TÜRK DİYABET YILLIĞI 2022-2023

Year Book of Turkish Diabetology 2022-2023

Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı
tarafından hazırlanmıştır

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2022-2023

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2022-2023
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDİTÖR
(Writer, Editor)
Prof. Dr. Tamer TETİKER
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

YAYIN YÖNETİM KURULU
(Executive Editorial Board)
Prof. Dr. Hasan İLKOVA (Türk Diyabet Cemiyeti Başkanı, 2022 Yılı UDDK Koordinatörü)
Prof. Dr. M. Temel YILMAZ (Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı)

BİLİMSEL YAYIN KURULU
(Scientific Editorial Board)
Prof. Dr. Tamer TETİKER (Editör)
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ
(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Doç. Dr. Okan BAKINER
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Mehtap EVRAN
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Ayşe Kubat ÜZÜM
(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Tevfik DEMİR
(59. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Yayına Hazırlık ve Grafik-Tasarım: Tuna Yıldırım

© Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danışmanlık
Organizasyon Yayıncılık Ltd.Şti., 2019
Dr. Refik Saydam Cad. Akarca Sok. No: 53/4 Beyoğlu – İstanbul
Şube: 19 Mayıs Mah. Halaskargazi Cad. Ünsal Çarşısı
No: 172/140 Şişli – Istanbul Tel/Faks: 0 212 291 54 83
E posta: info@clinart.com.tr Yayıncı Sertifika No: 43691

ISBN: 978-605-74449-5-0

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 7

Diyabetik Ayak Yaralarında Tedavi ve Temel Prensipler 9
Uz. Hemş. Alev Kahraman

LADA (Erişkinlerde Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet) 13
Dr. Aslı Doğruk Ünal

Diyabetik Hastada Karaciğer İzlemi 19
Prof. Dr. Aysen Akalın

Glisemik Etkisinin Ötesinde Metformin 27
Prof. Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya

Tıbbi Beslenmede Tartışmalı Konular 33
Prof. Dr. Ayşe Nur İzol Torun

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi 37
Doç. Dr. Betül Gülşen Atalay

Tip 2 Diyabette İnsülin Kullanımı 47
Doç. Dr. Dilek Tüzün

Obezitede Akılcı İlaç Kullanımı 49
Uzm. Dr. Emre Durcan

Diyabette Yapay Zekâ Kullanımı 57
Doç. Dr. Emre S. Saygılı

Uykunun Metabolik Modülasyona Etkisi 65
Prof. Dr. Erman Çakal

Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde İnsülinin Yeri 69
Dr. Esin Erdem

GLP-1 Reseptör Agonistleri: Diyabetin Ötesinde Neler Var? /
GLP-1 ve Ekzokrin Pankreas 73
Prof. Dr. Evrim Çakır

Glitazonlar 77
Doç. Dr. Faruk Kılınç

Prediyabetin Makrovasküler Komplikasyonları 83
Doç. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu

Maturity Onset Diabetes of The Young (MODY) 87
Doç. Dr. Gamze Akkuş

COVID-19 ve Diyabet Komplikasyonları /
COVİD-19: Bildiklerimiz Değişti mi? 91
Doç. Dr. G. Gonca Örük

Yaşam Tarzı Müdahalesi ve Beslenme Eğitimi 95
Dr. Öğr. Üyesi Gözde Ede

Güncel Kullanımda Olan İnsülinler 105
Doç. Dr. Gülay Şimşek Bağır

Girişimsel İşlemler Öncesi Diyabet Yönetimi 109
Prof. Dr. Gülhan Akbaba

Sürdürülebilir Beslenmede Diyetisyenin Rolü 117
Uzm. Dyt. Halime Çelik

Diyabetli Bireylere Düşük Karbonhidratlı/Yüksek Proteinli Beslenme Modeli Önerilmeli mi? 127
Doç. Dr. Hülya Kamarlı Altun

Diyabet ve Mevsimlerin İlişkisi 133
Prof. Dr. İnan Anaforoğlu

Diyabetik Otonomik Nöropatide Sudomotor Tutulum 139
Doç. Dr. Kader Uğur

Beslenme Tanısının Saptanması 147
Dr. Öğr. Üyesi Kübra Tel Adıgüzel

Otonom Nöropati Yönetimi-GİS Tutulumu 153
Doç. Dr. Mehtap Evran

Diyabette Klinik Atalet 163
Prof. Dr. Nevin Dinççağ

Otonom Nöropati Yönetimi: Genitoüriner Tutulum 171
Doç. Dr. Nusret Yılmaz

GLP-1 ve Beyin 179
Prof. Dr. Okan Sefa Bakıner

Olgular Eşliğinde Diyabetik Ayak / Ortopedistin Yaklaşımı 183
Doç. Dr. Ömer Sunkar Biçer

Yeni Kuşak Mineralkortikoid Reseptör Antagonistleri 185
Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu

Yeni Kuşak İnsülin Pompaları / Yapay Pankreas 193
Prof. Dr. Özen Öz Gül

Diyabete Bağlı Böbrek Hastalığı Tanısında Püf Noktaları 197
Prof. Dr. Saime Paydaş

Diyabet Yönetimindeki Uygulamalarda Kanıtlar 203
Uzm. Hemş. Günay Demir, Uzm. Hemş. Nurdan Yıldırım, Doç. Dr. Selda Çelik

COVID 19 Pandemisinde Diyabet Birlikteliği 209
Prof. Dr. Semin Fenkçi

Diabetes Mellitus ve COVID-19 Arasındaki Çift Yönlü İlişki 217
Prof. Dr. Sıla Akhan

İnsülin Pompasına Geçiş ve Takip 223
Prof. Dr. Şevki Çetinkalp

Yaşlı Bireylerde Çoklu İlaç Kullanımı 233
Uzm. Hemş. Sultan Yurtsever Çelik

Diyabetli Bireylere Aralıklı Açlık/Zaman Sınırlayıcı Diyet Modeli Önerilmeli mi? 239
Dr. Öğr. Üyesi Tuba Yalçın

KKTC'de Diyabet 247
Doç. Dr. Umut Mousa

İnsülin Pompası/CGMS Kullanan Diyabetli Çocuk ve Adölesanlarda Beslenme Yönetimi 249
Dr. Dyt. Yasemin Atik Altınok

COVID-19 Enfeksiyonu Olan Diyabetli Bireylerin Tedavi ve Bakım Süreci:
Hemşirelik Yaklaşımı 253
Uzm. Hemş. Yeliz Demirhan

DPP-4 İntihitörleri (Gliptinler) 261
Doç. Dr. Zafer Pekkolay

Diyabet Yönetiminde Beslende Tedavisinin Uygulama Standartları
İzlem ve Yeniden Değerlendirme 263
Öğr. Gör. Dr. Zehra Margot Çelik

Tip 2 Diyabet Tedavisinde İnsülinin Yeri 267
Doç. Dr. Ziynet Alphan Üç

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 59.'uncusunu düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir.

Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı'nın bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türk Diyabet Cemiyeti

Türkiye Diyabet Vakfı

DİYABETİK AYAK YARALARINDA TEDAVİ VE TEMEL PRENSİPLER

Uz. Hemş. Alev KAHRAMAN
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Bilim Dalı

Diyabetik ayak yaralarının başarılı tedavisi risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla başlar. Yara bulunan ayağa kesinlikle yük binmemelidir ve ödemin önlenmesi için elevasyon uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak hastaların kan glikoz seviyeleri mutlaka regüle edilmelidir. Hastanın kan şeker seviyeleri düzenli takip edilmeli ve HbA1C seviyeleri 9 mg/dl'yi aşıyorsa tedavi rejimi mutlaka gözden geçirilmelidir (23). Cerrahi debritman diyabetik ülserlerin tedavisinde ilk önemli aşamadır. Debritman sadece nekrotik dokuların alınması değil aynı zamanda yara derinliğinin değerlendirilmesi, kemik tutulumunun belirlenmesi ve drene olmamış eksüdanın alınmasına da yardımcıdır. Debritman esnasında kanamayı kontrol etmek için aktive olan trombositlerden bazı büyüme faktörleri serbestleşir ve yara iyileşmesinin proliferatif fazı başlar (23). Debritman esnasında cilt-cilt altı dokusunun canlılığı, faysa, kemik, tendon gibi az kanlanan yapıların değerlendirilmesi mümkündür. Uygun debritman bütün nekrotik ve cansız, bakteri içeren dokuların alınmasıyla sağlanır. Böylelikle yaranın bakteri yükü azaltılıp doku bakteri dengesi sağlanmaya çalışılır (20-22-23). Pek çok yarayı basit poliklinik şartlarında debride etmek mümkündür. Duysal nöropatisi bulunan hastalara lokal aneztezik yapmak gereksizdir (7-23). Cerrahi debritmanların uygun olmadığı hastalarda enzimatik debritmanlar kullanılabilir.Bununla birlikte pürulan ve akıntılı yaralarda, enzimatik merhem preparatlarının kullanımı kontrendikedir. Enzimatik merhem materyelleri bu tip yaralarda drenajı ortadan kaldırırlar. Yıkama solüsyonlarında ve pansuman esnasında antiseptik ajanların kullanımı, yara iyileşmesine toksik etki göstermeleri nedeniyle kontrendikedir (26-27). Lineweaver ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmalarda antiseptik solüsyonların fibroblastlara toksik etki yaptığını saptamışlardır (27). Sonuç olarak antiseptik solüsyonların özellikle sabunlaştırılmış iyotlu ve povidon iyotlu olanların deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda direkt olarak uygulanmaması gerekir (26). Yara bakımında diğer bir önemli nokta yara kenarlarında oluşan keratotik kenarın alınmasıdır. Bunların alınması yüzey epitelizasyonunu artırıcı etki gösterir (23). Pansumanlar yara bakımının idamesinde önemli yer tutar. Ticari anlamda pansuman için kullanıma sunulmuş pek çok ürün mevcuttur. Winter'ın 1960'lı yıllarda ıslak yara iyileşmesini tanımlamasının ardından hidrojel ve hidrokolloid pansumanlarda yaranın nemli ortamının devam ettirilmesi temel amaç olmuştur. Bunun yanı sıra iyi bir pansuman materyeli kurumayı önlemeli, eksüdayı alacak kadar nemli olmalı, gaz değişimine izin vermeli, yara ortamını mikroorganizmalardan ayıran mekanik bir bariyer görevi görebilmelidir (29-30). Diyabetik ayak yaralarının tedavisinde çok tartışılan bir konu hiperbarik oksijen tedavisidir. Bazı yayınlarda çok iyi sonuçlar alındığı bildirilse de bu konuda kabul gören anlayış yeterli dolaşım varsa hiperbarik oksijen, yara tedavisine yardımcı amaçlı kullanılabilir. Yeterli dolaşım olmadığı iskemik ayaklarda hiperbarik oksijen tedavisi faydasızdır (31). Büyüme faktörleri Amerikan İlaç

ve Gıda Dairesi (FDA) onayını aldıktan sonra kronik yaralarda kısmen kullanıma sunulmuştur. Büyüme faktörleri anjiogenezi, hücresel çoğalmayı uyararak ekstrasellüler matriks yapım ve yıkım olaylarını artırarak yara iyileşmesinde rol alırlar (32). Ticari açıdan uygun ve yaralarda kullanılan FGF (fibroblast büyütücü faktör) için tartışmalı sonuçlar belirtilmiştir. Bununla birlikte kullanıma sunulan PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü) gibi benzeri büyüme faktörlerinin diyabetik ve kronik yaralarda uygulanması ile başarılı sonuçlar alındığı ve gelecek için ümit verici olduğu bildirilmektedir (33). Diyabetik ayaklarda amputasyon, debritman ve tedavi amaçlı yapılabilir. Yaranın yeri ve büyüklüğü, ekstremitenin ve hastanın şartları, amputasyon seviyesini belirler. Amputasyon bazı hastalar için son çare olarak değil tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir (34). Diyabetik ayakta mobilizasyonun korunması için kısmi amputasyonlar, flep, greft onarımları yapılabilir (35). Diyabetik ayak yarasına erken dönemde yapılacak küçük cerrahi girişimler ve ampütasyonlar daha yüksek seviyeli amputasyonları önler. Diyabetik ayaklarda yapılan mikrocerrahi uygulamaları Batılı kaynaklarda yaygın olarak yer almaktadır. Bu tip uygulamalar öncesinde ayağın vasküler durumunun çok iyi analiz edilmesi ve cerrahi sonrası yakın takip önerilmektedir (40-41).

Diyabetik Ayak Bakımı

Diyabetik ayak yarasının iyileşmesi ile tedavi tamamlanmaz. Ayak yarasının oluşumuna neden olan deformiteler, kallus, artmış basınç gibi etiyolojik nedenler yara iyileştikten sonra da mevcuttur. İyileşmiş yara dayanıklı bir doku değildir ve yürüme esnasında yırtıcı kuvvetlere maruz kalabilir. Bu sebeple diyabetik hastalar kısa adımlarla yürümeli, uzun süre yürümekten ve ayakta kalmaktan kaçınmalıdır (1-4-7). Diyabetik ayak bakımında önemli bir nokta da ayak tırnaklarının bakımıdır. Diyabetik tırnaklar genellikle onikomikotik ve kalın değişik şekillidirler. Uygunsuz ayakkabılarla her zaman için ayak parmaklarının birbirini yaralama olasılığı mevcuttur. Uygun olmayan ayakkabıların kullanımı ile diyabetik yaralar arasında sıkı bir ilişki vardır. Uygun ortopedik ayakkabıların kullanımı diyabetik yaraların önlenmesi açısından önem taşır. Hastalara şartlara göre koşu ayakkabısından özel yapım ayakkabılara kadar değişen ayakkabılar önerilebilir. Yapılan çalışmalarda özel imalat ayakkabı giyenler de yara nüks oranı %26 olurken giymeyenlerde nüks oranı %80 olarak bulunmuştur (4). Ayakkabı tabanına yerleştirilecek olan slikon, sorbathane ve yeni viskoelastik basınç emici polymerler basıncı düşürerek yara oluşumunu önlerler (4).

HASTA EĞİTİMİ

1. Kendi kendine ayak muayenesi

Çoraplar, ayak derisi, tırnak muayenesi, parmak araları, ısı ve renk kontrolü, his kontrolü, ayakkabı kontrolü yapılmalıdır.

2. Ayak bakımı

Her gün ayaklar ılık su ile yıkanmalı, nasır ve sertlikler ponza taşı ile inceltilmeli, parmak araları kuru tutulmalı, nemlendirici sürülmeli, pençeleşmeye karşı ayak masajı yapılmalıdır.

3. Tırnak bakımı

Tırnaklar düz kesilmeli, köşeleri ile oynanmalı, derin kesilmemeli, görme sorunu olan diyabetliler asla kendi tırnağını kesmemeli yakınlarından destek almalıdır.

4. Uygun ayakkabı

Ayağı tam kavramalı, derin ve içi dikişsiz olmalı, önü açık ve parmak arası olmamalı, tabanı kalın olmalı, yeni ayakkabı 2 saatten fazla giyilmemeli, aynı ayakkabı her gün giyilmemelidir.

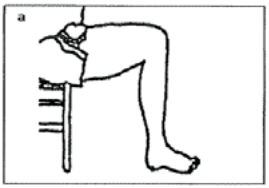
5. Çoraplar

Her gün değiştirilmeli, yazın merserize kışın yün çorap giyilmelidir. Yalın ayak

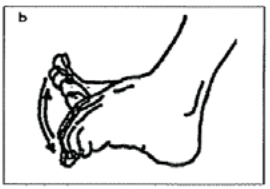
yürünmemelidir, çorap bağları kullanılmamalıdır.

6. Ayak egzersizleri öğretilmeli

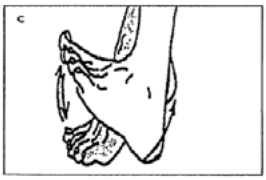
DİYABET HASTALARI İÇİN AYAK EGZERSİZLERİ (Her gün yapılması önerilir)



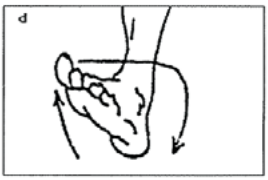
a. Başlangıç Pozisyonu:
Dik vaziyette bir sandalyeyle oturun (sırtınızı arkaya dayamayın)



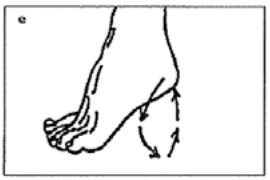
b. Egzersiz 1: 10 defa
1. İki ayağınızın parmak uçlarını içe doğru kıvırarak yere basın ve
2. Tekrar yukarı doğru kaldırın.



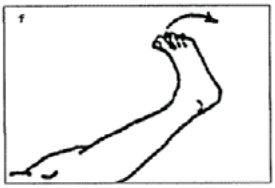
c. Egzersiz 2: 10 defa
1. Topuğunuz yere basarak, ayak parmaklarınızı hayava kaldırın.
2. Sonra parmaklarınıza basarak topuğunuzu kaldırın ve tekrarlayın.



d. Egzersiz 3: 10 defa
1. Topuğunuz yere basarak, ayak parmaklarınızı havaya kaldırın.
2. Ayaklarınızı mafsal kemiğinin üzerinde dışarıya doğru döndürün.
3. Ayağınızla yere basın ve orta noktaya dönün.



e. Egzersiz 4: 10 defa
1. Parmaklarınıza basarak topuğunuzu kaldırın.
2. Topuğunuzu dışarıya doğru döndürün.
3. Topuğunuzla yere basın ve orta noktaya dönün



f. Egzersiz 5: Her bacak 10 defa
1. Dizinizi hafif kaldırın.
2. Bacağınızı uzatın.
3. Ayağınızı uzatın
4. Ayağınızı tekrar indirin, sırasıyla sol/sağ olarak.



g. Egzersiz 6: Her bacak 10 defa
1. Bacağınızı uzatın.
2. Bacağınızı uzatılmış vaziyette yukarıya doğru kaldırın.
3. Ayak ucunuzu burun hizasına kadar kaldırın
4. Topuğunuzu yere indirin.



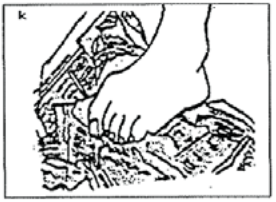
h. Egzersiz 7: 10 defa
1. Bir önceki egzersizin aynısı uygulanacak, yalnız bu sefer aynı anda iki bacakla birlikte.



i. Egzersiz 8: 10 defa
1. Her iki bacağınızı uzatılmış vaziyette havada tutun.
2. Ayaklarınızı mafsal kemiğinizi kullanarak uzatın ve bükün



j. Egzersiz 9: Her bacak 10 defa
1. Bacağınızı uzatılmış vaziyette yukarıya doğru kaldırın.
2. Ayağınızın mafsal kemiğiyle yuvarlak daireler çizin.
3. Ayağınızla havada rakamlar yazın.



k. Egzersiz 10: 1 defa
1. Bir gazete sayfasını çıplak ayakla sert bir top haline getirin. Daha sonra tekrar düzleştirin ve yırtın.
2. Toparlamak: kırpıntıları ayaklarınızla ikinci bir gazete sayfasının üzerine taşıyın. Hepsini ayaklarınızla bir top haline getirin.

Ayak yaraları önlenebilen, en azından azaltılabilen komplikasyonlardır. Diyabetik ayağın bakımı ve tedavisinde düzenli takip ve hasta eğitimi önemlidir. Hemşireler burada en önemli anahtardır. **ÖNLEMENİN TEDAVİYE GÖRE HER ZAMAN DAHA UCUZ VE ÇAĞDAŞ BİR YOL OLDUĞU UNUTULMAMALIDIR**

Kaynaklar

1-2. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers**.** Annals of Plastic Surgery: April 2006 - Volume 56 - Issue 4 - pp 394-398

3. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. International Wound Journal: December 2007 - Volume 4, Issue 4, pages 333–343

4. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers. Annals of Plastic Surgery: April 2006 - Volume 56 - Issue 4 - pp 394-398

5. Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care: June 2003 vol. 26 no. 6 1856-1861

6**.** American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S55-60

7. Newgard CB, McGarry JD . "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64: 689–719

8. Kabalak T, Çetinkalp Ş.Tip2 Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus 2009 kitabında Ed.(Şazi İmamoğlu, Canan Ö. Ersoy); Deomed, Istanbul 2009. Sayfa 55-72.

9. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep. 2014 Jul;16(7):419.

10. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 May;21(3):260-266.

11. Tamez-Pérez HE, Proskauer-Peña SL, Hernńndez-Coria MI, Garber AJ. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. Endocrine Practice. Endocr Pract. 2013 Jul-Aug;19(4):736-7.

12. Joseph LM, Berry D, Jessup A.Management of Type 2 Diabetes in Asian Indians: A Review of the Literature. Clin Nurs Res. 2014 Apr 29.

13. Tayfun Türkaslan,Muzaffer Altındaş-Türk Plast.Rekonstr.Est Cerrahi Derg 2004 cilt-12sayı1 sayfa 51-56

14. Altındaş ,M:Diyabetik Ayak Nobel Tıp Kitabevi,2002,İstanbul

15. Altındaş,M:Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı,İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak.Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu Dizisi No:27,18-19ekim 2001,İstanbul

16. www.yeditepehastanesi.com.tr Diyabetik Ayak Kliniği 27.10.2008

17. Sümer,A , Onur , E. Altınlı,E : Alt Ekstremite Amputasyonlarında Klinik Deneyimlerimiz; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15(3) : 187-190 , 2008

18. Yüksel,A. :Diyabette Ayak Bakımı, Diyabet Hemşireliği Derneği 2002 İstanbul

19. Akyolcu N:Yara İyileşmesi ve Bakımında Temel İlkeler, Yara Bakım ve Tedavi Kursu 23-24 Mayıs 2000 İstanbul

20. Levin,Marvin E.MD : Journal of Wound,Ostomy- Continence Nursing,25(3):129-146.

LADA (ERİŞKİNLERDE GEÇ BAŞLANGIÇLI OTOİMMÜN DİYABET)

Dr. Aslı DOĞRUK ÜNAL
Özel Hekimlik

Otoimmün diyabet, pankreas b-adacık hücrelerine karşı antikor varlığı ve erken dönemde insülin ihtiyacı ile karakterizedir. LADA, erişkin yaş otoimmün diyabetin %2-12'ni oluşturur ve "Erişkinde Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet" olarak tanımlanmaktadır. T1DM ve T2DM ile klinik, fenotipik ve patofizyolojik benzerlikleri vardır, fakat T1DM'den farklı olarak başlangıçta insülin bağımlı değildir, b-hücre yetmezliğine gidiş ve insulin gereksinimi daha yavaş seyirlidir.

