayrıca oksidatif stres artışı ve profibrotik gen aktivasyonu ile inflamas-yonun artması sonucu iç içe geçmiş bir dizi metabolik süreç patogenezde rol almaktadır.[63,64]

Diyabetik kardiyomiyopatide metabolik olayları başlatan sürecin hiperglisemi olduğu düşünülmektedir.[60,64] Kronik hiperglisemi ile oluşan ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products-AGE) sinyalizasyonundaki artış ile kollajen gibi uzun ömürlü proteinlerin miyokardiyal yapısal proteinleri değiştirmesi ve anormal çapraz bağlar oluşturması miyokardiyal sertleşme (stiffness) artışına ve kompliyansımn azalmasına yol açar. Özellikle AGE'lerin kollajen, laminin, fibronektin ve elastin gibi ekstrasellüler matriks proteinleri ile çapraz bağ (cross-link) oluşturması ile bunların yapısı ve fleksibilitesiyle birlikte miyokardiyal elastisite ve kardiyak relaksasyon bozulur, diyastolik dis-fonksiyon gelişir.[60-64] Tip 2 diyabetli tüm hastaların kardiyomiyositlerinde immünhistokimyasal boyamada anti-AGE antikorları ile güçlü pozitif yanıt gösterilmiştir. Normal koşullara göre AGE birikimi diyabetli kişilerde 14 kat daha yüksektir Tip 1 diyabetlilerde de serum AGE düzeyleri sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun bir göstergesi olan sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı ile ilişkili bulunmuştur.[63-65] AGE birikimi sadece hipergliseminin değil, aynı zamanda metabolik patlamanın da göstergesi olup oksidatif stres ve inflamasyonu artırır. Ancak AGE'lerin serum düzeylerinden çok dokuda birikmeleri ve protein, nükleus ve lipidlerin

yapılarını değiştirmeleri patogenezde çok daha önemlidir. AGE'lerin reseptörleri olan RAGE'leri uyarması nükleer faktör kappa-B (NF-kB) aktivasyonu ile beta myozin ağır zincirlerini artırmaktadır. Ayrıca bu aktivasyon ile myokardiyal fibrozise sebep olan 'dönüştürücü büyüme faktörü beta' (transforming growth factor beta; TGF-beta) aktive olmaktadır. Bu durum sarkoplazmik retikuluma Ca reuptake'ini bozmakta ve diyastolik disfonksiyon oluşmaktadır.[60-67]

Diyabetik kardiyomiyopati aslında bir mikrovasküler komplikasyon gibi düşünülebilir. Çünkü mikrovasküler spazm ile kan akımının azalması ve iskemi ile arteriyollerde hiyalin değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, küçük damarlarda mikroanevrizmalar ve perivasküler fibrozis oluşmaktadır.[68]

Serebrovasküler Hastalık

Diyabette serebrovasküler hastalıklar; geçici iskemik atağa bağlı nörolojik semptom ve bulgulardan, serebral infarktüs veya serebral hemorajinin yol açtığı inme olarak adlandırılan kalıcı nörolojik defisitlere kadar geniş bir spektrumu içerir. Yine diyabette artmış sıklıkta vasküler demansa bağlı bilişsel bozukluklar sonucu oluşan 'Alzheimer demansı' da sık görülür. Bütün dünyada serebrovasküler hastalıklara bağlı ölümler üçüncü sıradadır ve sağlık harcamalarında ciddi yer tutmaktadır. İnme, özellikle 75 yaş üstü popülasyonun önemli hastalıklarından biridir, sıklığı bu yaşlarda en üst düzeye çıkar. Yaşlı popülasyonda diyabet prevalansının daha yüksek olduğu düşünülürse diyabete bağlı inme riski daha da artmaktadır. Ciddi sosyal sorun ve ekonomik yük oluşturan inmenin, önlenebilir majör risk faktöleri iyi bilinmesine rağmen sıklığı gittikçe artmaktadır. İnme için majör risk faktörlerinden olan tip 1 ve tip 2 diyabette inme sıklığı 2-3 kat artmıştır. Diyabet, hiperglisemi ve inme ilişkisi sanıldığından da karmaşıktır. Diyabetlilerde inmenin şiddeti, iyileşme süreci ve uzun dönem prognozu daha kötüdür.[69]

Diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve inme: Diyabetin serebral iskemi ile ilişkisi çok iyi bilinirken intraserebral hemoraji ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. Diyabete ilaveten asemptomatik tokluk hiperglisemisi, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve hiperinsülinemi ile de inme riskinin arttığı bilinmektedir. Akut inme esnasında hiperglisemi diyabeti olan ve olmayanlarda oldukça yaygın bir durumdur. İnme sonrası hipergliseminin devam etmesi önemli kötü prognostik faktörlerden birisidir.[1]

Diyabet, bütün yaş gruplarında inmenin en önemli bağımsız risk faktörlerindendir. İnmelerin %80'inin nedeni serebral infarktüsler, %15'ini ise serebral hemoraji oluşturur. İlk bir ay içinde ölümler infarktüsta %10 iken hemorajide %50 civarındadır.[1] İskemik inmenin fizyopatolojisi birbirinden farklı mekanizmalarla gelişebilmektedir. Yaklaşık yarıya yakınını damar içi tromboz oluşumu, dörtte birine yakınını kardiyak emboliler, geriye kalanları da küçük damarlardaki tıkanıklıklara bağlı laküner infarktlar ve karışık ya da nedeni bilinmeyen inmeler oluşturur.[69]

Yüksek glukozun beyine potansiyel patolojik etkileri basit olarak serebral ve sistemik dolaşımı bozma etkilerinin ötesindedir. Yüksek glukoz, oksidatif stresi arttırarak; ayrıca lökosit-endotelyal birikimi, lipoprotein birikimi ve pıhtılaşma faktörlerini aktive etmek suretiyle ateroskleroz gelişimine neden olur. Tekrarlayan oksidatif stresler sonucu oluşan AGE'ler, damar duvarında kollajen ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine neden olur. Bu değişiklikler, LDL-kolesterol partiküllerinin damar duvarında birikimi ile aterogenezi arttırır.[70]

Diyabet, hiperglisemi ve inme riski: Diyabet, bütün kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Kan glukoz regülasyonunun sağlanması ile kardiyovasküler riskin azalacağını öngören çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.[71-74] Birçok araştırmanın sonuçlarına göre hem tip 1 hem de tip 2 diyabette kan glukoz regülasyonu ile mikrovasküler komplikasyonlarda (retinopati, nefropati ve nöropati) belirgin azalma olurken makrovasküler komplikasyonlarda bu derece azalma görülmemektedir. Tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlardan daha sık görülmektedir ve ölümlerin %60'ından sorumludur.[69] Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Study- UKPDS'nin intensif tedavi kolunda hem insülin hem de sülfonilüre inme riskini azaltmamıştır. Diyet grubu ile metformin grubu karşılaştırıldığında metformin grubunda tüm mortalitede %36 azalmanın yanında, miyokard infarktüsü, ani ölüm, angına pektoris, periferik vasküler hastalıklar ve inmede %30 azalma görülmüştür. Metformin, insülin ve sülfonilüre ile karşılaştırıldığında diyabetle ilgili bütün komplikasyonlarda (inme ve miyokart infarktüsü vb.) daha belirgin azalma sağlamıştır. Çalışmaların heterojenitesi ve farklılıklar bu sonuçlara yol açmış olabilir. UKPDS çalışmasının daha ileri analizlerinde diyabetin erken döneminde 5 yıl süreyle sıkı glisemik kontrol altında olan hastalarla konvansiyonel grup arasında kardiyovasküler risk açısından, sıkı kontrol lehine faydalı sonuçlar bulunmuştur.[71] Bu faydalı etkinin daha sonra uzun yıllar devam ettiği de gösterilmiştir. Buna karşın, VADT ve ADVANCE çalışmalarında sıkı glisemik kontrolün faydaları gösterilememiştir.[1-5] Bu çalışmaların UKPDS'den farkı grupların daha yaşlı ve diyabet sürelerinin daha uzun olmasıdır. HbAlc'yi %6'nın altına çekmek gibi çok sıkı glisemik kontrolün hedeflendiği ACCORD çalışmasında da yararlı etkiler bir yana mortalitede artış görülmüş-

tür.[74] Ancak bu çalışma yaşlı ve kardiyovasküler riskleri yüksek olan bir grup hastayı kapsadığından kilo alımı ve hipoglisemi sıklığı da artmıştır.[75]