LADA klinik olarak T2DM'Ye daha fazla benzer. Tip 1.5 DM, insülin gerektirmeyen otoimmün diyabet, yavaş ilerleyen insülin bağımlı T1DM olarak da isimlendirilmiştir.

İlk olarak 1977'de Irvine ve ark. T2DM tanısı almış hastaların %11'inde adacık hücre antikor pozitifliğini göstermiştir. 1993'de de Tuomi ve ark. LADA terimini kullanmıştır (1,2).

IDS'ye (Immunulogy of Diabetes Society) göre LADA kriterleri; erişkin yaş başlangıcı (>30 yaş), tanıdan sonra en az 6 ay içinde insülin ihtiyacı olmamas ı ve adacık hücre antikor pozitifliği olarak tanımlanmıştır (3). Yine de LADA tanımı hâlâ tartışmalıdır. LADA tanısı almış hastalar genetik, fenotipik ve immünolojik olarak heterojendir, pankreatik b-hücre yıkımı, insülin direnci ve otoimmünite oldukça değişkenlik gösterirler. Bunun en önemli nedeni de genetik ve immünojenik faktörlerdeki değişkenliktir. Sonuç olarak, LADA hâlâ klinik olarak tam tanınmamaktadır ve T2DM hastaları arasında %5-10 oranında yanlış tanı konulmaktadır. En ideal olanı, yeni tanı T2DM olanlarda plazma C-peptid ölçümü ve antikor pozitifliği için taramaktır. Fakat bunun maliyeti oldukça yüksektir. T2DM hastaları arasında LADA'nın erken tespiti önemlidir, o nedenle klinik parametrelere dayalı spesifik risk skorlama sonrası adacık hücre antikorunun istenmesi daha uygundur. LADA çalışmalarında da hasta yaş aralığı, hasta popülasyonunu tanımlamak için bakılan antikorlar ve titre eşik değeri oldukça farklılık göstermektedir.

Otoimmünite göstergesi olan antikor pozitifliği yanlış negatifliklere neden olabilmektedir, o nedenle özellikle hastalar T2DM tanısı alabilmektedir. Norveç'ten yapılan HUNT2 çalışmasında antikor pozitifliği olan ve tanıdan sonraki 12 ay içinde insülin ihtiyacı olmayan 44 hasta LADA olarak tanımlanmış ve 10 yıl sonra yayımlanan HUNT 3 çalışmasında bu 44 hastanın %59'unda antikorların negatifleştiği gösterilmiştir. Anti-GAD pozitifliği olanlarda takipte antikor titre değişikliği olmadığı görülürken, IA-2A ve ZnT8A titrelerinin düştüğü gösterilmiştir. Özellikle HUNT3'te antikor pozitifliğinin devam etmesinin erken insülin ihtiyacının en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (4). UKPDS çalışmasında 6 yıllık takipte LADA hastalarında antikor negatif olanların %14'ünde, GAD antikor pozitifliği olanların %84'ünde ve ICA pozitif olanların %94'ünde insülin ihtiyacı olmuştur. Hastalar yaşa göre ayrıldığında 45 yaşından daha genç hastalarda antikordan ba-

ğımsız daha erken insülin ihtiyacı olduğu, otoimmün yatkınlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). O nedenle tüm hastalarda antikor istemek maliyet etkin olmayacağından, hastada insülin ihtiyacı ve otoimmünite ihtimali düşünülüyorsa istemek akılcı olacaktır.

LADA hastalarında T2DM hastalarına göre daha fazla insülin ihtiyacı olmaktadır. İnsulin ihtiyacı olan ve olmayan LADA hastaları incelendiğinde; GAD antikor titresi yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). ACTION LADA 7 çalışmasında LADA'da en fazla anti-GAD pozitifliğinin olduğu (%90) ama daha az olarak da IA-2A veya Zn T8A ve çoklu antikor pozitifliği olabildiği de gösterilmiştir. T2DM'den ayırmada esas olarak anti-GAD istenmelidir ama klinik parametreler çok güçlü ve anti-GAD negatifse diğer antikorlar da istenebilir (7).

Aslında tanı kriteri olarak kullanılan insüline başlama zamanı da tartışmalıdır. Çünkü antikor pozitif olanlarda ortalama başlama zamanı 16.15 ayken, negatif olanlarda 45.6 ay olarak tespit edilse de 6 aydan önce insülin ihtiyacı olabilmektedir, o nedenle tanı kriteri olarak insülin sekresyon göstergesi olan C-peptid düzeyi ölçümü de önerilmektedir (8).

LADA, T2DM ve T1DM'in patogenezine yönelik yapılan ACTION LADA 9 çalışmasında 32 LADA, 33 T1DM ve 30 T2DM hastasında miks meal tolerans testine uyarılmış C-peptid düzeyi ölçülmüştür. 30-70 yaş arası, 6 ay-10 yıllık DM tanısı olan hastalar DM süresine göre 6-18 ay, 19 ay-5 yıl ve 5-10 yıl olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tüm LADA hastalarında tüm DM sürelerinde uyarılmış C-peptid düzeyi T2DM'den düşük, T1DM'den yüksek saptanmıştır. Bu sonuç LADA'nın T2DM ile T1DM arasında bir noktada yer aldığını göstermektedir (9).

Otoimmünite açısından T1DM ile karşılaştırıldığında da LADA hastalarında antikor pozitifliği daha fazla oranda olmasına rağmen C-peptid düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (10). Gerçekten de LADA hastalarında T1DM'e göre insülin sekresyon kapasitesinin daha yüksek olmasına rağmen insülin ihtiyacının daha az olması, otoimmünite dışında insülin direncinin de patogenezde etkili olabileceği gösterilmiştir (11). ESTRID çalışmasında gösterilmiştir ki otoimmünitesi düşük olanlarda insülin direnci altta yatan patofizyolojide daha baskındır (12).

Tüm bu çalışma sonuçlarının da gösterdiği gibi LADA'daki klinik heterojenite; insülin direnci, otoimminüte ve genetik faktörlerdeki değişkenliğe bağlıdır. Etyolojide çevresel faktörlerden fazla kilolu olmak, düşük doğum ağırlıklı olmak, şekerli içecek tüketmek riski arttırırken; fizik aktivite, hafif veya hiç alkol alınmaması riski azaltmaktadır ama bu ilişki T2DM'de olduğu gibi güçlü değildir, bunun en önemli nedeni de patofizyolojide otoimmünitenin insülin direncine göre daha etkin olmasıdır (13). Otoimmünite ile fenotip arasında ilişki incelendiğinde LADA hastalarında T2DM'ye göre glukoz ve HbA1c düzeyleri daha yüksek, BKİ ve ürik asid düzeyleri daha düşüktür. Antikor titresi daha düşük olanların fenotipi T2DM'ye daha benzerdir (14,15). LADA hastaları bazı metabolik parametreler açısından daha az riskli gibi görünse de uzun dönem takipte kardiyovasküler risk faktörlerine ve Hba1c'ye göre yeniden düzenlendiğinde mikro ve makrovasküler komplikasyonlar açısından T2DM'ye benzerdir (16,17).

Sonuç olarak, LADA hala klinik olarak tam tanınmamaktadır ve T2DM hastaları arasında %5-10 gibi yüksek oranda yanlış tanı konulmaktadır. En ideal olanı, yeni tanı T2DM olanlarda plazma C-peptid ölçümü ve antikor pozitifliği için taramaktır. Fakat bunun maliyeti oldukça yüksektir. T2DM olan hastaların arasından LADA'nın erken tespiti önemlidir, o nedenle yeni diyabet tanısı olan hastalarda adacık hücre antikorunu istemeden önce klinik parametrelere dayalı spesifik risk skorlaması yapılması daha uygundur. Klinik değerlendirme sonucunda hasta 50 yaştan

genç ise, VKİ'i25 kg/m^2 den az ise, kişisel veya aile öyküsünde otoimmünite varsa ve DM akut başlangıçlı ise ve bu risk faktörlerinin 2 veya daha fazlası varsa anti-GAD ölçülmelidir, ama sadece 1 risk faktörü varsa C-peptid ölçülmeli ve düşük gelenlerde anti-GAD bakılmalıdır, risk faktörü olmayanlar LADA için düşük riskli olduğundan T2DM olarak kabul ederek takip ve tedavi edilmelidir (18).

LADA'da tedavi hedefi metabolik kontrolün sağlanması ve insülin salgılama kapasitesinin korunmasıdır. İlk yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki erken dönemde insülin başlamak antikor negatifleşmesine ve C-peptid cevabında düzelmeye neden olabilmektedir (19). LADA'da insülin tedavisi en güvenilir tedavi olmasına rağmen, insülin tedavisinin ne zaman verileceği ve b-hücre rezervi olan hastada insülin tedavisi vermenin avantajı hâlâ bilinmemektedir.

Thiazolidinedionların insülin kullansın veya kullanmasın LADA hastalarında b-hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (20). Fakat çalışma sayısı azdır ve etkinlikleri gösteren parametreler yetersizdir. Diğer bir insülin duyarlaştırıcı tedavi olan metformini tedavide önermek için sınırlı sayıda kanıt vardır.

Özellikle LADA tanısı, T2DM'den ayırmada tedaviyi yönlendirmek için önemlidir. Anti-GAD titresi yüksek olan hastalarda sulfoniürea tedavisi alanlarda insülin bağımlı diyabete ilerleme sıklığı %64 olarak tespit edilmiştir (21). O nedenle LADA hastalarında sulfonilürea tedavisi verilmemelidir.

DPP-IV inhibitörlerinin LADA hastalarında glisemi kontrolü sağladığı ve özellikle antikor titresi düşük olan hastalarda insüline benzer b-hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (22,23). GLP-1R agonistleri ile daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmasına rağmen, şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda özellikle C-peptid düzeyleri çok düşük olmayan LADA hastalarında metabolik kontrolü sağlamada oldukça faydalı oldukları gösterilmiştir (24,25). Anti-diyabetik tedaviye günlük 2000İÜ D-vitamini eklemenin otoimmüniteyi azalttığı ve b-hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (26). Biliyoruz ki, dapagliflozin kullanımı T2DM hastalarında ve BKİ >27 kg/m^2 olan T1DM hastalarında (sadece EMA tarafınca) onaylanmıştır. Bu durum LADA'da kullanımı için umut vericidir, fakat çalışma yoktur.

Obez olmayan T1DM hastalarında preklinik çalışmalarda pankreatik adacık B-hücrelerinin, GAD65'i tanıyan T-hücre ile destrüksüyona uğradığı gösterilmiştir. Küçük dozlarda GAD65 uygulanmasının otoimmün B-hücre destrüksüyonunu engellediği ve diyabet gelişimine engel olduğu veya geciktirdiği gösterilmiştir. Alüminyum ile formalize edilen rhGAD65 (Diamyd) ile LADA hastalarında yapılan faz 2 kontrollü çalışmada güvenilir ve C-peptid düzeylerinde artış yaptığı ve otoimmüniteyi modüle ettiği gösterilmiştir, rutin kullanımını önermek için yeterli veri yoktur, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

LADA hastalarında tedavi seçimi yaparken en önemlisi b-hücre fonksiyon bozulmasını önleyecek ajan seçimidir. Bu nedenle şu anki verilerle C-peptid düzeyine göre tedavi seçimi yapmak en doğrusudur. C-peptid düzeyi <0.3 nmol/L olanlarda mutlaka insülin başlanmalıdır. C-peptid düzeyi 0.3-0.7 nmol/L arasında olanlarda metformin başlanmalı ve gerekirse ek tedavi kararı ADA/EASD kılavuzuna göre verilmeli ve her 6 ayda bir hasta tekrar değerlendirilmelidir. C-peptid düzeyi >0.7 nmol/L olan hastalarda tedavi kararı aynı T2DM gibi verilmelidir fakat glukoz kontrolü bozulduğunda C-peptid ölçüm tekrarı yapılmalıdır (28).

Kaynaklar

1. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJ. (1977). Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1, 1025–1027. doi: 10.1016/

S0140-6736(77)91258- 2

2. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. (1993). Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 42, 359–362. doi: 10.2337/diab.42.2.359
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. (2015). *Diabetes Care* Jan;38 Suppl:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005
4. Sørgjerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. (2012) Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia* May;55(5):1310-8. doi: 10.1007/s00125-012-2463-y
5. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, mackay IR, MackaM Shattocck, Bottazzo GF, Holman R. (1997). UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* Nov 1;350(9087):1288-93. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6
6. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. (2009). Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care* 32, 245–250. doi: 10.2337/dc08-1468
7. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. (2013). Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care* 36, 908–913. doi: 10.2337/ dc12- 0931
8. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. (2008). Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 31, 439–441. doi: 10.2337/dc07-1308
9. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. (2015). Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr. Disord.* 15:1. doi: 10.1186/1472-6823-15-1
10. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, et al. (2003). Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 26, 452–457. doi: 10.2337/ diacare.26.2.452
11. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoever J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. (2007). Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77, 237–244. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.013
12. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. (2018). Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case- control study and the Norwegian HUNT study. *Diabetologia* 61, 1333–1343. doi: 10.1007/s00125-018-4596-0
13. Carlsson S. (2018). Environmental (lifestyle) risk factors for lada. *Curr. Diabetes Rev.* doi: 10.2174/1573399814666180716150253
14. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. (2013). Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross- sectional study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 62, 543–550. doi: 10.2337/db12- 0207
15. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. (2017). Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13, 674–686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99
16. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. (2015). Latent autoimmune diabetes in adults in the united arab emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One* 10:e0131837. doi: 10.1371/journal.pone.0131837
17. Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. (2020). Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:206-15. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30003-

18. Pieralice S, Pozzilli P. (2018). Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J.* 2018;42:451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190

19. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. (1996). Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:622-6. doi: 10.2337/diab.45.5.622

20. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. (2009). Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *S Clin Pract* 83(1):54-60. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.044

21. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T. (2003). Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1005:362-9. doi: 10.1196/annals.1288.060

22. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirsberg B. (2016). Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 32(3):289-96. doi: 10.1002/dmrr.2717

23. Hals IK, Fleiner HF, Reimers N, stor MC, Filipson K, Ma Z, Grill V, Bqörklund A. (2019). Investigating optimal β-cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 1–9. doi10.1111/dom.13797

24. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Millicevic Z, et al. (2018). Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials *Diabetes Obes Metab* 20(6):1490-1498. doi: 10.1111/dom.13237

25. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, et al. (2016). Markers of β-Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 39:250-7. doi: 10.2337/dc15-0258

26. Zhang Z, Yan X, Wu C, Pei X, Li X, et al. (2020). Adding vitamin D3 to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β-cell function in LADA patients: A 1-year pilot study. *Diabetes Metab Res Rev* 36:e3298. doi: 10.1002/dmrr.3298

27. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmér M, et al. (2005). Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications* 19(4):238-46. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.12.003

28. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. (2020). Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017

DİYABETİK HASTADA KARACİĞER İZLEMİ

Prof. Dr. Aysen AKALIN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji Bilim Dalı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) günümüzde batı toplumlarında en sık görülen kronik karaciğer hastalığı haline gelmiştir. Yağlı karaciğer hastalığı obezite, tip2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile kısacası tüm metabolik sendrom bileşenleri ile yakın bir birliktelik gösterir (1). Hatta metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak değerlendirilir. Bu nedenle yakın zamanlarda metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanımı önerilmiş ancak yaygın kullanıma geçmemiştir.

Yağlı karaciğer hastalığı tüm dünyada epidemik boyutlarda artış göstermektedir. Tanıda kullanılan yöntemlere göre değişiklik göstermekle birlikte NAYKH'nın prevalansının %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran obez kimselerde %90'lara kadar artış gösterir ve morbid obez bireylerde %90 düzeylerine ulaşabilir. Tip2 diyabetli kimselerde %56 civarında yağlı karaciğer hastalığı saptanabilir (1,2).

Non alkolik steatohepatit'in (NASH) genel toplumdaki prevalansının belirlenmesi oldukça güçtür, çünkü net bir tanı konulabilmesi için karaciğer biyopsisi gereklidir. Fakat Batı toplumlarında bu oranın %3-5 civarında olduğu bildirilir ve günümüzde ABD'de karaciğer transplantasyonunun 2. sıklıktaki nedenidir. Daha da önemlisi hem NAYKH ve hem de NASH diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalık için yüksek risk taşımaktadır. Tip2 diyabetli hastalarda NASH prevalansının %37,3 olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların %17'sinde de ileri düzeylerde fibrozis olduğu tahmin edilmektedir (1,2).

NAYKH hepatositlerin %5'inden fazlasında sitoplazmada lipid damlacıklarının birikmesi ile karakterizedir. Kısacası karaciğerde yağ depolanmasına neden olabilecek sekonder nedenler olmaksızın karaciğer lipid içeriğinin artması olarak tanımlanır. Bu durum yalnızca diyabet gelişme riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda diyabetli hastalarda da glisemik kontrolü bozucu bir etki yapar, kardiyovasküler hastalık ve böbrek yetmezliği başta olmak üzere diyabetin komplikasyonlarının gelişimine de katkıda bulunur (3,5).

Yağlı karaciğer tanımı altında yağlanmanın basit bir şekli olan steatoz bulunabilir. Fakat aynı zamanda yağlı karaciğer daha ciddi bir form olan NASH'e ilerleyebilir. Bu durumda yağlanmaya ek olarak inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozis bulguları tabloya eklenir. Steatohepatitteki fibrozis ise ilerleyerek siroza gidebilir. Sonuç olarak basit steatoz steatohepatite, steatohepatitde siroza ilerleyebilir. Siroz ise karaciğer yetmezliği için risk oluşturmasının yanı sıra hepatoselüler karsinoma riskini de önemli şekilde artırabilir (6,7).

Klinik

Yağlı karaciğer hastalığı çok fazla bulgu vermeyen bir durumdur ve hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. NASH'li hastaların bir kısmı yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadran ağrısı veya hassasiyeti tanımlayabilir. Hastalar genellikle laboratuvar incelemelerinde saptanan karaciğer enzim

yüksekliği ya da abdomen görüntülemesinde rastlantısal olarak karaciğerde steatoz saptanması üzerine tanı alırlar (8).

Fizik incelemede hastaların bir kısmında karaciğerin yağ ile infiltrasyonu sonucunda oluşan hepatomegali saptanabilir. Bu bulgu steatozlu hastaların sadece %18 kadarında mevcuttur (9).

NAYKH olan kimselerde AST ve ALT'de hafif düzeylerde bir artış olabilir. Ancak aminotransferazların normal olması yağlı karaciğer hastalığı varlığını saf dışı etmez. Artmış olduğunda tipik olarak AST ve ALT düzeyleri normalin üst sınırının 2-5 katı kadardır. AST/ALT oranı tipik olarak 1'in altındadır. Alkolik karaciğer hastalığında ise bu oran hemen daima 2'nin üzerindedir. Aminotransferazların yükseklik düzeyi hepatik inflamasyon veya fibrozisin derecesi ile ilişkili olmadığı gibi aminotransferazlar tamamen normal iken bile klinik olarak önemli düzeyde histolojik hasar bulunabilir. Serum ALP ve GGT düzeyleri de 2-3 kat kadar artmış olabilir. Serum albumin ve billuribin düzeyleri normaldir, ancak siroz gelişmiş ise bozuk bulunabilir. Yine sirozlu hastalarda protrombin zamanında uzama, trombositopeni ve nötropeni gibi laboratuar bozuklukları görülebilir. Serum ferritin düzeylerinin üst sınırın 1,5 katından fazla olmasının NAYKH aktivite yüksekliği veya ileri fibrozis varlığı ile ilişkili olabileceği kabul edilir (1,8,10).

NAYKH varlığı ne zaman düşünülmelidir?

Tek başına tip2 diyabet varlığı yağlı karaciğer hastalığı için yeterli bir endikasyondur. Ancak, insülin direnci ve metabolik sendrom varlığında da yağlı karaciğer hastalığı olabileceği akla gelmelidir. Hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir, çünkü hastalığın ileri evrelerinde özellikle fibrozis ilerlediğinde tedavi başarısı oldukça azalmaktadır. NAYKH'nın patogenezi net olarak açıklanamamış olmakla birlikte çeşitli çevresel etkenler gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Bunların başlıcaları fazla kalorili beslenme, aşırı doymuş yağ tüketimi, işlenmiş karbohidratlar, şeker veya tatlandırılmış içecekler, yüksek früktoz alımı ve batı tipi beslenme ve hareketsiz yaşamdır (11).

Görüntüleme yöntemleri

Görüntülemede steatozu düşündüren bulgular USG'de karaciğer ekojenitesinin artması, tomografide hepatik attenüasyonda azalma ve MRG'de ise karaciğer yağ sinyalinin artmasıdır. NAYKH'ında tanının konulabilmesi için karaciğerdeki yağ birikiminin gösterilmesi gereklidir. Tomografinin hafif steatozda duyarlılığı oldukça düşüktür ve USG'ye üstünlüğü yoktur. MRG hafif düzeylerdeki steatozun gösterilmesinde ve yağ miktarının ölçülmesinde her iki yönteme göre de üstündür. Fakat steatohepatitin saptanması ve fibrozis varlığını göstermede konvansiyonel MRG yeterli değildir. MR spektroskopi ve MR elastografi gibi tanı performansını iyileştirmeye yönelik teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemler umut verici olmakla birlikte yaygın olmaması ve pahalı olmaları nedeniyle rutin taramada tercih edilmez. Basit steatozun tanısında USG hali hazırda ilk basamak görüntüleme ve tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (1,3-6,8,12).

Tanı

NAYKH'nin tanısı görüntüleme veya biyopsi ile steatoz varlığının gösterilmesinin yanı sıra yoğun alkol tüketimi ve hepatik steatoz yapan diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Alkol tüketimi olarak erkeklerde günde 30 gr ve kadınlarda 20 gr'nin üzerinde alkol tüketimi anlamlı kabul edilir. Günlük alkol tüketimi de günlük tüketilen alkol miktarının alkol konsantrasyonu ve 0.8 ile çarpılması ile elde edilir. Eğer şüphe varsa diğer nedenlerin dışlanmasına yönelik hepatit belirteçleri, plazma demir düzeyleri, otoimmün belirteçler ve çölyak antikorları çalışılabilir. Steatoz yapan ilaçların da sorgulanması gereklidir. Bunlar

başlıca amiodaron, antikonvülsif ilaçlar, metotrexat, tamoksifen, sentetik östrojenler, kortikosteroidler ve antiHIV ilaçlardır (2,4).

Steatoz / steatohepatit ayırımı nasıl yapılmalıdır?

Karaciğer hastalığı olan kimselerde fibrozis varlığını saptamada çeşitli noninvaziv yöntemler kullanılabilir. Bu amaçla geliştirilmiş internet tabanlı hesaplamalar hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bu hesaplamaların bir kısmı fibrozis için risk taşıyan bireyleri saptamada kullanılabilir. Bu hesaplamalar yol gösterici olmakla birlikte tanısal etkinlikleri tartışmalıdır. Fibrozis varlığı dışlanamıyorsa eğer mümkünse elastografi uygulanması karaciğer direnci ve fibrozis ile ilgili bilgi verebilir. Eğer ciddi fibrozis varlığından şüpheleniliyorsa kesin tanı için hasta karaciğer biyopsisine yönlendirilir (4,6,11).

Biyopsi

NAYKH'nin tanısı için ve aynı zamanda yağlı karaciğerin NASH'den ayrılmasında altın standart karaciğer biyopsisidir. Yağlı karaciğere göre nispeten benign bir durum olmakla birlikte NASH, siroz, karaciğer yetmezliği ve kanser riski taşıdığından steatohepatit ve fibrozis varlığının saptanması önem taşır. NASH'de steatozun yanı sıra nekro-inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma, inflamatuar infiltratlar ve fibrozis gözlenir (1-4,6,8,9).

Karaciğer biyopsisi ne zaman yapılmalıdır?

Masraflı ve riskleri olan bir girişim olduğu için yağlı karaciğer hastalığının da toplumda sık görülen bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa biyopsi bazı koşulların varlığında yapılmalıdır. Eğer steatoz tanısı şüpheli ise ve diğer nedenler dışlanamıyorsa ya da hastada steatohepatit ve ileri fibrozis riski mevcut ise ve özellikle de hastada diyabet veya metabolik sendrom varsa ve NASH skoru yüksek fibrozis varlığını gösteriyorsa biyopsi yapılması düşünülebilir. Ancak takip ve tedaviyi etkilemeyecekse biyopsi yapılmayabilir (12).

Diyet bileşenlerinin yağlı karaciğer gelişimine katkısı

Gözlemsel çalışmalar yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerin meşrubat türü içecekleri fazla tükettiklerini ortaya koymuştur. Bu durum bu tür içeceklerin yapımında kullanılan fruktoz içerikli mısır şurubunun patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Ancak fruktoz yerine izokalorik düzeyde glukoz konmasının karaciğer lipid düzeyleri veya enzimler üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalarda türü ne olursa olsun kalori içeriği zengin sıvıların tüketiminin karaciğer lipid düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Bu durum früktoz veya glukoz alımından ziyade aşırı hazır enerjili gıda alımının daha etkili olduğunu düşündürmüştür. Yine kahve tüketiminin daha düşük yağlı karaciğer ile ilişkili olduğu düşünülür (10,13). Farklı çalışmalarda NASH şiddeti ve fibrozis gelişme sıklığında azalmaya neden olduğu ileri sürülmüşse de diyet etkileri ile ilgili çalışmalara biraz temkinli yaklaşmak doğru olur. Hastalara bununla ilgili öneri yapılmasa da kahve kısıtlamasına gerek olmadığı söylenebilir.

Steatozun iyileştirilmesine yönelik en uygun yaklaşım ne olmalıdır?

Tedavinin temel hedefleri hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak, inflamasyon ve fibrozisi azaltmak ve gelişmiş ise bunları azaltmaktır. Yağlı karaciğer hastalığında kanıtlanmış en önemli ve ilk basamak tedavi yaşam tarzı düzenlemeleridir. Diyet veya egzersiz yoluyla kilo kaybı sağlanmasının etkili olduğu gösterilmiştir. Kilo fazlalığı olan kişilerde vücut ağırlığının %5'i civarında kilo kaybı sağlanması karaciğer yağ miktarını azaltmaktadır. Ancak kilo kaybının %7'den

fazla olması halinde steatohepatit bulgularında düzelme sağlanabilmektedir. Yüzde 10 ve üzerinde kilo kaybı sağlanması ise karaciğer fibrozis bulgularını durdurabilir ve gerileme sağlayabilir (6). Kilo fazlalığı olan kimselerde kalori alımının bazale göre 500-1000 kcal. kadar azaltılması ve kadınlarda 1200 kcal ve erkeklerde de 1500 kcal'ye kadar düşürülmesi önerilir. Yanı sıra rafine şeker alımı kısıtlanmalıdır. Çeşitli diyetler tedavide denenmiş olmakla birlikte Akdeniz tipi beslenme tarzının tüm diğer diyet düzenlemelerine göre bu açıdan daha üstün olduğu görülmüştür. Akdeniz diyeti tekli doymamış yağlar ve omega 3'ten zengin olup işlenmiş veya kırmızı et ve süt ürünlerinin kısıtlandığı bir beslenme şeklidir (14).

Kilo kaybı hızının haftada 0.5-1 kg düzeyinde olması önerilmektedir. Daha hızlı kilo kayıplarının aksine karaciğer yağlanması ve fibrozisi artırabileceği unutulmamalıdır.

Egzersiz

Egzersiz hem NAYKH'nin ve hem de diyabetin tedavisinde önerilir. Bu açıdan hem aerobik hem aralıklı yoğun egzersizler ve hem de direnç egzersizlerinin etkin olduğu gösterilmiştir. Egzersiz karaciğer steatozu ve enzimlerinde azalma sağlamada etkin olmakla birlikte tek başına egzersizin karaciğer histolojisi ve fibrozis üzerinde etkisi gösterilememiştir. Haftada en az 150 dk olacak şekilde orta düzeyde aerobik egzersizler önerilebilir. Direnç egzersizleri steatozu geriletmede biraz daha yavaş etkili olduklarından tek başına değil, aerobik egzersize ilave olarak önerilir.

Sonuç olarak diyet ve egzersiz yoluyla kilo kaybı NAYKH'nda başlıca ve ilk basmak tedavi yaklaşımı olmalıdır. Karaciğer yağlanması ve steatohepatiti düzeltebilir (1,4,10,15)

Metformin

Metformin diyabetik hastalarda hipergliseminin kontrolünde ilk basamak tedavidir. NAYKH'de kullanıldığında karaciğer yağ miktarını azaltabilir ve enzimlerde kısmi bir düzelme sağlayabilir. Ancak karaciğer histolojisi üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Steatohepatit veya fibrozis üzerinde etkili değildir ve NASH'e yönelik tedavide spesifik olarak önerilmez (1,2,16,17).

Glitazonlar

Pioglitazon NASH'de en sık çalışılan PPARϒ agonistidir. Pioglitazon en güçlü insülin duyarlılaştırıcı ajanlardan birisidir. Özellikle adipositlerde PPARϒ aktivasyonu yoluyla insülin direncini azaltarak etkili olur. Yağ dokusunda PPARϒ aktivasyonu adiposit farklılaşması ve yağ depolanmasını uyarıcı bir etki yapar. Bu durum lipidlerin adipoz dokuda sekestre olmalarına neden olarak seruma serbest yağ asidi akışını azaltır. Serbest yağ asitlerinin karaciğere gelişinin azalması karaciğerde lipotoksisiteyi azaltarak insülin duyarlılığını artırır ve karaciğerde glukoz yapımını azaltır. Karaciğerde yağ asitlerinin azalması yağlanmanın azalmasını sağlar. İskelet kasına serbest yağ asidi akışının azalması iskelet kasında insülin direncini azaltır. Çeşitli çalışmalarda pioglitazonun karaciğer yağ içeriğinde azalma sağladığı, inflamasyon ve fibrozis üzerine de etkili olabileceği gösterilmiştir. Prediyabet ve tip2 diyabetli hastaları kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada hastaların %58'inde NAYKH aktivite skorlarında iyileşmenin yanı sıra %51 hastada NASH'de düzelme saptanmıştır. Hastaların karaciğer histopatolojilerinde düzelme ve fibrozis skorlarında azalma, karaciğer yağ içeriğinde azalma olmuştur. Randomize kontrollü 5 çalışmayı kapsayan bir meta analizde pioglitazonun NASH'de anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiş, bu çalışmaların sadece bir kısmı ile değerlendirme yapıldığında ileri fibrozisde de iyileşmeye neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Glitazonların kesilmesi sonrasında elde edilen kazanımların geri dönmesi nedeniyle uzun süreli tedavi gereksinimi

vardır. Bu açıdan kilo artışı önemli bir sorun oluşturur. Kilo artışı yağ depolarındaki yeniden düzenlenme nedeniyle olur ve bu yüzden visseral yağ dokusunda azalma olur. Periferik ödem ve kalp yetmezliği iyi bilinen yan etkiler arasındadır. Uzun dönem tedavide kanıtlanmamış olmakla birlikte mesane kanseri riski ve özellikle ileri yaşlarda osteoporoz olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (1,2,9,18-22).

Glitazonlar uzun dönem riskler gözönünde bulundurularak endikasyonu olan diyabetli ve NASH'li hastalarda kullanılabilir.

İnkretin bazlı tedaviler

Bu grup içerisinde GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri bulunur. Bu grup ilaçlar GLP-1 düzeylerini artırarak veya GLP-1 gibi davranarak mide boşalmasını geciktirir, öğüne bağlı insülin salınımını uyararak ve glukagon salınımını baskılayarak kan glukozunda azalma sağlarlar. İnkretin mimetikler kilo verdirici etki gösterirken, DPP-4 inhibitörleri kilo açısından nötr etkili ajanlardır. GLP-1 etkisinin karaciğerde metabolik etkiler gösterdiğine ilişkin veriler mevcuttur. GLP-1 karaciğerde lipid yapımını baskılar, lipid oksidasyonunu uyarır ve karaciğerin insülin duyarlılığını artırır (6,23,24).

Diyabetli hastalarda 3,5 yıl boyunca exenatid tedavisi ile vücut ağırlığındaki azalmadan bağımsız olarak karaciğer enzimlerinde azalma sağlanmıştır. Liraglutid ile yapılan bir çalışmada NASH'de karaciğer histopatolojisinde iyileşme ve %39 hastada NASH'de düzelme olduğu ve liraglutid alan hastalarda fibrozis progresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (24). Genel olarak GLP-1 agonistlerinin karaciğer üzerindeki etkilerini kiloda azalma ve glisemik kontrolde düzelme yoluyla indirekt olarak yaptıkları kabul edilmektedir. Son zamanlarda NASH'li ve fibrozisli hastalarda semaglutid ile yapılan bir çalışmada semaglutid ile hastaların %59'unda NASH bulgularında düzelme sağlanmış fakat fibrozisde anlamlı düzelme gösterilememiştir. Hastalar %13 gibi önemli düzeyde kilo kaybetmişlerdir (25).

DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin ve vildagliptin ile yapılan çalışmalarda steatozda ve aktivite skorlarında azalma saptanmış olmakla birlikte steatohepatit ve fibrozis üzerine olan veriler yetersizdir.

İnsülin

Diyabetli hastalarda glisemik kontrolün karaciğer histolojisini düzeltebileceğine ilişkin yeterince veri mevcut değildir. Küçük çaplı çalışmalarda NAYKH olan diyabetli hastalarda insülin tedavisi ile kan şekeri kontrolunun karaciğer fibrozisinde düzelme sağlayabileceğine ilişkin bulgular olsa da bu konudaki kanıtlar yetersizdir (26).

Statinler

Statinlerin diyabet ve steatoz gibi kardiyovasküler riskin artmış olduğu hasta gruplarında kardiyovasküler riskin azaltılmasının yanı sıra antiinflamatuar, immün düzenleyici ve antioksidan etkileri nedeniyle yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu grup hastalarda statin kullanımı hepatotoksisite riskinde ilave bir artışa neden olmamıştır. Mevcut bilgilere göre statinlerin lipid bozukluğu bulunan diyabetiklerde kullanılabilmelerine karşın spesifik olarak NAYKH veya steatohepatitte kullanılmalarını destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Steatoza bağlı karaciğer enzim yüksekliği statin kullanımına engel değildir (5,6,27).

Tedavide antioksidanların rolü

Antioksidanlar arasında en çok çalışılan vitamin E'dir. Diyabetli olmayan steatohepatitli hastalarda vitamin E plasebo ve pioglitazon ile karşılaştırmalı olarak çalışılmış ve vitamin E alan hastalarda steatoz, inflamasyon gibi histolojik bulgularda iyileşme ve non-alkolik steatohepatitte %36 civarında düzelme saptanmıştır. Ancak fibrozis bulgularında anlamlı düzelme

elde edilememiştir. Diyabetli hastalarda ise vitamin E tedavisinin, histolojik sonuçları etkilediği gösterilememiştir. Bunun yanı sıra uzun süreli vitamin E tedavisinin özellikle hemorajik inme ve prostat kanseri başta olmak üzere tüm nedenli mortalitede artışa neden olabileceği şeklinde bazı veriler mevcuttur. Bu nedenle diyabetli olmayan ileri evre NASH hastalarında kullanılabileceği şeklinde bazı öneriler bulunmakla birlikte verilerin yetersiz olması nedeniyle vitamin E diyabetli hastalardaki NASH'in tedavisinde kullanılmamalıdır (6,28).

Antioksidan etkisi olabileceği düşünülen silymarin, betain, vitamin C ve resveratrolün karaciğer koruyucu etkilerine yönelik yeterli veri mevcut değildir (6).

Sonuç olarak farmakolojik yolla fibrozis bulgularında ilerleme olmaksızın steatohepatitte düzelme elde edilen hasta oranları pioglitazon ile %51 ve liraglutid ile %39 civarındadır. Vitamin E'nin etkisi diyabetli olmayanlar ile sınırlı olup %36 civarındadır ve sınırda anlamlılık içermektedir (19,24).

Antihipertansif tedavi seçimi

Kronik karaciğer hasarının lokal doku renin anjiyotensin sistemini (RAS) uyardığı ve bunun da inflamasyonu tetiklediği ve fibrozis gelişimini kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. Anjiyotensin II insülin sinyalini etkileyerek inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir. Hayvan deneylerinde anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) ve özellikle telmisartanın karaciğer histolojisinde düzelme sağladığı ve fibrozis belirteçlerinde de düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH'i olan hipertansif hastalarda telmisartan, valsartan ile karşılaştırılmış ve telmisartan alanlarda steatoz, nekroinflamasyon ve fibrozisde daha fazla iyileşme olduğu gösterilmiştir (6,29).

Bariyatrik cerrahi

Bariyatrik cerrahi etkili ve uzun süreli kilo kaybı sağlanmasında başarılı bir yöntemdir ve diyabet ve obezite ile ilişkili komplikasyonların varlığında yaşam tarzı düzenlemeleri ve ilaçlara dirençli hastalarda önerilmektedir. Günümüzde bariyatrik cerrahi tip2 diyabetli hastalarda diğer majör kardiyovasküler hastalık risk etkenlerinin varlığı halinde vücut kitle indeksi (VKİ) 30-35 kg/m^2 nin üzerinde olduğunda önerilebilmektedir. Bariyatrik cerrahi ile kilo kaybı NAYKH ile ilişkili karaciğer histolojisinde düzelme sağlar, nekroinflamasyon ve fibrozisi önler, NASH'de %85'e varan oranlarda düzelme ve yanı sıra %34 civarında fibrozisde iyileşme bildirilmiştir (30,31). Bariyatrik cerrahinin yararları operasyon ve postoperatif riskler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Karaciğer enzimlerinin uzun süreli yüksek kalması, farklı bir karaciğer hastalığı varlığı şüphesi, evre 3-4 fibrozis gibi ileri karaciğer hastalığı söz konusu ise veya biyopsi gerekiyor ise hastanın gastroenteroloji hepatoloji takibine girmesi önerilir.

Özetlenecek olursa NAYKH veya steatohepatitte başlıca ve ilk seçilecek tedavi diyet ve egzersiz yoluyla kilo kaybı olmalıdır. Diyabet ve NAYKH olan hastalarda uygun endikasyon varlığında pioglitazon kullanılabilir. Yine kilo fazlalığı olan diyabetli ve NAYKH olan hastalarda liraglutid diğer bir tedavi seçeneği olabilir. Tedaviye dirençli morbid obesite ve ileri evre steatoz/ steatohepatit varlığında pre ve postoperatif komplikasyonlar göz önünde bulundurularak bariyatrik cerrahi kararı verilebilir. Statinler verilmesi gerekiyorsa steatozlu hastalarda güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2014; 28(4):637-653.
2. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: Current is-

sues and novel treatment approaches. Drugs 2013; 73(1); 1-14.

3. Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) and its sequelae. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2013;27(2): 195-208.
4. Gao X, Fan J-G. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: Consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. Journal of Diabetes 2013;5(4): 406-15.
5. Targher G, Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease: A novel cardiometabolic risk factor for type2 diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(2):483-95.
6. Williams K.H, Shackel N.A, Gorrell M.D, McLennan S.V, Twigg S.M. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. Endocrine Reviews 2013; 34(1):84-129.
7. Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD): why you should care, when you should worry, why you should do. Diabetes and Metabolism Research and Reviews 2011; 27(5): 419-24.
8. Pappachan J, Antonio F.A, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. Endocrine 2014; 45(3): 344-53.
9. Chalasani N, Younnossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American association for the Study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142(7): 1592.
10. Tai F.W.D, Syn W-K, Alazawi W. Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes. Diabetic Medicine 2015; 32(9):1121-33.
11. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines fort he management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology 2016;64:1388-1402.
12. Jensen T, Lindsay M, Wieland A, Folz E. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease.
13. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2011; 2(5): 211-25.
14. Filipovic B, Lukic S, Miyaç D, et al. The new theraprutic approaches in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci 2021; 22:13219. doi.org./10.3390/ijms222413219.
15. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2011; 106(3):460–468.
16. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(1):23-8.
17. The Diabetes Prevention Program(DPP):-description of lifestyle intervention. Diabetes Care 2002; 25(12):2165-2171.
18. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Diabetologia 2012; 55(4):885–904.
19. Sanyal AJ, Chalasani N; Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM. et al. Pioglitazone, vitamin E, and placebo for nonalcoholic steatohepatitis. NEJM 2010; 362(18):1675-85.(Suppl1):61-66.
20. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. Hepat Mon 2012; 12(8):6099.
21. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004; 39(1): 188-96.
22. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi Abdullah MS. Therapy of NAFLD: insulin sensitazing agents. J Clin Gastroenterol 2006 Mar; 40(Suppl 1):61-66.
23. Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, Tanaka M, Kohijima M, Nakamura K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its

association with insulin resistance and glucose metabolism. Mol Med Report 2012; 5(3):729-733.

24. Klonof DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenetide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24(1):275-86.
25. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutid in nonalcoholic steatohepatitis. N Eng J Med 2021;384(12):113-24.
26. Lo L, McLennan SV, Williams PF, Bonner J, Chowdhury S, McCeughan GW, et al. Diabetes is a progression factor for hepatic fibrosis in a high fat fed mouse obesity model of nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011;55(2): 435-44.
27. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97(8A):77C-81C.
28. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? World J Gastroenterol 2014;20(27):9072-9089.
29. Geogescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blokers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol 2009; 15(8):942-54.
30. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. NEJM 2012; 366(17):1567–76.
31. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. NEJM 2012;366(17):1577–85.

GLİSEMİK ETKİNİN ÖTESİNDE METFORMİN

Prof. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA
Amerikan Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

Gallega officinalis: Keçisedefi; *Fabaceae* (Baklagiller) familyasından, yaz aylarında çiçek açan, çok yıllık, otsu bir bitki türüdür. Anavatanı Ortadoğu'dur ancak Avrupa'da ve Asya'nın batısında Pakistan gibi ülkelerde de yetişmektedir. Orta Çağ'dan beri sinek sokmasından cilt yaralarına kadar tedavi amacıyla kullanılan, kan şekerini düşürdüğü bilinen ve aynı zamanda yem ürünü, yeşil gübre ve süs bitkisi olarak da yetiştirilen ve arıcılıkta da kullanılan bir bitkidir.

Genel bilgi olarak Orta Çağ'da diyabet tedavisinde kullanıldığı; 1800'lerin sonunda guanidinden zengin olduğunun anlaşıldığı ve 1918'de tavşanlarda guanidinin KŞ'ni düşürdüğü ancak çok toksik olduğunun tespit edildiği görülüyor. Guanidinden zengin olduğu anlaşıldıktan sonra sentetik bir türevi olan biguanid yani metformin sentezlenmiştir. Metforminin 1929'da laboratuvarda sentezlenmesi Avrupa kıtasında tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlamasını sağlıyor. Jean Stern 1957'de vakalarından elde ettiği tecrübeyi ilk klinik çalışma olarak yayınlıyor. Ardından molekül 1995'de diyabet tedavisi için Amerika'da FDA onayı alıyor. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA); 2012'de insülin bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) için resmen başlangıç tedavisi olarak öneriyor ve metformin artık hemen tüm diyabetik hastalarda tedavi algoritmalarının en başında yer alır hale geliyor.