Periferik Vasküler Hastalıklar

Periferik vasküler hastalıklar (PVH, periferik arter hastalıkları) alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkayıcı hastalığı karakterize bir durum olup hem tip 1 hem de tip 2 diyabette sık görülen bir komplikasyondur. PVH diyabetli bireylerde, diyabeti olmayanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha ciddi ve yaygın seyreder. PVH gelişen diyabetli bir hastada beş yıllık takipte yaklaşık %4 oranında ampütasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü veya inme) ve %30 ölüm görülebilir. Mortalite yaklaşık %75 oranında olup kardiyovasküler nedenlidir. Diyabetteki anormal metabolik durum damarların hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkiler ve böylece pro-aterojenik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler damarların hücresel bileşenlerinde bozulma, kan hücreleri hemostatik faktörlerde değişiklik ve vasküler inflamasyonu içerir. PVH'da en sık görülen klinik bulgular intermitant klodikasyon ve periferik nabızların zayıflığı veya yokluğudur. PVH tanısı; öykü, fizik muayene ve ayak bileği-kol indeksi (ankle brachial index: ABI) ile konur. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi ve revaskülarizasyon önerilir. Risk faktörlerini iyi saptamak ve sıkı glisemik kontrol, PVH olan diyabet hastalarında morbiditeve mortaliteyi azaltır.

Periferik vasküler hastalıklar (PVH), alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkayıcı hastalığı ile karakterize durumları ifade eder.[76] Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette sık görülen bir komplikasyondur. PVH diyabetli bireylerde, diyabeti olmayanlara göre, daha erken yaşlarda ortaya çıkar, ek olarak daha ciddi ve yaygın seyreder.[77] PVH gelişen diyabetli bir hastada beş yıllık takipte yaklaşık %4 oranında ampütasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay [miyokard infarktüsü (MI) veya inme] ve %30 ölüm görülebilir. Mortalite yaklaşık %75 oranında olup kardiyovasküler nedenlidir.[78]

Diyabetli bireylerde yaş, diyabetin süresi, hiperglisemi düzeyi, sigara içimi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, yükselmiş kan basıncı, düşük HDL-kolesterol düzeyi, periferik nöropati ve retinopati varlığı PVH için bağımsız risk faktörleridir.[79] UKPDS Çalışması'nda HbAlc'deki her %1'lik artış PVH riskini %28 artırdığı saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada sistolik kan basıncında her 10 mmHg'lık artış PVH riskinde %25 artışa neden olmaktadır.[80]

Diyabette görülen damar hastalıkları hem mikrodolaşımı hem de büyük arterleri etkilemektedir. Diyabetik periferik arter hastalığı sıklıkla orta büyüklükteki arterleri etkiler ve genellikle anormal metabolik duruma bağlıdır.[81] Diyabetteki anormal metabolik durum damarların hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkiler ve böylece proaterojenik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler damarların hücresel bileşenlerinde bozulma, kan hücrelerinde hemostatik faktörlerde değişiklik ve vasküler inflamasyonu içerir.[4] Diyabetik damar hastalığında metabolik, humoral ve hemodinamik faktörler birlikte sorumludur.[12] Diyabette hiperglisemi, artmış serbest yağ asitleri, insülin direnci, artmış oksidadif stres ve endotelyial nitrik oksit (NO) sentazın inhibisyonu endotelyal fonksiyon bozukluğuna sebep olur.[4] NO sağlıklı damarda güçlü bir vazodilatatördür ve trombosit aktivasyonunu ve damar düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Diyabette var olan hiperglisemi, endotelyal NO sentaz tarafından NO üretimini inhibe eder, oksidatif stresi ve serbest oksijen radikallerini artırarak damar duvarlarında ateroskleroza duyarlılığı artırır.[82,83] Ayrıca hiperglisemi nedeniyle oluşan ileri glikasyon son ürünleri AGE'ler damar duvarlarında transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kappa B (nuclear factor kappa B: NFkB) ve aktivatör protein-1 gibi proinflamatuvar faktörlerin artmasına neden olur. NO fonksiyon kaybıyla birlikte bu proinflamatuvar süreç lökositlerde kemotaksi, adezyon ve transmigrasyona yol açarak köpük hücrelerine dönüşüme ve erken aterom plağı oluşmasına neden olur.[84,85]