Günümüzde moleküle "kişiselleştirilmiş metformin tedavisi" şeklinde farklı bir misyon yüklendiği söylenebilir. Bu kavram; hem diyabetik hem diyabetik olmayan bireylerde; metforminin kansere karşı koruyucu ya da kanser tedavisinde olumlu yönde etkili olduğu, romatolojik/immunolojik hastalıklarda da benzer etkinliği olduğu hatta yaşlanma karşıtı yani uzun ömür sağlayıcısı olup olmadığı yönünde bir paye verilebilir mi sorusunun yanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mitokondri hücrelerin enerji jeneratörüdür; "powerhouse". Molekülün diyabet dışı etkilerini, özellikle de kanser biyolojisinde süpresör olabileceğine dair hipotezi destekler yöndeki veri; mitokondri içinde AMP-aktive kinaz (AMPK) üzerinden enerji üretimini artırmasına dayanmaktadır (1).

Metforminin tedavi amacıyla kullanılan dozu günlük maksimum 2.5 gr (36 mk/kg/g) ve eş zamanlı portal vende: 40-80 µM'dür. Hayvan deneylerinde ya da hücre kültürlerinde yüksek dozlar (150-500 mg/kg/g; portal vende 5 mM) olduğu görülmektedir. Bu doz farkları deneylerden elde edilen sonuçlardaki karmaşaya neden olmaktadır (2). Metformin oral alındığında proksimal barsaktan emilir. Biyoyararlanımı %40-80 olup doz bağımlıdır ve alınan doz arttıkça absorbsiyonu azalır. Enterosit yüzeylerinde yer alan plazma membran biyoamin transporter (PMAT) ve organic cation transporter 3 (OCT3) emilimden sorumlu tutulan taşıyıcılardır. Hepatositlere alımında da OCT1 ve 3 sorumlu tutulmaktadır. Oral alındıktan sonra ortalama 60. dakikada karaciğerde maksimum konsantrasyona gelir. Oral alındıktan sonra dört saatte karaciğerden %80'i ve 24 saatte vücuttan %98'i atılır. Meta-

bolize edilmez. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Böbrekten atılımında multidrug toxsin ekstrusion protein 1 (MATE1) rol alır.

Metformin hepatositlerde cAMP ile uyarılan glukoz yapımını %58 bloke eder. AMPK aktivasyonu hepatik glukoz yapımının (HGP) engellenmesinde katalitik rol alır (3). Kas dokusuna glikozun alınmasını da artırarak antidiyabetik etkisini gösterir. Barsakta farmakolojik metformin konsantrasyonu mikrobiyatayı değiştirerek glikolizden laktat oluşumunu artırır. Böylece antidiyabetik etkilerini gösterir. Kan beyin bariyerini geçer ve oreksijenik peptidleri; nöropeptid Y (NPY) ve agouti related peptid (AgRP) gibi peptidleri inhibe ederek, arkuat nukleusta leptin reseptörlerini artırarak; area postrema'da ve dolaşımda iştahı baskılayan growth differentiation factor 15'i (GDF 15) artırarak; gıda alımını azaltıcı, kilo verdirici/almayı engelleyici etkileri sergiler (4,5).

Sıçan çalışmalarında metforminin farmakolojik dozlarında; aktive olan AMPK üzerinden lipogenezi ve KC'deki lipid depolarını azalttığı; LDL reseptörlerini artırdığı ve böylece karaciğer yağlanmasını azalttığı öne sürülmektedir. ApoB-48 ve apoA-IV enterositlerdeki şilomikron sentezinde ve sekresyonunda kritik mediatörlerdir. İnsülin direnci olanlarda bu meditörlerin seviyesini azalır; diyabetiklerde şilomikron seviyesini %50 azaldığı gösterilmiştir. Metformin; safra asitlerinin intestinal reabsorbsiyonunu artırır böylece şilomikron klirensi artar; dolaşımda yağlar azalır (6,7). Ancak insan çalışmalarında karaciğer yağlanması üzerine etkisi olduğuna dair malesef yeterince olumlu veri yoktur. Bu etkisizlikte genetik faktörlerin mi, bazı transporterların mı yoksa KC'deki yağ kontentinin mi etken olduğu tartışma konusudur (8).

Bu etkilerin ötesinde kalp ve böbrekler üzerinde koruyucu; antiproliferatif; antifibrotik, antioksidan etkileri olduğu; immüniteyi düzenlediği; tüm bu etkilerle birlikte ya da tek başına kansere ve yaşlanmaya karşı etkin olabileceği öne sürülmekte ve hatta sağlıklı ve uzun bir yaşam için -diyabet endikasyonu olmaksızın- kullanılabileceği öngörülmektedir (9, 10, 11). Bazı çalışmalarda bu etkilerin düşük glisemik düzeylerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hasta kohortlarında meme, kolon, pankreas, karaciğer ve akciğer kanserlerinin sıklığının daha az olduğu yayınlanmıştır.

Otoimmün süreçlerde metformin etkinliği sıkça değerlendirilmiştir. Sistemik lupuslu olguların ele alındığı bir çalışmada sırf konvansiyonel tedavi ya da 500-1500 mg/gün ek metformin verilerek gruplar karşılaştırıldığında; metformin grubunda alevlenmelerin %51 oranında azaldığı ya da steroid dozunun azaltıldığı bildirilmiştir. Bu olgularda beden kitle indeksinin de düştüğü belirtilmektedir (12).

Metformin hücre içine girdikten sonra iç mitokondri membranına lokalize olan NADH-ubikinon oksidoredüktaz'ı (kompleks 1) geçici olarak inhibe eder. Böylece ATP sentezi yavaşlar. AMP, ATP oranı artar. AMPK uyarılır. AMPK, mammalian target of rapamycin'i (mTOR) inhibe eder. mTOR; immün yanıtta çok aktif bir molekül olup, reaktif oksijen radikallerini artırır (ROS). Bu sistemin hem immün hücrelerin abartılı yanıtında hem de solid organların kanserojeninizde rol aldığı ve metformin tarafından bloke edilmesinin molekülün kanser karşıtı etkisi olduğunu düşündürmüştür (13, 14). Hodgkin lenfomada da B-cell non-Hodgkin lenfomalarda da süreçte mTOR aktivitesi anormal olarak artmakta ve tümorogenezde ve hücresel otofajide bu yolaklar rol almaktadır. Otofajideki defektler tümör progresyonundan sorumlu tutulmaktadır. Hatta bu sistem B hücre ilintili otoimmunite reaksiyonları için de koruyucu da olabilir mi hipotezi gelişmiştir. HPV virüs ve ilişkili kanserler de bu bağlamda araştırılmaktadır.

Yeterli veri olmamakla birlikte özellikle tiroid papiller kanseri ve pankreatik nöroendokrin tümörlerde hem kanser sıklığı-

nı azltıcı hem de kanser progresyonunu hafifleştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (13, 15).

Diyabet ile ilişkisi olmayan bireyleri kapsayan sağlıklı ve uzun yaşam için umut vaat ettiği düşünülerek yapılan çalışmalar oldukça yeni ve göreceli olarak az sayıdadır (16). Laboratuvar çalışmalarında ise bazı canlılarda yaşamı uzattığı görülürken (17,18) bazılarında bu etki görülememiştir (19, 20). Metforminin sağlıklı/uzun ömür üzerine etkisi farelerde ve *Caenorhabditis Elegans* (yuvarlak solucan, bir nematod) üzerinde var iken insanda, sıçanlarda ve *Drosophilia*'da (meyve sineği) olmaması bu farkın olgunun gıda tüketimi ile mi fiziksel aktivitesi ile mi yoksa verilen doz ile mi ilgili olduğu sorularını doğurmuştur.

Doku biyopsi örneği ve metabolik değerlendirmeler ile metforminin yaşa bağlı metabolik ya da non-metabolik gen ekspresyonunu modifiye ettiği bildirilmiştir. Ancak bu konu henüz çok sayıda araştırmaya muhtaçtır (21).

Tüm dünyada kullanılmak ve tanıları globalleştirmek için oluşturulan ICD sistemi "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" (Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları) son versiyonu ICD 11 -henüz ülkemizde kullanılmaya başlanmadı- XT9T başlığında "yaşlılık ilintili" tabiri kullanmakta böylece de yaşlılığın resmi olarak kabulünü başlatmaktadır. Bu da yaşlılığı; bildiğimiz sağlık sorunları olmasa da tedavi edilebilir bir durum haline sokmaktadır.

Metforminin yaygın kullanılmasında önümüzdeki engeller aslında belki binlerce çalışma ile değerlendirilmiş problemlerdir. Bunlar bu konu kapsamında irdelenmemiştir. Ancak vitamin B12 eksikliği; laktik asidoz ki %50 mortal olabilir; gastrointestinal intolerans (<%5) en iyi bildiğimiz yan etkileridir; 450'den fazla hücre içi hedefinin tespit edilmiş olması; bazı polikistik over sendromlu olgular gibi her olguda aynı etkinlikte olmaması özellikle nondiyabetikler/bozulmuş glukoz toleransı olanlar ve sağlıklı bireylerde kullanılmalı mı sorularını doğurmaktadır. Son yıllarda daha çok tartışıla gelen ve daha bilinçli olmamıza neden olan ekosisteme olan etki de ayrıca düşünülmelidir çünkü molekül metabolize edilmeden atılmaktadır.

Özetle metformin bizim için diyabet tedavisinde en önemli ilaçlardan biri olma özelliğini korumaya devam ederken; gerek kanser karşıtı bir molekül olarak, gerek bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülerek, gerekse uzun ve sağlıklı yaşam için kullanılabilir mi sorusunun cevabı için giderek artan ilgi uyandırmaktadır.

Kaynaklar

1. Andrzejewski, S., Gravel, SP., Pollak, M. et al. Metformin directly acts on mitochondria to alter cellular bioenergetics. Cancer Metab 2, 12 (2014). https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-12
2. He L. Metformin and Systemic Metabolism. Trends Pharmacol Sci. 2020 Nov;41(11):868-881. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001.
3. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, Prigaro BJ, Wood JL, Bhanot S, MacDonald MJ, Jurczak MJ, Camporez JP, Lee HY, Cline GW, Samuel VT, Kibbey RG, Shulman GI. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014 Jun 26;510(7506): 542-6. doi: 10.1038/nature13270.
4. Wen-shanLv, Jun-pingWen, LiLi, Rui-xiaSun, JingWan Yu-xinXian, Cai-xiaCao, Yun-longWang, Yan-yanGao. The effect of metformin on food intake and its potential role in hypothalamic regulation in obese di-

abetic rats. Brain Research.1444: 20 March 2012,11-19 https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.028

5. Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance [published correction appears in Nature. 2020 Feb 13;:]. Nature. 2020;578(7795):444-448. doi:10.1038/s41586-019-1911-y
6. Jeppesen J, Zhou M-Y, Ida Chen Y-D, Reaven GM; Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. Diabetes Care 1 October 1994; 17 (10): 1093–1099. https://doi.org/10.2337/diacare.17.10.1093
7. Grosskopf I, Ringel Y, Charach G, Maharshak N, Mor R, Iaina A, Weintraub M; Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. Diabetes Care 1 October 1997; 20 (10): 1598–1602. https://doi.org/10.2337/diacare.20.10.1598
8. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2013 Jan;1(1):57-64. doi: 10.3892/br.2012.18. Epub 2012 Oct 9. PMID: 24648894; PMCID: PMC3956897.
9. Schulten HJ; International Journal of Molecular Sciences Review. Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19 (10), 2850; https://doi.org/10.3390/ijms19102850
10. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7(9):867-885. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424
11. Ursini F, Russo E, Pellino G, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. Front Immunol. 2018;9:1236. Published 2018 Jun 4. doi:10.3389/fimmu.2018.01236
12. Wang, H., Li, T., Chen, S., Gu, Y. and Ye, S. (2015), Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin. Arthritis & Rheumatology, 67: 3190-3200. https://doi.org/10.1002/art.39296
13. Shi WY, Xiao D, Wang L, et al. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy. Cell Death Dis. 2012;3(3):e275. Published 2012 Mar 1. doi:10.1038/cddis.2012.13
14. Witzig TE, Gupta M. Signal transduction inhibitor therapy for lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:265–270.
15. Thakur S, Daley B, Klubo-Gwiezdzinska J. The role of an anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors. J Mol Endocrinol. 2019;63(2):R17-R35. doi:10.1530/JME-19-0083
16. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone?. Trends Endocrinol Metab. 2019;30(10):745-755. doi:10.1016/j.tem.2019.07.015
17. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA. Metformin sows down aging and extends life span of female mice. Cell Cycle. 2008; 7(17): 2769-2773. doi.org/10.4161/cc.7.17.6625
18. Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend C. elegans Healthspan via AMPK, LKB1, and

SKN-1. *PLoS One*. 2010;5(1):e8758. Published 2010 Jan 18. doi:10.1371/journal.pone.0008758

19. Slack C, Foley A, Partridge L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in Drosophila. *PLoS One*. 2012;7(10):e47699. doi:10.1371/journal.pone.0047699

20. Smith DL Jr, Elam CF Jr, Mattison JA, et al. Metformin supplementation and life span in Fischer-344 rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(5):468-474. doi:10.1093/gerona/glq033

21. Kulkarni AS, Brutsaert EF, Anghel V, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. *Aging Cell*. 2018;17(2):e12723. doi:10.1111/acel.12723

TIBBİ BESLENMEDE TARTIŞMALI KONULAR

Prof. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN
Medical hark Adana Endokrinoloji Bölümü

ÖZET

Günümüzde obezite ve diyabet olmak üzere beslenme ilişkili başlıca hastalıkların görülme sıklığı çok artmıştır. Bu hastalıkların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve yarattığı maddi sonuçlar nedeni ile sağlıklı beslenme ve diyet konuları eskiye oranla artık daha çok gündem oluşturmaktadır. Bu yazıda tıbbi beslenme konusundaki tartışmalı güncel konulara bilimsel perspektiften bakılması amaçlanmış ve bazı popüler diyet önerileri ve beslenme biçimleri ile ilgili bilimsel veriler paylaşılmıştır.

Giriş

İdeal bir diyetten beklentiler bireyin eğer vücut ağırlığı fazla ise bunu azaltması, kişide metabolik olarak bir yan etki yaratmaması ve daha da iyisi bireyin metabolik sorun ya da sorunları varsa çözümüne katkıda bulunmasıdır. Diyabet ve obezitesi olan hastalarda tıbbi beslenme tedavisinden diğer beklentiler de vücut yağı ve viseral yağ azaltımı, sağlık halinin sürdürülmesi için elzem olan yağsız vücut kitlesi (kas ve kemik doku) üzerinde olumsuz bir etkisinin bulunmamasıdır.

Günümüz dünyasında diyabet ve obezite prevalansının artması ve teknolojinin yaygınlaşması ile hem sağlık profesyonellerinin hem de medyatik popülerliği fazla olan kişilerin yazılı, görsel ve sosyal medyada yoğun bir şekilde önerdiği birkaç beslenme yaklaşımı tartışılır hale gelmiştir. Bu anlamda en popüler üç beslenme önerisi içinde aralıklı oruç (intermittan fasting), bu başlık altında sayılabilecek zamana sınırlı beslenme ve ketojenik diyet öne çıkmaktadır.

Ketojenik diyet

Ketojenik diyet kişiyi ketozise sokacak biçimde günlük karbonhidrat tüketiminin 30-50 gr/gün altına indirilmesini öneren bir diyet biçimidir. Günlük kalori ihtiyacının %20'si proteinden karşılanırken, karbonhidrat oranı ciddi biçimde kısıtlandığından, enerji ihtiyacının büyük kısmı yağlardan karşılanır. Bu diyetin amacı yaratılan ketonemi sayesinde keton cisimlerinin santral iştah merkezi üzerindeki anoreksijenik etkisinden faydalanarak kalori kısıtlamasına uyumu artırmaktır. Ketojenik diyetin vücut ağırlığını azaltma, vücut yağı ve viseral yağı azaltma bakımından standart kalori kısıtlamasına üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1-3). Bu çalışmalarda diyete uyumun diyet ilişkili yan etkilere rağmen (halsizlik, baş ağrısı, ağız kokusu gibi) yüksek olduğu da bildirilmiştir (2,3). Ancak diyetin karbonhidrat ve protein düzeylerini ayarlamak, bu diyetten elde edilecek olumlu etkiler açısından çok kritik olduğundan çoğu zaman hazır formül diyetler şeklinde uygulanması gibi bir zorunluluk gerekmektedir. Ayrıca medikal süper vizyon altında uygulanması gibi bir kısıtlılığı olduğu gibi, tip 1 diyabetliler, insülin kullanan olgular, gebelik ve laktasyon dönemi, renal, elektrolit sorunu olan hastalar, büyüme çağı ve gebelik-laktasyon döneminde uygulanması kontrendike-

dir. Ketojenik diyet günümüzde daha çok tartışılacak gibi görünmekle birlikte, bu diyet biçimine ancak çok hızlı kilo kaybı gerektiren durumlar dışında (bariyatrik cerrahi adayı olan olgular ve başka nedenlerle cerrahiye hazırlanan şiddetli obezite olguları) baş vurmamak, uygulama sırasında yakın medikal süpervizyonu ihmal etmemek önemlidir (4).

Aralıklı oruç (açlık)

Bu beslenme biçiminde bir standart olmamakla birlikte, uygulayıcılar gün (zamana sınırlı beslenme, uzamış açlık) veya günler boyunca kalorisiz içecekler dışında bir şey yiyip içmemektedir. Bu beslenme biçimlerinin obezite tedavisinde etkinliği ile ilgili bilimsel veri sınırlıdır ve birçoğu gözlemsel nitelikli olan Ramazan orucu çalışmasıdır (5-7). Diyabetik bireylerde uygulanabilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur, ancak insülin kullanan hastalar, oral hipoglisemik ajan kullananlar ve diyabetik komplikasyonu, çoklu eşlik eden hastalığı olan bireyler için uygun olmayacağı da kuvvetle muhtemeldir.

Zamana sınırlı beslenmede ise sırasıyla 14, 16, 18, 20, 24 saat (günde tek öğün) gibi zaman dilimleri süresince kalori içeriği olan hiçbir şey yenilip içilmemekte, günün kalan zaman diliminde normal öğünlerle beslenilmektedir. Kişiler tarafından pratik ve uygulanabilir olmasının en önemli sebebi, özel bir diyet ya da beslenmeye bir sınırlama getirmemesidir. Bu beslenme biçiminde elde edilen yararlarla ilgili bilimsel veri 24 saati aşan oruç çalışmalarına göre daha azdır (8, 9). Günün hangi saat diliminde beslenilmesi gerektiği ya da süreç boyunca özel bir beslenme programının uygulanıp uygulanmayacağı konusu net değildir. Bazı çalışmalarda standart diyete göre metabolik parametrelerde iyileşme ve ağırlık kaybı açısından daha üstün olduğu bildirilmektedir ve bu da muhtemelen azalan öğün sayısına bağlı olarak gerçekleşen günlük toplam kalori azalmasının sonucunda vücut ağırlığında elde edilen azalmaya bağlıdır.

Aralıklı oruç modellerinde uygulayıcılarda oruç dışı dönemde tıkanırcasına yemek yemenin de dahil olduğu bir yeme bozukluğu gelişme olasılığı ile ilgili bir netlik yoktur. Bu konudaki bilimsel çalışmalar yetersiz olduğu gibi, çok güçlü olmayan sınırlı sayıda çalışmada böyle bir riskin olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (10-12). Bu nedenle en azından yeme bozukluğu ya da bu anlamda riski olan bireylerde uygulanmaması uygun olacaktır.

Özetle bilimsel veriler tartışılagelen beslenme önerilerine henüz net bir açıklık getirecek kadar fazla değildir. Bugüne dek yapılan diyet çalışmalarından elde edilen en önemli sonuç, vücut ağırlığını azaltmada en etkin yolun negatif bir enerji dengesi yaratmaktan ve önerilen beslenme biçimini sürdürebilmekten geçtiğidir (13). Herkes için mükemmel bir diyet programı yoktur. Bu nedenle bir beslenme programının kişinin beğenileri, ihtiyaçları, sağlık riskleri gözetilerek hazırlanması en uygun yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Casanueva FF, Castellana M, Bellido D ve ark. Ketogenic diets as treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (2020) 21:381–397
2. Moreno B, Bellido D, Sajoux I ve ark. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. Endocrine (2014) 47:793–805.
3. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years:reduction in visceral fat and on the burden of disease. Endocrine (2016) 54:681–690.
4. Caprio M, Infante M, Moriconi E ve ark. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD)

in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE) Journal of Endocrinological Investigation (2019) 42:1365–1386.

5. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A ve ark. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2020; 21:17-33.
6. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermitten fasting: What questions should we be asking? Physiology & Behaviour 2020; 218:112827.
7. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. Nutrients. 2019;11(10):2442.
8. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, ve ark. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. N Engl J Med. 2022;386(16):1495-1504.
9. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(5):309-321.
10. Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. Eat Disord. 2022t;30(5):471-491.
11. Ganson KT, Cuccolo K, Hallward L, Nagata JM. Intermittent fasting: Describing engagement and associations with eating disorder behaviors and psychopathology among Canadian adolescents and young adults. Eat Behav. 2022;47:101681.
12. Teong XT, Hutchison AT, Liu B, ve ark. Eight weeks of intermittent fasting versus calorie restriction does not alter eating behaviors, mood, sleep quality, quality of life and cognitive performance in women with overweight. Nutr Res. 2021 Aug;92:32-39.
13. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, ve ark. American association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensıve Clinical Practİce Guidelines for Medİcal Care of Patients with Obesity. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1.

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Betül GÜLŞEN ATALAY
Toros Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Endişe verici boyutlara ulaşan ve 21. yüzyılın en hızlı büyüyen acil küresel sağlık sorunlarından birisi olan Diyabet, bugün dünya çapında yarım milyardan fazla insanı etkilemektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası verilerine göre 2021 yılında 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmekte ve bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Dünyada yetişkin diyabetli birey sayısında en hızlı artış gösteren ülkeler arasında Türkiye birinci sırada ve 2045 yılında dünyada diyabetli birey sayısının en yoğun bulunduğu ilk 10 ülke içerisinde olacağımız öngörülmektedir (1).

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), diyabetin önlenmesi, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesinde ve tedavisinde tedavinin temel taşıdır. TBT'nin ilk basamağı beslenme durumunun değerlendirilmesidir (2,3). Hastanede yatan hastaların primer hastalığı ile ilişkili pek çok tetkik yapılırken beslenme durumlarının değerlendirilmesi ihmal edilebilmektedir. Beslenme durumunun değerlendirilmesi TBT için bir çerçeve oluşturur. Erken dönemde beslenme desteği için risk altındaki kişileri ve hastalık riski ile ilişkili yetersiz/dengesiz beslenme durumunu tanımlaması açısından beslenme durumunun değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir (4). Beslenme durumunun değerlendirmesi, besin ögeleri gereksinmesinin ne ölçüde karşılandığının bir göstergesidir. Optimal beslenme durumu, bir organizmanın fizyolojik işleyişi için gereksinimleri ile besin alımı ve kullanımı arasındaki dengedir. Besin alımının besin öğeleri ihtiyaçlarını karşılayamaması sonucu yetersiz/dengesiz beslenme gelişir (4).

Beslenme bozukluğu; malnütrisyon (açlığa bağlı starvasyon, kaşeksi, hastalık ile ilişkili malnütrisyon, sakopeni, düşkünlük), mikro besin öğesi eksiklikleri ve aşırı beslenmeye bağlı olarak görülen obezite olarak 3 başlık altında sınıflandırılmaktadır. Malnütrisyon; açlık, hastalık veya yaşlanmaya bağlı yetersiz beslenme, "Beslenme eksikliğinden kaynaklanan ve vücut kompozisyonunun değişmesine (azalmış yağsız kütle) ve fiziksel ve zihinsel işlevin azalmasına yol açan vücut hücre kütlesine yol açan bir durum" olarak tanımlanabilir (5). Malnütrisyon ile tanımlanan beslenme yetersizliği, hastada tükenmiş vücut proteini (kas, organ ve bağışıklık sistemi gibi) ve mikro besin depolarını içerir. Sonuç olarak hastanın doku metabolizması ve immün fonksiyonları bozulur, kas gücü azalır, yara iyileşmesi gecikir. Bu durum hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalite gibi klinik sonuçların olumsuz etkilenmesine neden olur (6). Malnütrisyon hastanelerde önemli bir sorundur. Hastanede yatan hastalarda protein-enerji malnütrisyonu %20 ile %60 arasında görülür. Avrupa Enteral-Parenteral Beslenme Derneği (ESPEN) kli-

nik ortamlarda malnütrisyon tanısı için kriterlerin tanımlanması ve onaylanması konusunda küresel fikir birliğine varmak amacıyla beslenme ve tıbbi toplulukların ihtiyaçlarına yanıt vermek için 2016 yılında Malnütrisyon Küresel Liderlik Girişimi (GLIM) kriterlerini geliştirdi. GLİM kriterleri, malnütrisyon tanısı için 2 adımlı bir yaklaşım önermektedir. İlk olarak herhangi bir onaylanmış tarama aracı kullanılarak malnütrisyon riskini belirlemek için tarama yapmak ve ikinci adımda, yetersiz beslenmenin ciddiyetini belirlemek ve derecelendirmek için detaylı değerlendirmektir. Detaylı değerlendirmeye göre malnütrisyonu teşhis etmek için en az 1 fenotipik kriter (istemsiz kilo kaybı, düşük vücut kitle indeksi ve azalmış kas kütlesi) ve 1 etiyolojik kriter (azalmış gıda alımı veya asimilasyon ve iltihaplanma veya hastalık yükü) bulunmalıdır. Derecelendirme ciddiyeti için fenotipik ölçütler, müdahaleyi ve beklenen sonuçları yönlendirmek için etiyolojik kriterlerin kullanılması önerilmiştir (7).

Beslenme bozukluğunun bir diğer tarafında bulunan obezite de günümüzde küresel epidemik bir salgın olarak kabul edilmektedir. Obezite ve enerji dengesini anlamaya yönelik önemli araştırma çabalarına rağmen, mevcut bilgilerin obezite salgınını durdurmak için yeterli olmadığı ve dünyanın bu fenomenden korunamadığı aşikârdır. Küresel Hastalık Yükü Obezite Grubu, d***ünyada >603***,7 milyon yetişkin bireyin obez olduğunu tahmin ediyor (8). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) verilerine göre, Türkiye'de obezite ***sıklığı 2010 yılında %30***,3'ten 2017 yılında %34,1'e yükselmiştir (9). Obezite, ***vücutta aşırı yağ birikimi sonucu gelişmekte olup düşük düzeyli kronik*** inflamasyonla ilişkilidir. Obez bireyde adipoz dokunun artışına bağlı olarak sitokin salınımdaki artış CRP düzeylerini artırmaktadır. Obezitenin neden olduğu inflamasyon insülin duyarlılığında değişime, endotelden adhezyon moleküllerinin salınımına, karaciğerde fibrinojen ve trombosit ***pıhtılaşma faktörü üretiminde artışa neden olarak*** kardiyovasküler hastalıklar ve diyabete neden olmaktadır (10). Dünyada ve ülkemizde görülen diyabet vakalarının %90-95'ini tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Önceki dönemlerde "insüline-bağımlı olmayan diyabet" ya da "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak bilinen tip 2 diyabetin temelinde insülin direnci ve buna bağlı gelişen insülin yetersizliği rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetin gelişimi çoğunlukla obezite, özellikle de abdominal obezite ile paralellik göstermektedir (11).

Beslenme durumunun değerlendirilmesi amacı ile yapılan tarama ve değerlendirme birbirinden farklı süreçleri ifade eder. Tarama, malnütrisyonlu veya riskli hastaların tamamını seçebilen basit hızlı ve duyarlı bir yöntemdir. Hasta ile ilk karşılaşmada, 24-48 saat içinde yapılması önerilmektedir. Değerlendirme ise malnütrisyon derecesini ve komplikasyon risklerini belirleyen taramadan daha karmaşık tanısal bir yaklaşımdır. Profesyonel toplum kılavuzları, hastaneye yatışta rutin beslenme taraması yapılmasını ve gerekirse beslenme değerlendirmesinin yapılmasını önermektedir ancak, dünya çapında gerçek bu değildir ve yetersiz beslenme hastane ortamında oldukça yaygın olmaya devam etmektedir (12). ESPEN, hastanede yatan yetişkin hastalar için NRS-2002 tarama testinin kullanımını önermektedir (13). Buna karşılık çocuklarda hangi yöntemin kullanılması gerektiği sorusuna cevap olabilecek altın standart bir tarama mevcut değildir (14). Pediatrik nütrisyon tarama araçlarının etkinliğine ilişkin veriler kısıtlı ve etkinliğini yansıtan ölçütlerde de uzlaşı bulunmamaktadır. Mevcut tarama araçlarındaki birçok bileşen benzer olsa da vücut bileşenini değerlendirmede kullanılan yaklaşımlar ve puanlamada farklılıklar nedeniyle bütün tarama araçları arasındaki uyum orta düzeydedir. Hastanede yatan çocuklarda rutin kullanım için en uygun tarama aracının belirlenmesinde, ilgili

tarama aracının klinik etkinliğinin onaylanmış olmasına ve pratikte uygulanabilirliğine dikkat edilmesi yararlı olabilir. Hastanede yatan çocuklarda yaygın olarak kullanılan 3 tarama aracı bulunmaktadır:

1. Pediatrik Yorkhill Malnütrisyon Puanı (Pediatric Yorkhill Malnutrition Score-PYMS),

2. Çocuklarda Malnütrisyonu Değerlendirmek için Tarama Aracı (The Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics-STAMP) ve

3. Beslenme Durumu ve Büyüme Riskini Tarama Aracı (Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth-STRONGkids) (15).

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan objektif yöntemler, beslenme durum değerlendirmesinin A,B,C,D'si olarak kabul edilmektedir.

a. Diyet değerlendirme yöntemleri,

b. Antopometrik ölçmelerle bulguların saptanması ve değerlendirilmesi,

c. Biyokimyasal yöntemlerle bulguların saptanması ve değerlendirilmesi,

d. Klinik belirtilerin saptanması ve değerlendirilmesi (16).

Bu derlemede, diyet değerlendirme yöntemleri, antropmetrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular kaleme alınmıştır.

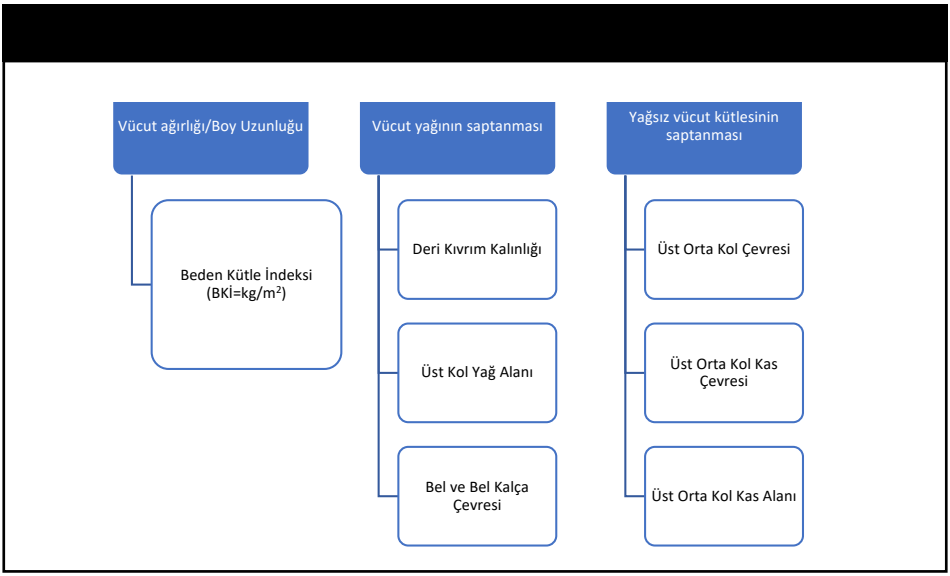
a. Diyet değerlendirme yöntemleri:

Beslenme durumunun belirlenmesi için bireyin besin tüketiminin değerlendirilmesi kritik önemdedir. Hastanın besin tüketiminin değerlendirilmesi TBT için uygun enerji ve protein miktarının hedeflenmesini sağlar. Besin tüketimi değerlendirmesi prospektif (kayıt tutma tekniği (3, 5, 7 ve daha fazla günü içeren zaman dilimi) ve retospektif (24 saatlik besin tüketimi ve besin tüketim sıklığının saptanması) olarak yapılabilir. Son 24 saatteki besin tüketimi, mevcut durumu belirlerken; diyet geçmişinin sorgulanması daha uzun süreler hakkında fikir verir (16). Besin tüketimi alışkanlıkları ile diyabet gelişim riskini incelemek amacıyla yürütülen NutriNet-Santé çalışması, 2009 yılında Fransa'da başlatılan web tabanlı bir kohorttur. 2009-2019 yılları arasında 104.707 katılımcı ile yürütülen bu çalışmada, bireylerin besin tüketim verileri, tekrarlanan 24 saatlik diyet kayıtları kullanılarak toplanmıştır. Katılımcılar, 2 haftalık bir süre boyunca (2 hafta içi ve 1 hafta sonu günü) rastgele atanan, başlangıçta ve her 6 ayda bir (tamamlanma mevsimini değiştirmek için) ardışık olmayan, doğrulanmış, web tabanlı 24 saatlik bir dizi ile diyet kaydını tamamlamaya davet edilmiştir. Çalışma sonucunda aşırı işlenmiş gıdaların tüketim miktarı (g/gün), tip 2 diyabet gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (17).

b. Antropometrik Ölçmelerle Bulguların Saptanması ve Değerlendirilmesi:

Antropometrik ölçümler, beslenme durumunun saptanmasında vücut depolarının göstergesi olması nedeniyle önemlidir. Bununla beraber antropometrik ölçümler; referans değerlerinin sınırlı olması, yaş, sıvı dengesi ve fiziksel aktivite için düzeltmelerin yetersiz oluşu nedeniyle belirleyici kesin bulgular vermemektedir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik ölçümler Şekil 1' de gösterilmiştir (18).

Vücut ağırlığı tartımı antropometrik değerlendirmenin ilk adımıdır. Vücut ağırlığı, çocuklarda boy-ağırlık z-skoru (WHZ) ve yetişkinlerde Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m^2) değeri için bir ön koşuldur. Vücut ağırlığı, sağlık durumu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İstemsiz kilo kaybı, sağlığın bozulması ve enfeksiyon ile mücadele yeteneğinin azalması anlamına gelebilir. Bununla birlikte vücut ağırlığı ölçümleri bazı klinik durumlarda yanıltıcı olabilir, beslenme durumunun değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Ödem,



Şekil 1: Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan ölçümler (Grant, 1979).

hücre dışı sıvı birikimini artırır bu nedenle vücut ağırlığı ölçümü ödem gözetilerek değerlendirilmelidir. Vücuttan kas dokusu kaybı olduğu durumlarda ağırlık kaybının saptanması güçleşir ve vücut ağırlığı diüretik tedavi ve intravenöz sıvı uygulamalarından etkilenir. Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN), 1 ay-18 yaş arasında malnütrisyonun tanımlanması için yayınladığı konsensus raporunda, klinik uygulamada bir dizi tanı kriterinin bir arada kullanımını önermektedir. Tek veri kullanıldığında; boy uzunluğuna göre ağırlık, yaşa göre BKİ veya boy uzunluğu, orta kol çevresi için z skoru ölçümleri önerilirken, iki veya daha fazla veri kullanıldığında; kilo alma hızı (<2 yaş), kilo kaybı (2-20 yaş) ve boy uzunluğuna göre ağırlık z skoru yöntemleri önerilmiştir (19).

Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümüne dayalı bir indeks olan BKİ, toplum düzeyinde malnütrisyon ve şişmanlık durumunun saptanması amacıyla kullanılan pratik bir yöntemdir. BKİ, gebe kadınlarda veya ödemli yetişkinlerde beslenme durumunun değerlendirmesinde geçerli bir gösterge değildir. Bu gruplar için ***üst orta kol çevresi ölçümü*** kullanımı önerilmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların %80'i obezdir ve diyabet gelişme ihtimali BKİ arttıkça progresif olarak artmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), risk altındaki tüm aşırı kilolu veya obez yetişkinlerin tip 2 diyabet için taranmasını gerekliliğini vurgulamaktadır. Tarama, asemptomatik hafif şişman veya obez bireyler (BKİ≥25kg/m^2, Asya-Amerikan ırkı için BKİ≥23 kg/m^2) ve diyabet için bir veya daha fazla ek risk faktörü olan her yaştaki yetişkinlerde düşünülmelidir (*Kanıt derecesi, Adil, zorunlu)* (20). *Düşük gelirli 57 ülkede yapılan* kesitsel bir çalışmada, BKİ değeri 18,5–22,9 kg/m² olan bireylere kıyasla BKİ değeri 23 kg/m² veya daha yüksek bireylerde diyabet riskinin daha yüksek olduğu ve erkeklerde diyabet riskinde %43 ve kadınlarda %41'lik bir artış olduğunu gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu bulguların, diyabete özel tarama kılavuzları için önemli bir bilgi sunduğunu vurgulamışlardır (21). Abdominal obezi-

te, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi hastalıklar için ciddi risk etmenidir. Deri altı yağ dokusunun hiperplazi yoluyla genişleme yeteneği, diyetten gelen fazla enerjinin uygun şekilde genişleyen bir deri altı "metabolik havuza" güvenli bir şekilde depolanmasını sağlar. Bu süreç doymuş hale geldiğinde veya yağ dokusunun sınırlı bir genişleme kabiliyetine sahip olduğu durumlarda, visseral yağ dokusunda ve ayrıca iskelet kası, karaciğer, pankreas ve kalp gibi normalde zayıf organlarda depolanması gereken fazla enerji taşar. Bu süreç ektopik yağ birikimi olarak tanımlanan bir süreçtir. Visseral adipozite, enflamatuvar sitokinler de dahil olmak üzere adipokinlerin salgılanmasının değişmesiyle birlikte insülinin etkisine dirençli bir hiperlipolitik durumla ilişkilidir. Bir dizi metabolik işlev bozukluğu ile spesifik olarak artan iskelet kası, karaciğer, pankreas ve epikardiyal, perikardiyal ve intramiyokardiyal yağlanma ile ilişkilidir. Bel çevresinin morbidite ve ölüm riskini tahmin etmek için BKİ'ye hem bağımsız hem de ek bilgi sağladığına dair onlarca yıllık kesin kanıtlara rağmen, bu ölçüm klinik uygulamada rutin olarak uygulanmamaktadır. Erkekler için sağlıklı bel/kalça oranı 1'in altında iken kadınlar için bu rakam 0,8 olarak kabul edilir. Bel çevresi erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'in altındaysa normal olarak kabul edilirken 94-102 cm arasındaki erkekler fazla kilolu, 102 cm ve yukarındakiler şişman sınıfına girmektedir. Kadınlarda ise 81-89 cm arasındakiler fazla kilolu grupta iken 89 cm'i geçenler şişman olarak kabul edilmektedir. (22). Boyun çevresi ve bel çevresi/boy uzunluğu oranı abdominal yağlanmanın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Boyun çevresinin erkeklerde ≥37 cm, kadınlarda ≥34 cm olması fazla kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır. Bel çevresi/boy uzunluğu oranının 0,4-0,5 cm arasında olması normal olarak değerlendirilirken, 0,4 cm altı ve 0,5 cm üstü riskli olarak değerlendirilmektedir. Bel çevresi/boy uzunluğu oranı sağlık riski göstergesi olarak BKİ'den daha hassas, ölçülmesi ve hesaplanması BKİ'den daha kolaydır (23). Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), vücuttaki kas kitlesinin bir göstergesidir. Deri Kıvrım Kalınlığı ölçümleri (triseps, biseps, subskapular ve suprailiak) vücut yağının bir göstergesidir. Standart basınç uygulayan bir kaliper yardımı ile ölçülür. Yaygın olarak kullanılan triseps deri kıvrım kalınlığıdır. Yaş gruplarına göre antropometrik değerlendirme için önerilen ölçümler Tablo 1'de gösterilmiştir (24).

Vücut kompozisyonu analiz yöntemleri, diyabetle ilişkili kardiyo-metabolik riske katkıda bulunan yağ kütlesindeki gerçek artışı tanımlaması açısından önemlidir. Vücut kompozisyonu; yağ, deri ve iskelet, hücre dışı kütle, plazma proteini, visseral protein kütlesi, iskelet kasından oluşur (25). Dual-enerji X-Ray Absorbsiyometrisi (DEXA), biyoelektriksel impedans analizi (BİA), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR), total vücut elektrik geçirgenliği (TOBEC) ve nötron aktivasyonu günümüzde kullanılan bazı vücut kompozisyon ölçüm cihazlarıdır (25). DEXA, yağ kütlesini ve yağsız kütleyi ölçmek için altın standart yöntemdir. Klinikte kullanılması yararlıdır. Sadece toplam vücut yağını ölçmez, aynı zamanda doğru bir vücut yağ haritası oluşturur ve yağın vücutta nerede toplandığını gösterir. Bununla birlikte pahalı olması ve deneyimli çalışanlar gerektirmesi nedeniyle halen çok az merkezde uygulanmaktadır (25). DEXA'ya kıyasla pratik, ölçümü kolay ve girişimsel olmayan bir yöntem olan BİA, vücut kompozisyonunun yatak başında ölçülmesine olanak tanır. Yağsız doku kütlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayanır. Esas olarak vücut suyunu ölçtüğü için hastaların hidrasyonu iyi olmalıdır (26). BT ve MR yağ ve kas dokusunun miktarı hakkında oldukça objektif bilgi veren metotlardır. Karaciğer protein sentezinin (ör: albumin)

Yaş (yıl)	Pratik değerlendirme	Detaylı Değerlendirme
0-1	Vücut ağırlığı, uzunluk	Baş ve kol çevresi Triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlıkları
1-5	Vücut ağırlığı, uzunluk, boy uzunluğu, kol çevresi	Triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlıkları
5-20	Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, kol çevresi	Triseps, subskapular ve orta baldır deri kıvrım kalınlıkları Baldır çevresi
>20	Vücut ağırlığı, boy uzunluğu	Kol ve baldır çevresi Triseps, subskapular ve orta baldır deri kıvrım kalınlıkları Bel ve kalça çevresi (yalnızca aşırı beslenen bireylerde) Yarı açıklık (yaşlı bireylerde)

Tablo 1: Antropometrik Değerlendirme için Önerilen Ölçümler (Bates ve ark, 2017)

veya sıvı yükünün bozulduğu durumlarda, beslenme durumunun kantitatif olarak ölçülmesi zor olduğu için total vücut potasyum sayımı, DEXA, in-vivo nötron aktivasyon analizi ve izotop dilüsyonu gibi özel metotlara gereksinim olabilir (27). Yaşlı bireylerde diyabet, kas gücünün ve kalitesinin azalması ve sarkopeni ile sonuçlanabilen kas kütlesi kaybının hızlanması ile ilişkilidir (6). Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP)'un tanımına göre sarkopeni; fiziksel yetersizlik, yaşam kalitesinin düşmesi ve mortalite gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyen kas kütlesi kaybının yanı sıra kuvvet kaybı ile kendini gösteren bir sendromdur (28). EWGSOP, 2018 yılında sarkopenili vakayı bulma, teşhis ve şiddet belirleme algoritmasını güncellemiştir. Bu güncelleme ile amaç, algoritmanın klinik ortamlarda kullanımını teşvik etmek için pratik hale getirmektir. Spesifik olarak, Bul-Değerlendir-Onayla-Önem Derecesini içeren bir yol önerilmiştir (Şekil 2) (29).