Tip 1 diyabet hastalarında erken yoğun insülin tedavisi ile HbA1c düşürülmesinin hem mikro hem makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde hiperglisemi ve diyabetik komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğundan tip 2 diyabetli hastalarda da sıkı glisemik kontrol gereklidir. Bu konuda Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association: ADA) tarafından kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında mikro ve makrovasküler komplikasyonları önlemek için HbAlc'nin %7'nin altında tutulması önerilmektedir. Bu değer PVH olan diyabetli hastalar için de hedef olmalıdır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan veya 10 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda hedef %7-7,5 arasında olmalıdır.[82]

MORTALİTE

DCCT sırasında 6,5 yıllık yoğun insülin tedavisi, DCCT sonrası deneme döneminde HBA1C değerlerinde bir fark olmamasına rağmen, en azından sonraki 20 yılda mortalite riskini geleneksel tedaviye kıyasla azaltmıştır.[86]

Ortalama 27 yıllık bir takip süresini (1429 hasta) temsil eden DCCT/EDIC'in en son raporunda, başlangıçta yoğun tedaviye atanan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede mütevazı olsa da büyük bir

düşüş vardı (43 geleneksel grupta, 64'ü yoğun tedavi grubunda ölümler). En yaygın ölüm nedenleri KVH (%22,4), kanser (%19,6), akut diyabet komplikasyonları (hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz; %17,8) ve kaza veya intihar (%19,6) idi. Ortalama HbA1c düzeyleri yüksek olan hastalarda ve böbrek hastalığı olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksekti. DCCT yoğun tedavi grubundaki mortalite oranının Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaş eşleştirilmiş diyabetik olmayan bir popülasyona benzer olduğu gösterilmiştir.[86,87]

DCCT/EDIC'den elde edilen sonuçların tümü, gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgularla desteklenmemektedir. Örnek olarak, İsveç Ulusal Diyabet Sicili kullanılarak yapılan bir çalışmada, diyabeti olan 33.915 ve olmayan 169.249 hasta ortalama sekiz yıl boyunca izlendi. Diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, ölüm riski tip 1 diyabeti olanlarda daha yüksekti. Risk, en yüksek (≥9,7) HbA1c değerlerine sahip olanlarda olmasına rağmen, tüm nedenler için HR, sırasıyla 8,51 ve kardiyovasküler mortalite 8,51 ve 10,46), HbA1c ≤6,9 olan hastalarda da yüksek riskli olduğu gösterilmiştir (HR 2,36 ve 2,92 için sırasıyla tüm nedenler ve kardiyovasküler mortalite). Bununla birlikte, bu bulgular, sekiz yıllık gözlem sırasında birçok hasta için HbA1c düzeylerinin eksik değerlendirilmesiyle hafifletilir ve bu da, tanı anından itibaren sürekli olarak iyi glisemik kontrolü olan hastalarda hala aşırı bir ölüm riski olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırır.[88]

YOĞUN GLİSEMİK KONTROLÜN ÖNÜNDEKİ OLASI ENGELLER

Hipoglisemi

Yoğun glisemik kontrol ile ilişkili başlıca yan etki hipoglisemidir. Tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda hedef HbA1c seviyeleri, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardaki azalmayı hipoglisemi riski ile dengeleyerek kişiye göre ayarlanmalıdır.[89]

Kilo Alımı

Kilo alımı, tip 1 diyabette yoğun diyabet tedavisinin potansiyel bir yan etkisidir ve insülin dozu beslenme alımıyla eşleştiğinde ve glukozüri ortadan kaldırıldığında ortaya çıkar. DCCT'de yoğun şekilde tedavi edilen gruptaki hastalar, geleneksel olarak tedavi edilen hastalara göre 4,6 kg daha fazla kazanmıştır. Çalışma sonunda, yoğun terapi grubunun%3'ü, geleneksel tedavi grubunun %19'u ile karşılaştırıldığında aşırı kilolu idi.[89]

Diğer Hususlar

Yoğun glisemik kontrolün uygulanmasının önündeki hastayla ilişkili ek engeller arasında, birden fazla günlük enjeksiyon sayısı ve kan şekerinin kendi kendine izlenmesinden kaçınma arzusu, hipoglisemi korkusu, insülin tedavisi ile ilgili yanlış anlamalar ve yüksek insülin maliyeti nedeniyle mali endişeler yer alır. Bu engellerin ele alınması, insülin tedavisinin zamanında başlatılması veya yoğunlaştırılması için çok önemlidir.[89]

AKILDA TUTULMASI GEREKEN ÖNEMLİ NOKTALAR

- Diyabet tüm organ ve dokularda komplikasyonlara neden olabilmektedir, dolayısıyla diyabet "Komplikasyonlar Hastalığı" olarak adlandırılır.
- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması için sıkı kan şekeri kontrolü gerekir.
- Sıkı glisemik kontrolün hem mikrovasküler komplikasyonların başlangıcını geciktirebileceğine (birincil önleme) hem de hali hazırda mevcut olan komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatabileceğine (ikincil müdahale) dair kesin kanıtlar mevcuttur.
- Yoğun glisemik kontrolün hipoglisemi, kilo alımı, kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortaliteyi arttırabileceği akılda tutulmalı ve tedavi hedefleri yaşa ve komorbid hastalıklara göre değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Stettier C1, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic Control And Macrovasculer Diseas İn Types 1 And 2 Diabetes Mellitus: Meta Analysis Of Randomized Trials. Am Heart J 2006; 152: 27-38.
2. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical And Therapeutic İmplications For Type 2 Diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 643-8.
3. Brownlee M. Biochemistry And Molecular Cell Biology Of Diabetic Complications. Nature 2001; 414: 813-20.
4. Wilson DK,Bohren KM, Gabbaykh,Quiocho FA. An Unlikely sugar substrate site in the 1.65 a structure of the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complications. Science 1992; 257: 81-4.
5. Clustering of Long-Term Complications İn Families With Diabetes İn The Diabetes Control And Complications Trial. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Diabetes 1997; 46:1829.
6. Al-Kateb H, Mirea L, Xie X, Et Al. Multiple Variants İn Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFA) Are Risk Factors For Time To Severe Retinopathy İn Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Genetics Study. Diabetes 2007; 56:2161.
7. Hosseini SM, Boright AP, Sun L, et al. The association of previously reported polymorphisms for microvascular complications in a meta-analysis of diabetic retinopathy. Hum Genet 2015; 134: 247.
8. Effect of İntensive Therapy on Residual Beta-Cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. A Randomized, Controlled Trial. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Ann Intern Med 1998; 128: 517.
9. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care İn Diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42: S61.
10. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically Establishing Blood Glucose Targets To Achieve HbA1c Goals. Diabetes Care 2014; 37: 1048.
11. Smith-Palmer J, Brandie M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Valentine Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014; 105:273-84.
12. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, et al. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2017; 40: 777.
13. Monnier L, Wojtusciszyn A, Molinari N, et al. Respective contributions of glycemic variability and mean daily glucose as predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes: are they equivalent? Diabetes Care 2020; 43:821
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977.