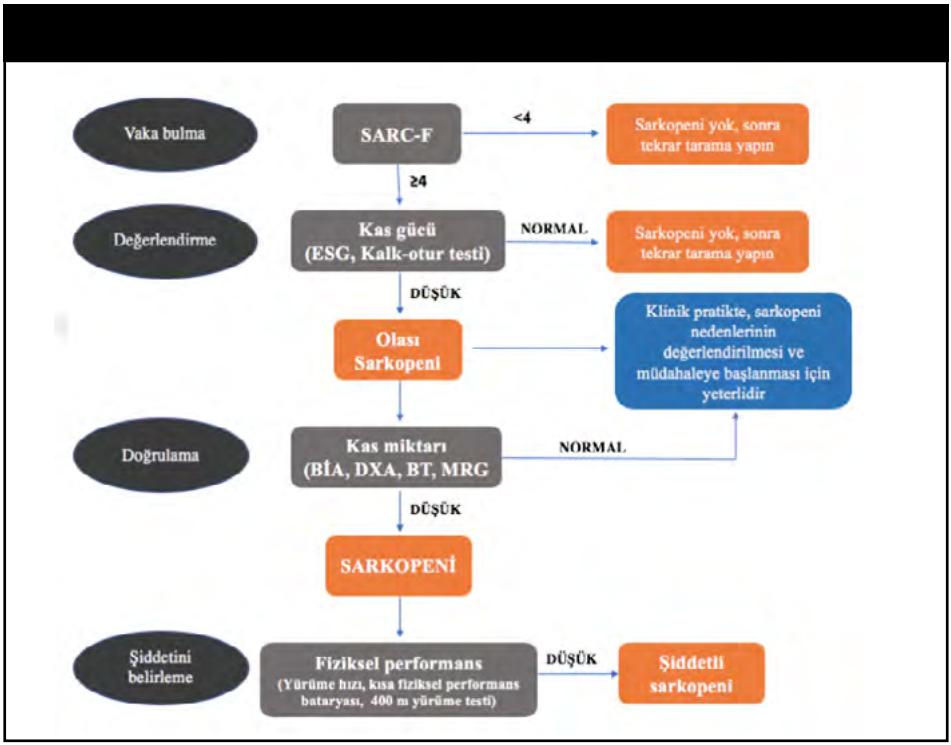
a) Biyokimyasal yöntemlerle bulguların saptanması ve değerlendirilmesi: Beslenme durumunun değerlendirilmesinde temel laboratuvar testleri ve serum proteinlerinin yanı sıra C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi de sıklıkla kullanılmaktadır. Klinikte kullanılan bazı biyokimyasal değerler aşağıda gösterilmiştir:

Temel laboratuvar verileri; Hemogram, kan şekeri düzeyleri, lipid değerleri, karaciğer enzimleri, bilirubinler, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler

Statik protein durumunun değerlendirilmesi; İdrar 3 metil histidin, 24 saatlik idrar kreatinin, serum somatomedin C, azot dengesi, total lenfosit sayısı

Dolaşımdaki protein durumunun değerlendirilmesi; Albumin, prealbumin, transferrin, CRP retinol bağlayıcı protein (RBP)

Yarılanma ömrü uzun olan proteinler (albümin, transferrin) genellikle kronik beslenme değişikliklerinin, yarılanma ömrü kısa olan proteinler (prealbümin, RBP) ise genellikle akut değişikliklerin göstergesidir. Serum-albumin beslenme değerlendirilmesinde kullanılan bir gösterge olarak anılmasına rağmen duyarlılığına ilişkin ciddi kuşkular vardır. Albümin düzeylerindeki azalmanın morbidite ve mortalite-



Şekil 2: EWGSOP 2 Sarkopeni Tarama, Tanı ve Şiddetini Belirleme Algoritması (Cruz-Jentoft ve ark., 2019a)

deki artış ile ilişkili olması nedeniyle daha çok prognostik bir gösterge olarak kullanılır. Akut faz reaktanı olan CRP beslenme durumunun saptanmasına yardımcı olabilmektedir. Prealbümin düzeyinin CRP ile birlikte değerlendirilmesi beslenme tedavisinin etkinliğini göstermekte çok yararlıdır. CRP normal sınırlarda iken prealbümin düşük olması malnütrisyon belirtisidir (30).

Sonuç olarak beslenme durumunun değerlendirilmesi tek bir ölçümden ziyade geçerliliği kanıtlanmış ve birbirini tamamlayan ölçümlerin kombinasyonu sonucu yapılmalıdır. Beslenme durumunun değerlendirilmesi yetersiz beslenme riski taşıyan tip 1, tip 2 ve yaşlı diyabetik hastalarda besin alımını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Beslenme durumu kötü olan ya da yetersiz besin alımına sahip olan muhtemel hastaların belirlenmesi, beslenme desteği ihtiyacının karşılanmasını sağlar. Obez olan hastalara, diyet bilgileri için medyaya güvenmek yerine, diyetisyenlerin güvenilir, doğru ve pratik tavsiyeleri ile hastanın beslenme eğitimi sağlanır. Bir hastanın değerlendirilmesinde beslenme ile ilgili basit soruları ve gözlemleri dahil etmek için ilgi eksikliği veya zaman ayırmadaki başarısızlık, sağlanan sağlık hizmetlerinin kalitesi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Klinik pratikte, beslenme durumunun değerlendirmesi rutin hasta değerlendirmesinin isteğe bağlı bir bölümü değil, tedavinin zorunlu bir bölümü haline gelmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/

2. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, TÜRK-DİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019, Güncellenmiş 9. Baskı Nisan 2019.
3. Rakıcıoğlu N, Samur G, Başoğlu S. Diyetisyenler için Hasta İzlem Rehberi, Ağırlık Yönetimi El Kitabı, Ankara 2017.
4. Mahan, L.K.; Raymond, J.L. Krause's Food & The Nutrition Care Process, 14th ed.; Elsevier Inc.: St. Louis, MO, USA, 2017; Development of clinical nutritional deficiency with corresponding dietary biochemical, and clinical evaluations.
5. Cederholm, T., Bosaeus, I., Barazzoni, R., Bauer, J., Van Gossum, A., Klek, S., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Ockenga, J., Schneider, S. M., de van der Schueren, M. A., & Singer, P. (2015). Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 34(3), 335–340.
6. Ferrie S. (2020). What is nutritional assessment? A quick guide for critical care clinicians. Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses, 33(3), 295–299.
7. Jensen, G. L., Cederholm, T., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., de Baptista, G. A., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A. J. S., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., Muscaritoli, M., Van Gossum, A. (2019). GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, 43(1), 32–40.
8. Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. Circulation research, 126(11), 1477–1500.
9. Akgün, S., Pekcan, G., Aksoydan, E., Kızıltan, G., Karaağaoğlu, E., Karahan, S., Oğul, H., Yardım, N., Kocadağ, S., Çelikay, N., Aykul, F., Kelat, E. Z. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA), Başkent Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Ankara: Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019.
10. Del Giudice, M., & Gangestad, S. W. (2018). Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain, behavior, and immunity, 70, 61–75.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(1):13-28.
12. Correia M. I. T. D. (2018). Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference?. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 33(1), 62–72.
13. Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., Plauth, M., & Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 22(4), 415–421.
14. Hecht, C., Weber, M., Grote, V., Daskalou, E., Dell'Era, L., Flynn, D., Gerasimidis, K., Gottrand, F., Hartman, C., Hulst, J., Joosten, K., Karagiozoglou-Lampoudi, T., Koetse, H. A., Kolaček, S., Książyk, J., Niseteo, T., Olszewska, K., Pavesi, P., Piwowarczyk, A., Rousseaux, J., Koletzko, B. (2015). Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 34(1), 53–59.
15. Serçe, H., & Gökmen Özel, H. (2022). Hastanede Yatan Çocuklarda Malnütrisyon Riskini Tanımlamada Kullanılan Tarama Araçları: Gerçekler ve Çelişkiler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 50(3), 84–94.
16. Gibson, R. S. (2005). Principles of nutritional assessment. Oxford university press, USA.
17. Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Debras, C., Druesne-Pecollo, N., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2020). Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. JAMA internal medicine, 180(2), 283–291.
18. Grant, A.: Nutritional Assessment Guidelines. Cutter Laboratories, Berkeley, California, 1979, pp. 66-103.
19. Becker, P., Carney, L. N., Corkins, M. R., Monczka, J., Smith, E., Smith, S. E., Spear, B. A., White, J. V., Academy of Nutrition and Dietetics, & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (2015). Con-

sensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 30(1), 147–161.

20. American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care, 44(Suppl 1), S15–S33.
21. Teufel, F., Seiglie, J. A., Geldsetzer, P., Theilmann, M., Marcus, M. E., Ebert, C., Arboleda, W. A. L., Agoudavi, K., Andall-Brereton, G., Aryal, K. K., Bicaba, B. W., Brian, G., Bovet, P., Dorobantu, M., Gurung, M. S., Guwatudde, D., Houehanou, C., Houinato, D., Jorgensen, J. M. A., Kagaruki, G. B., … Manne-Goehler, J. (2021). Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. Lancet (London, England), 398(10296), 238–248.
22. Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J. C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., & Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nature reviews. Endocrinology, 16(3), 177–189.
23. Ben-Noun, L., Sohar, E., & Laor, A. (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. Obesity research, 9(8), 470–477.
24. Bates, C.J., Bogin, B., Holmes, B. (2017). Human Nutrition Edition: 13th edition, Nutritional assessment methods.
25. Grant, J. P., Custer, P. B., & Thurlow, J. (1981). Current techniques of nutritional assessment. The Surgical clinics of North America, 61(3), 437–463.
26. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., Schols, A. M., Pichard, C., & Composition of the ESPEN Working Group (2004). Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 23(5), 1226–1243.
27. Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., Plauth, M., & Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 22(4), 415–421.
28. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing, 39(4), 412–423.
29. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
30. Reilly H. (1996). Nutritional assessment. British journal of nursing (Mark Allen Publishing), 5(1), 18–24.

TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN KULLANIMI

Doç. Dr. Dilek TÜZÜN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması, A1C ≥%10 ve/veya glisemi ≥300 mg/dl olan kişilerde, insülin eksikliği düşündüren bulgular varsa, ağır hiperglisemik semptomlar mevcutsa, hiperglisemik aciller durumunda, akut miyokard infarktüsü, akut, ateşli ve sistemik hastalıklar varsa, major cerrahi operasyon yapılacaksa, gebelik ve laktasyon durumunda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda, pankreas yetersizliği durumunda, uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımında tip 2 diyabete mellituslu (DM) hastaya insülin başlanmalıdır.

Tip 2 DM'li hastalarda insülin tedavi protokolleri, insülin destek tedavisi ve insülin replasman tedavisi şeklindedir. İnsülin destek tedavisinde günde 1 veya 2 doz orta veya uzun etkili bazal insülin desteği veya bifazik karışım insülin tedavisi veya bazal insülin ve GLP-1 analoğu hazır kombinasyonu kullanılır. İnsülin replasman tedavisinde multipl (çoklu) doz insülin injeksiyonları (Bazal-bolus tedavi) kullanılır. Günlük insülin gereksinimi, başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına hesaplanır. Ayrıca, diyabetli bireyin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalıdır.

Bazal insülin olarak; gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insüline 0.2 (obez hastalarda 0.3-0.4) IU/kg dozunda başlanır. Bazal insülin, APG≤120 mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır (APG >180 mg/dl ise 4 IU artırılır). Yeni geliştirilen ultra uzun etkili veya konsantre insülin analogları olan degludec (U100 ve U200) ve U300 glargin, bazal insülin olarak genellikle günde tek doz yeterli olmaktadır. İnsulin glargin veya detemir günde 2 kez kullanılabilir. Bazal insülin gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus, bifazik insülin tedavisi veya daha önce kullanılmamışsa GLP-1A eklenmesi düşünülebilir. Bazal insülinin yetersiz kaldığı hastalarda hızlı etkili analog veya kısa etkili insan insülinleri, postprandiyal kan glukoz düzeyi en yüksek olan öğünden başlayarak kademeli olarak artırılmak suretiyle glisemik kontrol sağlanabilir. Bazal insüline bir doz bolus insülin eklendiği halde, A1C >%7,5 veya bireysel hedeflere ulaşılamamış ise ikinci doz bolus insülin eklenebilir. Böylece, kademeli olarak 2.st PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili insülin injeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavisi yoğunlaştırılabilir. Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal geri kalan

yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce, kısa etkililer ise yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır. Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda APG <80 mg/dl ise, insülin dozu 4 IU azaltılır (insülin dozu 60 IU'den fazla ise %10 oranında azaltılır). Ayrıca koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda APG <100 mg/dl ise gece veya akşam insülin dozları azatılmalıdır. Alternatif olarak en büyük öğün öncesinde hazır karışım insülin Asp/Deg 30/70 tek doz başlanabilir. A1C değeri hedeflenen düzeyin >%15 üzerine yükselmiş ya da hiperglisemik ciddi semptomları olan bazı hastalarda doğrudan bazal-bolus insülin tedavisine geçilmelidir. Bu durumda toplam dozun yarısı günde üç kez bolus insülin olarak verilmelidir. Genel olarak tip 2 diyabetli bireyler için idame insülin dozları 0.3-1.2 IU/kg/gündür. Özellikle kilo alma eğilimi olan hastalarda, bazal insülin yetersiz kaldığında, GLP-1A eklenmesi tercih edilmelidir. Bazal insülin ile GLP-1A'nın hazır kombinasyonları (Insülin degludec ve liraglutid, glargin ve liksisenatid) geliştirilmiştir. Bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayacak olan hastalarda, alternatif olarak günde 3 kez bifazik insülin verilebilir. Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, fleksibl yaşantısı olan, entelektüel seviyesi yüksek ve insülin pompası kullanmaya istekli tip 2 diyabetli hastalarda cilt altı insülin infüzyonu tedavisi uygulanabilir.

OBEZİTEDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Uzm. Dr. Emre DURCAN
İ.Ü. Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

1. Akılcı İlaç Kullanımı - Tanım

Akılcı İlaç Kullanımı; kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre, uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmıştır. DSÖ'ye göre, ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, sağlanmakta veya satılmaktadır. Bunun yanı sıra; tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır. Bunun sonucu olarak da yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı; morbidite ve mortalite oranlarında artışa, ilaç yan etki riskinin artmasına, mali kaynakların yanlış kullanılmasıyla temel ilaçlara dahi ulaşılabilirliğin azalmasına ve tedavi maliyetlerinin hem ekonomik hem de sosyal yönden daha da artmasına sebep olmaktadır (1).

2. Obezite - Tanım ve Epidemiyoloji

Obezite; en basit haliyle sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır (2). Günümüzde sigaradan sonra gelen en önemli önlenebilir ölüm sebebidir. Obezite; başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır (3).

DSÖ'ye göre, dünya genelinde 2016 yılında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye'de obezite prevalansının, 24.788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (4). Bu çalışmadan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı %35 olarak (kadın %44, erkek %27) saptanmıştır (5). Yeni sonuçlar, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edidiğinde, geçen 12 yılda Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Cinsiyete göre ise kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. BKİ (beden-kitle indeksi)'ne göre obezite sınıflandırmasını baz aldığımızda ülkemizde her 3 kişiden biri; fazla kiloluları da buna katarsak her 3 kişiden ikisi obezite ile mücadele etmektedir. Yaklaşık olarak 20 milyon obez birey ile karşı karşıyayız.

3. Obezitede Klinik Tedavi Yöntemleri

Son yıllarda, obezite tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği (beslenme ve egzersiz), farmakolojik tedavi ve bariatrik cerrahi obezite tedavisinde üç ana yöntem olarak bilinir. Vücut-kitle indeksi (VKİ) kesme değerlerine göre bu tedavi yöntemlerinden hangilerinin endike olduğu çeşitli kılavuzlarca tanımlanmıştır (3,6-9)"title":"Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019", "Obesity is a chronic metabolic disease characterised by an increase of body

Tedavi	VKİ kategorisi (kg/m^2)				
	≥25	≥27	≥30	≥35	≥40
Diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisi	Komorbiditeler ile birlikte	Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Farmakoterapi		Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Ameliyat				Komorbiditeler ile birlikte	+

Tablo 1: Klinik Tedavi Yöntemleri

fat stores. It is a gateway to ill health, and it has become one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk. (Tablo 1'de gösterilmiştir.)

4. İdeal Bir Obezite İlacı – Günümüzdeki Seçenekler

İdeal bir obezite ilacından beklentiler şu şekilde sıralanabilir: Dozla ilişkili kilo kaybı sağlaması, ulaşılan hedef kilonun devamlılığını sağlaması, uzun süreli kullanımda güvenilir olması, özellikle kardiyak olmak üzere yan etki oluşturmaması, tolerans geliştirmemesi ve kötüye kullanım ya da bağımlılığa yol açmaması. Günümüzde obezite tedavisinde etkin olduğu kabul edilen ve kronik obezite tedavisinde önde gelen ilaç kurumları (FDA ve/veya EMA) tarafından onaylanan 6 ilaç ön plana çıkmaktadır. Bu ilaçlar; orlistat, liraglutid, lorcaserin, fentermin, fentermin/topiramat ve naltrekson/bupropion'dur. Ülkemizde ise uzun yıllar sadece orlistat onaylıyken son dönemde liraglutid de onay alarak obezite tedavisinde kullanıma girmiştir.

5. Obezitede Akılcı İlaç Kullanımı

Obezitenin farmakoterapisinde akılcı ilaç kullanımı olmazsa olmaz bir uygulamadır. 19.yy'dan bu yana kilo kaybını uyaran birçok ilaç geliştirilmiş fakat ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan yan etki profili nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Tarihsel kullanım zamanına göre; tiroid hormon tedavisi ile hipertiroidi; dinitrofenol ile katarakt ve nöropati; amfetamin ile bağımlılık; aminoreks ile pulmoner hipertansiyon; çok düşük kalorili diyet ile ölüm; fenfluramin/fentermin ile valvüler yetersizlik; rimonobant ile intihar ve son olarak da sibutramin ile kardiyovasküler sistem ilişkili ölüm yaşanan olumsuzluklara örnek verilebilir.

6. Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Başlıca Yan Etkileri

a. *Orlistat*

Orlistat, güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Bu şekilde intestinal yağ sindirimini azaltır. 120 mg tablet günde 3 kez yemek sırasında oral yolla alınması ideal kullanım şeklidir. Öğün atlanıyorsa veya yağsız yemek yeniyorsa o doz atlanmalıdır.

En sık yan etkisi gastrointestinal sistem ilişkilidir. Yağlı dışkılama, gaz, şişkinlik, gaita inkontinansı vb. sıklıkla görülür. Orlistat yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K) emiliminde azalmaya neden olabilir, bu nedenle multivitamin desteği yapılmalıdır. Birçok ilacın emiliminde değişiklik yapacağı için warfarin, antiepileptikler, levotiroksin ve siklosporin ile birlikte kullanımlarında dikkat edilmelidir. Bariyatrik cerrahi sonrası kulla-

nım hakkında yeterli kanıt yoktur ve 65 yaş üstünde veriler sınırlıdır. Sistemik olmaması ve kombinasyon tedavilerine uygun olması ise en önemli avantajlarıdır (3,7).

b. *Liraglutid*

Liraglutid, bir GLP-1 reseptör agonistidir. Doğal GLP-1 hormonuna %97 oranında benzerlik gösterdiği için onu bire bir taklit edebilir. GLP-1, glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Aynı zamanda santral etki göstererek hipatalamustaki açlık merkezini inhibe ederken, tokluk merkezini de uyarır. Böylece doygunluk hissi yaratır (10-13)it is not known whether the magnitude of this response is sufficient to normalize plasma glucose in Type 2 diabetic patients with poor metabolic control. Therefore, in 10 Type 2 diabetic patients with unsatisfactory metabolic control (HbAlc 11.6±1.7%. Liraglutid, tip 2 diyabet tedavisinde günde bir kez 1,2-1,8 mg dozda kullanılırken; obezite tedavisinde ise 3 mg günde tek doz endikasyonu ile subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Tedaviye günlük 0,6 mg ile başlanıp yan etki durumuna göre doz haftalık olarak titre edilerek 3 mg/gün'e kadar artırılmaktadır.

Liraglutid tedavisi ile en sık yan etki mide bulantısıdır. Bu etki titrasyon arttıkça azalır ve tedavinin kesilmesine ve kilo kaybının durmasına neden olmaz. Çalışmalarda liraglutid kullanımı sırasında plaseboya kıyasla safra kesesi hastalıkları daha sık görülmüştür. Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde medüller kanser öyküsü olanlarda kullanılmaması önerilir. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanımı için çalışmaları mevcuttur. 65 yaş üstü kullanımı için verilerin sınırlı olması ve enjeksiyon formunda olması dezavantajdır. Obezite tedavisinde liraglutid 3 mg/gün kullanımının 3 yıllık güvenirlilik verileri mevcut olup, bu süreler içinde güvenle kullanılabilir (3,7)and it has become one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk.

Liraglutid'in ülkemizde obezite tedavisinde en sık ve en etkin olarak kullanılan molekül olduğunu varsaydığımızda güvenirlilik ve yan etki profilini detaylandırmak daha doğru olacaktır.

Kardiyovasküler Güvenirlilik Çalışması Verileri

Kontrolsüz tip 2 diyabetli büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalığa sahip olan 10,000'e yakın hastanın 3 yıldan fazla süre takip edildiği LEADER çalışmasında, hastalar standart tedaviye ek olarak liraglutid ya da plasebo grubuna randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör kardiyovasküler advers olayın (MACE: Kardiyovasküler ölüm, Ölümcül olmayan MI veya Ölümcül olmayan İnme) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süre olarak tanımlanmıştır. Özetle, Liraglutid plaseboya kıyasla, birincil kompozit KV sonuç riskini %13 oranında azaltmıştır. Ayrıca, KV ve tüm sebeplerden ölümü sırayla 22% ve 15% oranında, mikrovasküler olayları ise 16% azalttığı görülmüştür (14).

Özellikle GLP-1 analogları ile sık görülen pankreatit ve liraglutid ile adı anılan medüller tiroid kanseri ile ilgili birçok çalışma verisi bulunmaktadır. Bu ciddi yan etkilerin gerçekten ne derecede önem arz ettiği konusunda bilgi sahibi olmak, obez bir bireyi tedaviden mahrum bırakmamak adına çok değerlidir.