15. Kramer CK, Rodrigues TCf Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes. Meta-analysis of observational studies. Diabetes Care, 20114(5): 1238-44,.
16. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics, the Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. Am J Epidemiol 1988; 128: 402-9.
17. Woerdeman J, van Duinerken E, Watties MP, et al. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. Diabetes Care 2014; 37: 1165-8.
18. Reaven PD, Emanuele N, Klein R, et al. for the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artey calcium in the Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care 2008; 31: 952-7.
19. Hammes HP. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. Internist 2011; 52: 518-32.
20. Giuliari GP, Guel A, Cortez MA, et al. Selective and pan-blockade agents in the anti-angiogenic treatment of proliferative diabetic retinopathy: a literature summary. Can J Ophthalmol 2010; 45: 501-8.
21. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2011; 52: 1156-63
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2000; 23: 1084-91.
23. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patents with type 1 diabetes. 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 2008; 126: 1707-15.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
25. American Diabetes Association. Children and adolescents. Diabetes Care 2015; 38(Suppl 1): S70-S76. 2015
26. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2015; 38(Suppl 1): S58-S66.
27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2000; 23: 1084-91.
28. Arora S. Renal function in diabetic nephropathy. World J Diabetes 2010; 21: 48-56.
29. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreastransplantation. N Engl J Med 1998; 339: 69-75.
30. Daneman D. Early Diabetes-related complications in adolescents. Horm Res 2005; 63: 75-85.
31. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT. Immunohistochemical and functional correlations of renal cydooxygenase-2 in experimental diabetes. J Clin Invest 2001; 107: 889-98.
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-69.
33. The Diabetes Control and Complications Trail (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the devolpment and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977-86.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). Lancet 1998; 352: 837-53.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care indiabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): 34-37.
36. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int 1995; 47: 1703.
37. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003; 290: 2159
38. Doulton TW, He FJ, MacGregor G A. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. Hypertension 2005; 45: 880-6.
39. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence fort he effectivenessof medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002; 25: 608-13.
40. Vinik Al, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy. Acute and Chronic Complications of Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Eds: Poretsky L, Liao EP, LeRoith D. UK, Elsevier, 2013: 747-87.
41. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333: 89-94.
42. Tuncel E, Duran C. Diyabetik nöropati patolojisi. Diyabetik nöropatiye güncel yaklaşım. Ed: İmamoğlu Ş. Bursa, F. Ozsan Matbaacılık San. ve tic. Itd.şti, 2004: 17-25
43. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995; 38: 869-80.
44. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 13; 6:CD007543.
45. Ersoy C. Diyabetik nöropati tanı ve takibinde hekimin rolü. Diyabetik nöropatiye güncel yaklaşım. Ed: İmamoğlu Ş. Bursa, F. Ozsan Matbaacılık San. ve Tic. Itd. Şti 2004: 65-74.
46. Boulton AJ, Vinik Al, Arezzo JC, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28: 956-62.
47. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med 1993; 10: 820-4.
48. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, et al. Diabetic autonomic neuropathy. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus, Sixth edition, Daniel Porte, Robert S. Sherwin, Alain Baron Eds., Me Graw Hill, 2002; pp.789-804.
49. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive 11,nsU|jn therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes meilitus: the Diabetes Control and Complications Trial,/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC. Circulation 2009; 119: 2886-93.
50. Camilleri M. Clinical Guideline: Management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013; 108: 18-37.
51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up ot intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-89.
52. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl Med 2005; 353: 2643-53.
53. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.360:129-39, 2009.
54. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 358: 2560-72, 2008.
55. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373:1765-72.
56. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia, 57(4): 660-71,2014.
57. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. Heart 2011; 97: 774-80.
58. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus ve kalp hastalığı, Joslin's Diabetes Mellitus, 58. Bölüm, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Volkan Yumuk, 14. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
59. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. Clin Sci (Lond) 2004; 107: 539.57.
60. Watanabe K, Thandavarayan RA, Harima M, et al. Role of differential signaling pathways and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy.. Curr Cardiol Rev 2010: 6: 280-90.
61. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 739-46.
62. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006; 97: 77-82.
63. Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev 2014; 19: 49-63.
64. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev 2004, 25: 543-67.

65. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care1999; 22: 1186-90.
66. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, et al. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. Diabetes 2002; 51: 1166-71,.
67. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic, cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. World J Diabetes 2013; 4: 177-89.
68. Adameova A, Dhaila NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev 2014; 19: 25-33.
69. Gray CS. Cerebrovascular Disease in diabetes mellitus. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd edition. Eds: R.A. Defronzo, E. Ferrannini, HH, Keen, P. Zimmet. Cihchester, John Wiley&Sons, 2004; 1501-13.
70. Sander D, Sander K, Poppert H. Review: Stroke in type 2 diabetes. British J. Diabetes and Vascular Disease 2008; 8: 222.
71. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577-89.
72. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360 129-39.
73. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 358 (24): 2560-72, 2008.
74. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.
75. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-53.
76. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th Ed, Bruxelles, IDFPubl, 2013.
77. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. Acta ChirBelg 2009; 109: 587-94.
78. Mohler ER 3rd. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes--from pathogenesis to treatment guidelines. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2004; 4: 151-62.
79. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. Vase Med 2001; 6: 3-7.
80. Adler Al, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 894-9.
81. Jude EB1, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes-a review. Diabet Med 2012; 273 4-14.
82. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3333-41.
83. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 921-9.
84. Rahman S, Rahman T, Ismail AA, et al. Diabetes associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 767-80.
85. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Circulation 1997; 96: 934-40.
86. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015; 313:45.
87. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. Diabetes Care 2016; 39:1378.
88. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med 2014; 371:1972.
89. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 1995; 18:1415.