Pankretit İlişkili Çalışma Verileri

FDA ve EMA'nın 2014 yılında yayınladığı bildirgede GLP-1 RA kullanımı ile akut pankreatit arasında nedensel bir ilişki saptanamadığı açıklanmıştır. Ayrıca liraglutid'in etkinliği ve güvenliğini inceleyen 4 adet Faz 3 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda toplamda 5000 üzerinde hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bunlardan 3

tanesinde (Scale Diabates, Scale Maintanence, Scale Sleep Apnea) herhangi bir pankreatit vakası saptanmamıştır (15-17)a once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, induced clinically meaningful weight loss in a phase 2 study in obese individuals without diabetes. The present randomized phase 3 trial assessed the efficacy of liraglutide in maintaining weight loss achieved with a low-calorie diet (LCD.

Hastaların liraglutid ve plasebo gruplarına 2:1 şeklinde randomize edildiği SCALE Obezite ve Prediyabet çalışmasında ise toplam 8 adet akut pankreatit vakası görülmüştür. Bunların 7 tanesi liraglutid grubunda, 1 tanesi ise plasebo gurubundadır. (Randomizasyon 2:1 olduğu için liraglutid grubundaki hasta sayısı plasebonun 2 katıdır.) Liraglutid grubundaki pankreatit vakalarının 3 tanesi; plasebo grubundaki ise bir vakada safra taşına bağlı olarak pankreatit gelişmiştir. Ayrıca, kilo kaybı safra kesesi taşı oluşumundaki önemli faktörlerden bir tanesidir ve liraglutid grubunda anlamlı olarak kilo kaybı daha fazla olmuştur. Bununla beraber tüm pankreatit vakaları hafif şiddette, herhangi bir organ hasarına neden olmadan ve kısa süreli tedaviyle (2- 15 gün) iyileşmiştir (18)but weight loss is difficult to maintain through lifestyle intervention alone. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, has been shown to have potential benefit for weight management at a once-daily dose of 3.0 mg, injected subcutaneously. Methods We conducted a 56-week, double-blind trial involving 3731 patients who did not have type 2 diabetes and who had a body-mass index (BMI; the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Ayrıca 10.000'e yakın hastanın 3 yıldan fazla süre takip edildiği ve liraglutid molekülünün kullanıldığı LEADER çalışmasında ise istatistiksel anlamlı olmamakla beraber numerik olarak liraglutid kolunda daha az pankreatit vakası görülmüştür (14).

Medüller Tiroid Kanseri İlişkili Çalışma Verileri

Liraglutid insan çalışmalarının hiçbirinde C-hücre tümörü görülmezken, non-klinik farmakolojik çalışmalarında ise liraglutid'in genotoksik ve mutajenik olmadığı gösterilmiştir (16,18,19)and weight loss has been shown to reduce disease severity.Objective:To investigate whether liraglutide 3.0 mg reduces OSA severity compared with placebo using the primary end point of change in apnea-hypopnea index (AHI. Bununla beraber liraglutid ürün bilgisinde yer alan Tiroid C hücresi ile ilgili olan uyarı ise aslında tüm GLP-1 analogları için ortak olan genel bir uyarıdır. Bunun sebebi ise GLP-1 RA ile yapılan preklinik-hayvan çalışmalarında farelerde C-hücre hiperplazisinin görülmesidir. Belki de farelerde C-Hücre sayısının insanlara göre çok daha yüksek olması, C-Hücrelerinin insanlarda duyarlı değilken farelerde GLP-1 hormonlarına duyarlı olması ve farelerde kullanılan dozun çok yüksek olması (insandakinin 45 katı) bunu açıklamaktadır (20)particularly in medullary thyroid carcinoma. Chronic glucagon-like peptide-1 (GLP-1.

Liraglutid'in SCALE isimli klinik çalışmalarında düzenli olarak kalsitonin takibi yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde kalsitonin **düzeyinde bir artış tespit edilmemiştir** (16,18,19)and weight loss has been shown to reduce disease severity.Objective:To investigate whether liraglutide 3.0 mg reduces OSA severity compared with placebo using the primary end point of change in apnea-hypopnea index (AHI. Ayrıca Tip 2 Diyabet tedavisinde liraglutid'in (1.8 mg'a kadar) değerlendirildiği çalışmalarda da kalsitonin düzeyi takip edilmiş ve burda da yükselme tespit edilmemiştir (20)particularly in medullary thyroid carcinoma. Chronic glucagon-like peptide-1 (GLP-1.

Yine de liraglutid, non-klinik farmakolojik insan çalışmalarında C-hücre uyarısına neden olmamakla ve güvenliliğini göstermekle beraber MEN-2 veya MTC (Medüller tiroid kanser) olan kişilerdeki GLP-1 cevabı tam

bilinmediği için bu hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (20)particularly in medullary thyroid carcinoma. Chronic glucagon-like peptide-1 (GLP-1.

c. ***Lorcaserin***

Lorkaserin, iştah azalmasına neden olan selektif serotonin tip 2C reseptör agonistidir. Günde iki doz halinde kullanılması önerilir.

Başlıca yan etkileri, bulanık görme, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık ve mide bulantısıdır. Çalışmalarda kardiyak valvülopati insidansı açısından plasebodan anlamlı bir farklılığı olmadığı bulunmuştur. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanım için yeterli kanıt yoktur ve 65 yaş üstü kullanımı için verileri sınırlıdır. Öfori etkisinden dolayı bağımlılık potansiyeli olduğundan alkol ve madde bağımlığında kullanılması önerilmez (3,7)and it has become one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk.

d. ***Fentermin***

Fentermin, norepinefrin salgılatarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analoğudur. FDA kısa süreli kullanımına izin vermiş olup, 12 haftadan uzun süre kullanımı uygun değildir. Ancak ucuz olması ve kısa süreli kullanım sonrası ilaç kesildiğinde kilo alımının sık gözlenmesi nedeniyle kayıt dışı olarak uzun süreli kullanılabilmektedir.

Yan etkileri hipertansiyon, iskemi, çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi, disfori, öfori, baş ağrısı, uykusuzluk, aşırı uyarılma, psikoz, huzursuzluk, ürtiker, libido değişikliği, kabızlık, ishal, tat değişikliği, ağız kuruluğu ve tremordur. Fentermin ile birlikte fenfluramin veya deksfenfluramin kullanan kişilerde kalp kapak hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Fenterminin tek başına kullanımı ile sadece bir vakada kalp kapak hastalığı, başka bir vakada da pulmoner hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir. Yine de kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve kontrol altında olmayan hipertansiyon gibi kalp damar hastalıklarının varlığında, monoaminoksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon varlığı, ilaç bağımlılığı öyküsü, gebelik ve emzirme durumlarında kullanımı kontrendikedir (3,7)and it has become one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk.

e. ***Fentermin/topiramat***

Fentermin yapısal olarak amfetamine benzeyen, norepinefrin salınımını arttırıp iştahı baskılayan santral etkili sempatomimetik amindir. Topiramat ise voltaj kapılı iyon kanallarını düzenleyen, GABA aktivitesini arttıran, glutamat reseptörlerinin AMPA/kainate subtipini ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz monosakkariddir. Obezite tedavisi için ilk onay alan ilaç kombinasyonudur. 12 hafta kısa süreli olarak kullanılır.

En sık yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık ve parestezidir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve dikkat bozukluğu gibi psikiyatrik ve kognitif yan etkiler görülebilir. Hipertiroidizm, glokom ve gebelik durumlarında ve monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Mevcut ilacı kullanan gebelerin bebeklerinde yarık ağız oluşumu iki kat fazla görülmektedir. Fenterminin sempatik etkisine bağlı olarak kalp hızının arttığı düşünülmektedir. Diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinde olduğu gibi topiramat bikarbonat ve potasyum düşüklüğüne ve nefrolitiazis riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle renal fonksiyonlar tedavi süresince belirli aralıklarla takip edilmelidir (3,7)and it has be-

come one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk.

f. ***Naltrekson/bupropion***

Naltrekson, alkol ve afyon bağımlılığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir ajan olup ß-endorfinin μ-opioid reseptör üzerine ekilerini antagonize etmektedir. Bupropion ise dopamin ve norepinefrin transportarlarının seçici olmayan bir inhibitörüdür. Depresyon ve sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu iki ilacın kombinasyonu beslenme ve ödül yollarında davranışsal değişikliklere yol açarak ve beslenme zevkini azaltarak anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlar.

En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve konstipasyondur. Diğer yan etkiler ise uykusuzluk, kusma, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Kronik opiod ya da opiod benzeri madde kullananlarda, akut olarak opioid bırakanlarda, kontrol altında olmayan hipertansiyonu ve epilepsi öyküsü olanlarda, alkol, benzodiazepinler, barbitüratlar ve antiepileptik ilaçların aniden kesilmesi durumunda, monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde ve gebelik durumunda kontrendikedir (3,7)and it has become one of the leading causes of disability and death, affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. In clinical practice, the body fatness is estimated by BMI, and the accumulation of intra-abdominal fat (marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk.

7. Özel Durumlarda İlaç Seçimi

a. ***Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)***

KBY hastalarında kilo kaybı sağlamak için medikal tedavi önerilmemelidir. Ancak ciddi klinik gereklilikte, seçilmiş vakalarda orlistat ve liraglutid kullanımı düşünülebilir. Okzalat nefropatisi olanlarda orlistat tedavisi önerilmemelidir. Ayrıca liraglutid (3 mg) kullanımı sırasında bulantı, kusma ve diyareye bağlı volüm kaybı olursa tedavi sonlandırılmalıdır.

b. ***Kronik Karaciğer Hastalığı***

Karaciğer parankim yetersizliği olan hastalarda kilo kaybettirici ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Özellikle ciddi karaciğer yetersizliği olanlarda bu tarz ilaçlar hiç kullanılmamalıdır. Bu ajanlar kullanılırken klinik takipte kolelitiasizden şüphe edilirse kilo kaybının hızı yavaşlatılmalı, gereğinde ursodeoksikolik asit kullanılmalıdır.

c. ***Kardiyovasküler Hastalık ve Aritmi***

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve aritmisi olan vakalarda orlistat ve lorkaserin kilo kaybı amacıyla önerilebilir. Eğer liraglutid, fentermin/topiramat ve naltrekson/bupropion gibi ajanlar kullanılırsa kalp hızı ve kan basıncı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

d. ***Psikolojik Bozukluklar***

Antipsikotik ilaç kullanan vakalarda öncelikli olarak kilo kaybının sağlanması için yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Bu hastalarda metformin ile hafif düzeyde kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir (16 haftalık tedavi sonucunda ortalama 3 kg). Ancak metforminin antiobezite ajanı olarak kullanılması için FDA onayı yoktur. Diğer kilo kaybettirici ilaçların ise güvenirliliği ve etkinliği hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

e. ***Yaşlılar (>65 yaş)***

Yaşlılarda kilo kaybını sağlamak için öncelikli olarak yaşam tarzı gözden geçirilmeli, metabolik durumuna ve komorbiditelerine göre beslenme ve egzersiz düzeni oluşturulmalıdır. Kilo kaybını sağlayan ilaçların yaşlılarda kullanımının güvenilirliği ve etkinlikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

f. *Bağımlılık/Alkolizm*

Kronik alkol kullanımı olan obez kişilerde orlistat ve liraglutid kullanılabilir. Bu vakalarda lorkaserin suprafizyolojik dozda öforiye neden olduğu, naltrekson/bupropion ise nöbet eşiğini düşürdüğü için önerilmemektedir. Alkol bırakılması sırasında naltrekson/bupropion tedavisi kontraendikedir.

g. *Bariyatrik Cerrahi Sonrası*

Bariyatrik cerrahi olan vakalar yoğun yaşam tarzı önerilerine uymaya devam etmelidir. Kaybedilen kilonun %25'den fazlasını geri alan vakalarda, özellikle yaşam tarzı değişimlerine yanıt alınamıyorsa ve yeni bir cerrahi girişim düşünülmüyorsa liraglutid, fentermin/ topiramat önerilebilir. Diğer ilaçların bu hasta grubunda etkinliği ve güvenirliliği tam değerlendirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).
2. World Health Organization (WHO). Fact sheet 311 2014. Available at: http://www.who.int/
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite Lipid Metabolizması Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [Internet]. 16. Baskı. Ankara: Bayt Yayınları; 2019. Available from: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104142630-2021tbl_kilavuz72fa0dcdc2.pdf
4. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, *25*(9), 1551-1556.
5. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., ... & Cakir, B. (2011, September). Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). In *Diabetologia* (Vol. 54, pp. S140-S140). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation [Internet]. 2014 Jun 24;129(25_suppl_2). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
7. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts [Internet]. 2015;8(6):402–24. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/442721
8. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):342–62.
9. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract [Internet]. 2016 Jul;22:1–203. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20446300
10. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia. 1993;36(8):741–4.
11. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-li-

ke peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 1997;273(5 36-5).

12. Holst JJ. Glucagonlike peptide 1: A newly discovered gastrointestinal hormone. Gastroenterology. 1994;107(6):1848–55.
13. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515–20.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):311–22. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827
15. Wadden T, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale P, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes [Internet]. 2013;37(11):1443–51. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013724822
16. Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. Int J Obes [Internet]. 2016;40(8):1310–9. Available from: http://www.nature.com/ijo/index.html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=610082652
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(7):687–99.
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11–22.
19. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet [Internet]. 2017 Apr;389(10077):1399–409. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614541660%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7
20. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Mar 1;96(3):853–60. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/96/3/853/2597080

DİYABETTE YAPAY ZEKÂ KULLANIMI

Doç. Dr. Emre S. SAYGILI *,**
* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı
** Biyoinformatik ve Sistem Biyolojisi Doktora Öğrencisi

Yapay zekâ (YZ), tek ve kesin tanımı olmayan bir kavramdır. Büyük miktarda veriye dayalı olarak gelişmiş çıkarımlar yapabilen sistemler olarak bir tanım örneklemesi yapabiliriz (1). Son yıllarda büyük miktardaki verinin artması ve bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde YZ hayatımıza ve klinik uygulamalarımıza katılmıştır. YZ kavramını iki başlık altında inceleyebiliriz. Bunları "Güçlü YZ" ve "Zayıf YZ" olarak sınıflandırabiliriz (2). Güçlü YZ, insan düşüncesine yakın bir "bilinç" oluşturabilen, uygun programlardan yararlanabilen ve kapsamlı kararlar alabilen çok yönlü bir YZ anlamına gelir. Güçlü YZ daha çok bilimkurgu filmlerde gördüğümüz ancak gerçek hayatta henüz ulaşılamamış bir seviyedir. Güçlü YZ'nin aksine, Zayıf YZ, belirli bir alanda uzmanlaşmış veya belirli bir görevi yerine getiren YZ türünü ifade eder ve Güçlü YZ gibi kapsamlı kararlar verme bilincine ve yeteneğine sahip değildir. Zayıf YZ'yi IBM'in Satranç bilgisayar programı Deep Blue veya Google DeepMind'ın Go programı AlphaGo ile profesyonel insan oyuncularını yendiği haberlerden hatırlayabiliriz. iPhone'daki Siri, kendi kendine sürüş teknolojisi ve ses tanıma teknolojisi de Zayıf YZ örnekleridir. Makine öğrenimi ise makinelerin açıkça programlanmadan verilerden öğrenmesini sağlayan bir YZ uygulaması veya alt kümesidir.

YZ hızla büyüyen bir alandır ve diyabete yönelik uygulamaları, bu kronik durumun teşhis ve yönetimine yönelik faydalar sağlayabilmektedir. Makine öğrenimi ilkeleri, diyabet gelişmesi riski veya diyabetin komplikasyonlarının tahmini için modeller/algoritmalar oluşturmak için kullanılmıştır. Mobil ve web tabanlı dijital uygulamaların, diyabet yönetiminde yaşam tarzı terapisi için faydaları kanıtlanmıştır. YZ, hastanın semptomlarının ve biyobelirteçlerinin sürekli ve zahmetsiz bir şekilde uzaktan izlenmesine olanak tanıyabilmektedir. YZ, diyabet bakımında geleneksel yönetim stratejilerinden hedeflenen veriye dayalı hassas bakım oluşturmaya yönelik bir paradigma değişikliği sunacaktır (3).

Şu anda, YZ/makine öğrenimi teknolojisini kullanan düzinelerce FDA onaylı YZ tabanlı tıbbi cihaz bulunmaktadır. Bu onayların çoğu radyoloji, kardiyoloji ve onkoloji ile bağlantılıyken, üç YZ tabanlı tıbbi cihaz diyabet yönetimi ile ilgilidir (4).

Diyabetin tanı ve tedavisinde yapay zekânın klinik uygulamasına yönelik çabalar temel olarak dört alanda kategorize edilir: (a) otomatik retina taraması, (b) klinik tanı desteği, (c) hasta kendi kendine yönetim araçları ve (d) diyabet risk sınıflandırmasıdır (3). İlk kategori, diyabetin önemli bir komplikasyonu olan diyabetik retinopatiyi fundus görüntülerinden otomatik olarak yorumlayan bir YZ teknolojisi olan otomatik retina taramasıdır. Bu teknolojinin bir örneği, Digital Diagnostics Inc. tarafından üretilen ve klinik deneylerle yüksek tanı performansı nedeniyle 2018 yılında FDA tarafından onaylanan IDx-DR cihazıdır (5). Bu cihaz, özellikle hastaların bir göz doktoruna ulaşmakta güçlük çektiği kırsal alanlarda diyabetik retinopatinin taranmasını ve teşhisini kolaylaştırmaktadır.

İkinci kategori klinik karar desteğidir. Şu anda, insülin dozunun ayarlanması gibi "bir uzman tarafından yapılan tedavilerin gizli ipuçlarını" taklit eden yapay zekâ teknolo-

jileri, diyabet yönetiminde bir destek sistemi olarak geliştirilmektedir. Bir örnek, FDA'nın 2018'de onayladığı DreaMed Diabetes, Ltd. tarafından üretilen Advisor Pro'dur. Bu sistem, sürekli glikoz izleme (CGM) ve kan şekerinin kendi kendini izlemesi (SMBG) ile elde edilen bilgileri bir bulut sunucusuna gönderir. Sonrasında insülin doz ayarlamalarının gerekliliğini uzaktan belirlemek ve önermek için YZ kullanır. Ardından hekimler önerileri inceleyerek hastaları bilgilendirebilmektedir. 2020'de yayınlanan bu YZ teknolojisinin etkinliğini değerlendiren bir non-inferiority çalışmasında, tip 1 diyabetli 108 hasta iki kola ayrılmıştır (6). Birinci grupta insülin dozları yapay zekâ tarafından yönetilirken, ikinci grupta diyabet uzmanı insülin dozlarını yönetmiştir. Sonuçlar, hedeflenen kan şekeri düzeylerine ulaşma ve hipoglisemi oranlarının, diyabet uzmanı tarafından yönetilen grupla karşılaştırıldığında, YZ kılavuzluğundaki grupta daha düşük olmadığını göstermiştir.

Üçüncü kategori, hastanın kendi kendini yönetiminde destek olan araçlardır. Medtronic tarafından üretilen Guardian Connect Sistemi, bu işlevselliğe sahip bir YZ sistemine örnektir. Bu sistem CGM'ye dayalıdır, beraberinde bir akıllı telefon uygulamasına sahiptir ve 2018'de FDA tarafından onaylanmıştır. CGM verilerine dayanarak 1 saat önceden hipoglisemik atağı tahmin etmek ve hastayı uyarmak için yapay zekânın kullanılmasıyla karakterize edilir. Ürün verilerine göre uyarının doğruluğu %98,5 dır(hipogliseminin başlamasından sadece 30 dakika önce) . Bu sistemde, YZ, bazen anlaşılması zor olan biyometrik verilerinden hastalara hipoglisemi

					sensörler
Tip-1 diyabetik hastada Glikoz Konsantrasyonunun Tahmini İçin Tekrarlayan Sinir Ağı Yaklaşımı (10)	2011	Kan şekeri tahmini	Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi	Gaurdian® Gerçek Zamanlı CGM sistemi (MedtronicMinimed)	CGM sensörü (Glikoz sensörü)
Hipoglisemi Tespiti için Elektrokardiyografik Sinyaller ve Sürü Tabanlı Destek Vektör Makinesi (11)	2012	EKG parametrelerini girdi olarak kullanan hipoglisemi tespiti	Siesta Sistemi	Compumedics	Belirtilmemiş
Fizyolojik Modeller ve Destek Vektör Regresyonu Kullanılarak Kan Şekeri Seviyesi Tahmini (12)	2013	Kan şekeri tahmini	Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi akıllı telefon	Belirtilmemiş	CGM sensörü (Glikoz sensörü)
Sürekli izleme sensörlerinden ve yemek bilgilerinden çevrimiçi kısa süreli kan şekeri tahmini için atlama sinir ağı (13)	2014	Kan şekeri tahmini	Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi	DEXCOM	CGM sensörü (Glikoz sensörü)
İvmeölçer ve Kalp Atış Hızını Kullanarak Egzersiz Tespiti, Derecelendirmesi ve Hormon Dozlama Algoritmasını Yapay Pankreasa Dahil Etme (14)	2015	Egzersiz aktivitesinin tespiti İnsülin/ Glukagon dozlarının otomatik ayarlanması	CGM sistemi	Dexcom G4	CGM Sensörleri
			Android akıllı telefon	Google Nexus	3 Eksenli İvme Ölçer
			Biopatch	Zephyr Biopatch (Zephyr Teknolojisi)	Nabız Sensörleri
			İnsülin pompası	Belirtilmemiş	

Tablo 1: Akıllı cihaz türleri, modelleri, çalışma odağı, katılımcılar, kullanılan YZ teknolojileri ve kullanılan yaklaşıma göre seçilen makalelerin açıklaması (9).

Akıllı Telefon Kullanan Tip 1 Diyabetli Hastalar İçin Bilgisayarla Görme Temelli Karbonhidrat Tahmini (15)	2015	Yiyeceklerin kalori alımının ölçülmesi	Akıllı telefon (uygulama)	Belirtilmemiş	İvmeölçer Yerçekimi sensörü Kamera
Fiziksel Aktivitenin Sınıflandırılması: Gerçek Zamanlı Yapay Pankreas Kontrol Sistemlerine Bilgi (16)	2015	Egzersiz türünün ve yoğunluğunun otomatik olarak tanımlanması	Göğüs Bandı	Bioharness-3 (Zephyr Teknolojisi, Annapolis MD)	Nabız Sensörleri
			Fitmate Pro	COSMED	Solunum sensörü
Enerjinin Korunması Yöntemine Dayalı İnvaziv Olmayan Kan Şekeri Tespit Sistemi (17)	2017	Kan Şekeri Tahmini	İnvaziv Olmayan KŞ Tespit Sistemi	Belirtilmemiş	- Sıcaklık sensörü. - Radyasyon Termometresi. - Nem sensörü. - Fotoelektrik Dedektör (PD). - Çift Dalgaboyu LED'leri.
Diyabetli Hastalarda Fiziksel Aktiviteyi Teşvik Etmek: Pekiştirici Öğrenme Sistemi Kullanan Müdahale (18)	2017	Sağlık ve kan şekeri kontrolünün iyileştirilmesi. Diyabetli insanları spor aktivitelerine katılmaya motive edilmesi	Akıllı Telefon	Android Akıllı Telefon	İvmeölçer
Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastaları İçin Mobil Kişiselleştirilmiş Kan Şekeri Tahmin Sisteminin Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi (19)	2018	- Kan Şekeri Tahmini, - Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) hastalarına yardım,	-Mobil Uygulama, -Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi	Medtronic iPro	Enlite sensörler (Medtronic)

Tablo 2: Akıllı cihaz türleri, modelleri, çalışma odağı, katılımcılar, kullanılan YZ teknolojileri ve kullanılan yaklaşıma göre seçilen makalelerin açıklaması 2 (9).

Başlık	Yıl	Çalışma Odağı	Cihaz Türleri	Cihaz Modeli	Kullanılan sensörler
Tip 1 Diyabette İnsülin Dozu Uygulaması ile Postprandial Glisemik Durumun Sınıflandırılması- In Silico Kavram Kanıtı (20)	2019	- Postprandiyal dönemde gelecekteki glisemik durumu tahmin etmek - Öngörülen glisemik duruma göre insülin bolusunun ayarlanması.	Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi	Belirtilmemiş	Glikoz sensörü
Hareket Halinde Diyabet Bakımı: Giyilebilir Cihazlar Kullanılarak Kan Şekeri Tahmini (21)	2019	PPG sinyali kullanılarak kan şekeri seviyelerinin tahmini	Giyilebilir Sağlık Cihazı (Bileklik)	Glutrac	Optik Sensörler
Giyilebilir Sensör Kullanarak Sağlıklı ve Diyabetik Yetişkinlerde Yorgunluk Evrelerinin Sınıflandırılması (22)	2020	Dinlenme/Efor Görevlerini Tanımak - Erken ve geç yorgunluk durumlarının tespiti	- 3 eksenli ivmeölçer - Arduino	- ADXL 355 - UNO R3 (Adafruit)	İvmeölçer
Diyabette Giyilebilir Tabanlı Hipoglisemi Tespiti ve Uyarısına Doğru (23)	2020	hipoglisemi tespiti	Akıllı saat	Empati E4	Optik sensör Üç Eksenli İvmeölçer CGM sensörü
Gerçek Zamanlı Hipoglisemi Tahmini için Özelliğe Dayalı Makine Öğrenimi Modeli (24)	2020	Hipoglisemik olayların tahmini.	- CGM Sistemi - İnsülin Pompaları	- DEXCOM G6 - T-SLIM: X2	CGM sensörü (Glikoz sensörü)

Tablo 3: Akıllı cihaz türleri, modelleri, çalışma odağı, katılımcılar, kullanılan YZ teknolojileri ve kullanılan yaklaşıma göre seçilen makalelerin açıklaması 3 (9).

uyarısı verir.

Son olarak, diyabetin tanı ve tedavisinde yapay zekâ kullanımının dördüncü kategorisi, tahmin ve risk sınıflandırmasıdır. Bu kategori, hastalık öncesi dönemde genel popülasyondan belirli bir hastalık geliştirme olasılığı yüksek olan bireyleri doğru bir şekilde tanımlayan önleyici tıbbın bir parçası olabilir. Klasik istatistiksel yöntemler olan logistik regresyon analizleri ve bazı regresyon analizleri ile de çeşitli diyabet tahmin modelleri oluşturulmuştur. Bazı çalışmalarda YZ/ML tabanlı sistemlerde daha yüksek doğruluk oranı elde eden modeller oluşturulmuştur. Bununla birlikte, şu anda, belirli bir popülasyondan yeni başlayan diyabeti tahmin etmek için makine öğreniminin geleneksel istatistiksel analizlerden daha iyi performans gösterdiği sonucuna varılamamaktadır (7,8). 2022 yılında yayınlanan, diyabette YZ alanında öne çıkan çalışmaların derlendiği bir makaledeki çalışmaların özeti tablo 1,2,3,4 de verilmiştir (9).

Yapay Zekânın Limitasyonları:

YZ'nın diyabet bakımında uygulanmasının çeşitli sınırlamaları vardır.

İnsan faktörleri. Diyabet bakımında YZ kullanımını etkileyen faktörler bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. On dört randomize kontrol çalışmasının bir meta-analizinde, genç hastaların diyabet bakımı için mobil uygulamalardan daha fazla fayda sağladığı ve etki boyutunun sağlık profesyonellerinin geri bildirimleriyle artırıldığı bildirilmiştir (29) . YZ, bağımlılık meydana getirerek doktorların vasıflarını düşürme riski oluştu-

Başlık	Yıl	Çalışma Odağı	Cihaz Türleri	Cihaz Modeli	Kullanılan sensörler
Tip-2 Diyabet Riskinin Potansiyel Öngörücüleri: Makine Öğrenimi, Sentetik Veriler ve Giyilebilir Sağlık Cihazları (25)	2020	Sağlıklı bir durumdan patolojik bir duruma ilerleme riskinin tahmini.	- Akıllı Telefonlar - Tabletler - Giyilebilir Cihazlar - Akıllı Saatler	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Diyabetli Hasta için Akıllı Glikoz İzleme Sistemi (26)	2020	- Diyabetik Hastalık Takibi, - Diyabetik Yardım, - Kan Şekeri Düzeylerinin Tahmini	- Arduino Nano kartı - Akıllı telefon -Akıllı saatler - Sürekli Glikoz İzleme (CGM) Sistemi	Belirtilmemiş	- Glikoz Sensörü, - Hareket Sensörü, - Sıcaklık Sensörü, - Bluetooth.
Diyabetik Retinopati Tespitinde Basit, Mobil Tabanlı Yapay Zeka Algoritması (SMART) çalışması (27)	2020	Diyabetik retinopati teşhisi	- Akıllı telefon, - Fundus On Phone kamera	- IPhone6 - Remidio Yenilikçi Çözümler	Kamera
5G-Smart Diabetes: Sağlık Hizmeti Büyük Veri Bulutları ile Kişiselleştirilmiş Diyabet Teşhisine Doğru (28)	2018	Diyabetin erken teşhisi ve önlenmesi	Kan şekeri cihazı akıllı telefon Wearable 2.0 Akıllı uygulama	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

Tablo 4: Akıllı cihaz türleri, modelleri, çalışma odağı, katılımcılar, kullanılan YZ teknolojileri ve kullanılan yaklaşıma göre seçilen makalelerin açıklaması 4 (9).

rabilir. Bu, yetersiz doğruluk kısır döngüsüne neden olabilir, çünkü yapay zekâ kendi içinde uzmanlar tarafından periyodik iyileştirmeler gerektirir (30).

Teknik faktörler. Diyabet bakımında YZ kullanımının önündeki engeller arasında maliyet, erişim ve uygulama yer alır. Giderek artan sayıda cihaz ve uygulama ile uyum içerisinde çalışabilmek, diyabet yönetiminde kullanımlarının önündeki ortak bir potansiyel engel olarak bildirilmektedir (31).

Veri sınırlamaları. Mantıklı ve doğru algoritmalar oluşturmak için destekleyici verilerin yetersizliği, diyabet bakımında sık karşılaşılan bir sorundur. Etkili çözümler oluşturmak için dijital uygulamaları bilgilendirmek üzere veri kümelerinin daha olgun ve yapılandırılmış olması gerekecektir. Güvenlik ve veri koruma ile ilgili endişeler ve düzenleyici kaygılar da diyabet bakımında teknolojinin sorunsuz bir şekilde benimsenmesini sınırlamaktadır (3).

Tasarım sınırlamaları. Yapay zekânın diyabet bakımındaki mevcut modelleri ve uygulamaları, geriye dönük veri setleri kullanılarak valide edilmiştir. Bu teknik ilerlemelerin ileriye dönük doğrulaması, diyabet bakımının otomatikleştirilmesi için umut vaat etmektedir (30). Klinik araştırmalardaki sonlanım noktalarının, dijital biyobelirteçler ve applikasyonlar, aktivite izleyicilerinden gelen verileri içerecek şekilde yeniden tanımlanması gerekecektir.

Yapay zekâ ve alt kategorisi olan makine öğrenmesi yöntemleri diyabetli hastaların yönetiminde yeni bakış açıları sunmaktadır.

Limitasyonlarını iyi kavrayarak, uygun koşullarda kullanımı günlük pratiğimize katkı saylayabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Nomura A, Noguchi M, Kometani M, Furukawa K, Yoneda T. Artificial Intelligence in Current Diabetes Management and Prediction. Curr Diab Rep. 2021 Dec 13;21(12):61.
2. Flowers JC. Strong and weak AI: Deweyan considerations. AAAI Spring Symposium: Towards Conscious AI Systems. 2019.
3. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. Am J Med. 2020 Aug;133(8):895–900.
4. Benjamens S, Dhunnoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. NPJ Digit Med. 2020;3:118.
5. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digit Med. 2018;1:39.
6. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, Slover RH, Schatz D, Weinzimer SA, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. Nat Med. 2020 Sep;26(9):1380–4.
7. Zhang L, Wang Y, Niu M, Wang C, Wang Z. Machine learning for characterizing risk of type 2 diabetes mellitus in a rural Chinese population: the Henan Rural Cohort Study. Sci Rep. 2020 Mar 10;10(1):4406.
8. Choi BG, Rha SW, Kim SW, Kang JH, Park JY, Noh YK. Machine Learning for the Prediction of New-Onset Diabetes Mellitus during 5-Year Follow-up in Non-Diabetic Patients with Cardiovascular Risks. Yonsei Med J. 2019 Feb;60(2):191–9.
9. Makroum MA, Adda M, Bouzouane A, Ibrahim H. Machine Learning and Smart Devices for Diabetes Management: Systematic Review. Sensors. 2022 Jan;22(5):1843.
10. Allam F, Nossair Z, Gomma H, Ibrahim I, Abdelsalam M. A Recurrent Neural Network Approach for Predicting Glucose Concentration in Type-1 Diabetic Patients. In: Iliadis L, Jayne C, editors. ENGINEERING APPLICATIONS OF NEURAL NETWORKS, PT I. INNS; Int Federat Informat Proc; 2011. p. 254+. (IFIP Advances in Information and Communication Technology; vol. 363).
11. Nuryani N, Ling SSH, Nguyen HT. Electrocardiographic Signals and Swarm-Based Support Vector Machine for Hypoglycemia Detection. Ann Biomed Eng. 2012 Apr;40(4):934–45.
12. Bunescu R, Struble N, Marling C, Shubrook J, Schwartz F. Blood Glucose Level Prediction using Physiological Models and Support Vector Regression. In: SayedMouchaweh M, Fu Y, Wani M, Boicu M, Kubat M, editors. 2013 12TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MACHINE LEARNING AND APPLICATIONS (ICMLA 2013), VOL 1. Assoc Machine Learning & Applicat; IEEE; IEEE Comp Soc; 2013. p. 135–40.
13. Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C. Jump neural network for online short-time prediction of blood glucose from continuous monitoring sensors and meal information. Comput METHODS PROGRAMS Biomed. 2014 Jan;113(1):144–52.
14. Pg J, N R, J EY, R R, D B, N P, et al. Incorporating an Exercise Detection, Grading, and Hormone Dosing Algorithm Into the Artificial Pancreas Using Accelerometry and Heart Rate. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2023 Jan 13];9(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438720/
15. Anthimopoulos M, Dehais J, Shevchik S, Ransford BH, Duke D, Diem P, et al. Computer vision-based carbohydrate estimation for type 1 patients with diabetes using smartphones. J Diabetes Sci Technol. 2015 May;9(3):507–15.
16. K T, Tm P, Dp Z, L Y, V J, Mc R, et al. Classification of Physical Activity: Information to Artificial Pancreas Control Systems in Real Time. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2015 Oct 6 [cited 2023 Jan 13];9(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443291/
17. Zhang Y, Zhu J ming, Liang Y bo, Chen H bo, Yin S min, Chen Z cheng. Non-invasive blood glucose detection system based on conservation of energy method. Physiol Meas. 2017 Feb;38(2):325–42.

18. Yom-Tov E, Feraru G, Kozdoba M, Mannor S, Tennenholtz M, Hochberg I. Encouraging Physical Activity in Patients With Diabetes: Intervention Using a Reinforcement Learning System. J Med INTERNET Res. 2017 Oct;19(10).

19. Pustozerov E, Popova P, Tkachuk A, Bolotko Y, Yuldashev Z, Grineva E. Development and Evaluation of a Mobile Personalized Blood Glucose Prediction System for Patients With Gestational Diabetes Mellitus. JMIR MHEALTH UHEALTH. 2018 Jan;6(1).

20. Cappon G, Facchinetti A, Sparacino G, Georgiou P, Herrero P. Classification of Postprandial Glycemic Status with Application to Insulin Dosing in Type 1 Diabetes-An In Silico Proof-of-Concept. SENSORS. 2019 Jul 12;19(14).

21. Tsai CW, Li CH, Lam RWK, Li CK, Ho S. Diabetes Care in Motion: Blood Glucose Estimation Using Wearable Devices. IEEE Consum Electron Mag. 2020 Jan 1;9(1):30–4.

22. Aljihmani L, Kerdjidj O, Zhu Y, Mehta RK, Erraguntla M, Sasangohar F, et al. Classification of Fatigue Phases in Healthy and Diabetic Adults Using Wearable Sensor. SENSORS. 2020 Dec;20(23).

23. Maritsch M, Foell S, Lehmann V, Berube C, Kraus M, Feuerriegel S, et al. Towards Wearable-based Hypoglycemia Detection and Warning in Diabetes. In: CHI'20: EXTENDED ABSTRACTS OF THE 2020 CHI CONFERENCE ON HUMAN FACTORS IN COMPUTING SYSTEMS. ACM SIGCHI; Assoc Comp Machinery; 2020.

24. Dave D, DeSalvo DJ, Haridas B, McKay S, Shenoy A, Koh CJ, et al. Feature-Based Machine Learning Model for Real-Time Hypoglycemia Prediction. J Diabetes Sci Technol. 2021 Jul 1;15(4):842–55.

25. Stolfi P, Valentini I, Palumbo MC, Tieri P, Grignolio A, Castiglione F. Potential predictors of type-2 diabetes risk: machine learning, synthetic data and wearable health devices. BMC Bioinformatics. 2020 Dec 14;21(17, SI).

26. Rghioui A, Lloret J, Harane M, Oumnad A. A Smart Glucose Monitoring System for Diabetic Patient. ELECTRONICS. 2020 Apr;9(4).

27. Sosale B, Aravind SR, Murthy H, Narayana S, Sharma U, Gowda SG V, et al. Simple, Mobile-based Artificial Intelligence Algorithm in the detection of Diabetic Retinopathy (SMART) study. BMJ OPEN DIABETES Res CARE. 2020 Jan;8(1).

28. Chen M, Yang J, Zhou J, Hao Y, Zhang J, Youn CH. 5G-Smart Diabetes: Toward Personalized Diabetes Diagnosis with Healthcare Big Data Clouds. IEEE Commun Mag. 2018 Apr;56(4):16–23.

29. Hou C, Carter B, Hewitt J, Francisa T, Mayor S. Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. Diabetes Care. 2016 Oct 11;39(11):2089–95.

30. Buch V, Varughese G, Maruthappu M. Artificial intelligence in diabetes care. Diabet Med. 2018;35(4):495–7.

31. Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research. Diabetes Metab. 2019 Sep 1;45(4):322–9.

UYKUNUN METABOLİK MODÜLASYONA ETKİSİ

Prof. Dr. Erman ÇAKAL
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Endokrinoloji ve metabolizma Hastalıkları Kliniği

Giriş

Uyku organizmanın çevreyle iletişiminin geri döndürülebilir biçimde geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumudur. Uyku, organizma için bir enerji restorasyonu, ikmal ve dinlenme durumudur. İnsan ömrünün yaklaşık üçte biri uykuda geçmektedir. Modern yaşam ve toplumda, artan kişisel ve sosyal talepleri karşılamak için yatma zamanı gecikmekte ve uykuda geçen süre ise kısalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmada, kişisel raporlara göre uyku süresi son 2-3 dekatta giderek azalmıştır. İlginç şekilde mevcut zaman diliminde eş zamanlı olarak obezite ve diyabet epidemileri gelişmiştir (1). Amerikan Sleep Medicine Akademisi ve Uyku Araştırmaları Birliği, yetişkinlerde optimal sağlık koşullarının devamı için gecede yedi saatten fazla düzenli uyku önermektedir. Popülasyona dayalı anket araştırmaları sonuçlarına göre ise yetişkinlerin yaklaşık üçte biri günde yedi saatten az uyumaktadır (2).

Uyku temelde iki döneme ayrılır; REM (hızlı göz hareketleri-Rapid Eye Movement) dönemi ve Non REM (NREM) dönemi. Uykunun başlamasından yaklaşık doksan dakika sonra ilk REM dönemi ortaya çıkar. 90 dakika aralarla bir gecede 3-5 REM dönemi görülür. NREM ise 4 dönemden oluşur. Yüzeyel uyku (1. dönem ve kısmen 2. dönem) ile yavaş dalga uykusu olarak ta adlandırılan derin uyku dönemi (3. ve 4. dönemler). Derin uyku dönemine, anabolik uyku dönemi de denmektedir.

Uyku süresi ve miktarı kadar kalitesi de önemlidir. Uyku kalitesi ise; gece boyunca uykudan uyanma sayısı ile uyku evrelerinin süresi ve yüzdesiyle belirlenmektedir. Uyanmaya yol açan uyarılar ise çoğunlukla uyku bozukluklarından kaynaklanır (uyku apne, periyodik ayak hareketleri vb). Uyku kalitesi, kalitatif ve kantitatif farklı yöntemler ile değerlendirilmektedir. Uyku günlükleri, uyku kalite anketleri (Pittsburg uyku kalite indeksi vb), polisomnografi (PSG), aktigrafi (büyük motor hareketleri ölçerek uyku-uyanıklık dönemlerini monitorize eden ivme ölçer bir yöntemdir) yanısıra giyilebilir ve yatak başı yerleştirilebilir uyku izlem cihazları ile değerlendirilebilir (3). PSG; uyku evreleri, kardiyak ritm, kas aktivitesi, solunum ve horlamayı monitorize edebilen, uyku bozukluklarında altın standart yöntemdir.

Uyku süresinde kısalma, uzama, parçalanma, uykudan düzensiz uyanma vb uyku kantite ve kalitesindeki bozukluklar ile bunların metabolik yansımaları uzun yıllardır ilgi çekmiştir. Obezite, glisemik bozukluklar ve diyabet ile uyku bozukluklarının ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Uyku ve Obezite

Zayıf erişkin bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda 2-4 günlük sürede, 4-4,5 saatlik uyku kısıtlaması ile 8-10 saat normal uyku

düzeni karşılaştırılmıştır. Uyku kısıtmaması yapılan grupta leptin düzeylerinde düşme, ghrelin ve sabah saatleri ile beraber endokannabinoid düzeylerinde ise artış saptanmıştır. Açlık hissi ve iştahta artış görülürken gece atıştırması, yağlı ve kalorisi yüksek sağlıksız gıdalara eğilim izlenmiştir (1).

2-5 gün süre ile uyku kısıtlaması yapılan gruplar ile normal uyku süreli bireylerin karşılaştırıldığı çalışmada ise; eğer bireylerin kalori alımında kısıtlanmaya gidilmezse kadınlarda daha belirgin olmak üzere ağırlıkta artış izlenmiştir. Total enerji harcaması değişmemiş ya da minimal artış göstermiş, fiziksel aktivite ise belirgin azalma gözlenmiştir. Kısa süreli uyku kısıtlaması sonunda; açlık ve iştah artmış, istirahat metabolizma hızı düşmüş ve ağırlıkta artış ortaya çıkmıştır (4). Karşıt olarak; uyku süre ve kalitesi düzenlenen obez hastalarda iştahta azalma, diyet uyumunda artış ve kilo kaybında belirginleşme bildirilmiştir (1).

Uyku ve Glukoz Metabolizması

Genç, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, 2-14 gece, 4-5,5 saat şeklinde uyku kısıtlamasına gidilmiş, intravenöz (IVGTT), oral glukoz tolerans testleri (OGTT) ve klemp testi ile insülin sensitivitesi değerlendirilmiştir. İnsülin duyarlılığında %16-32 değişen oranlarda azalma, öğleden sonra ve gece tükrük kortizolünde artış, katekolamin ve katekolamin metabolit düzeylerinde artışla beraber, açlık yağ asidi düzeylerinde artış (NEFA) ve adipoz doku insülin duyarlılığında azalma izlenmiştir (5, 6).

Sabah açlık numunelerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda ise HOMA-IR'de %16 ve insülin/glukoz oranında ise %60 artış görülmüştür. Bu artışlara IGF-1 düzeylerinde artma da eşlik etmiştir. CGM ile yapılan çalışmalarda ise gün boyu glukoz ve insülin ölçümlerinde yükselme izlenmiştir (1, 7)

Sağlıklı bireylerde 3 gece boyunca, akustik uyaranlar kullanılarak, uyku süresinde değişiklik olmaksızın yavaş dalga uykusu baskılanmış (SWS); IVGTT ile yapılan değerlendirme de insülin duyarlılığında %25 ve glukoz toleransında %23 azalma saptanmıştır. Benzer şekilde, sağlıklı genç bireylerde iki gece süresince SWS baskılanması, insülin duyarlılığında %25 azalma, glikoz kullanımında düşme ile bunun yanı sıra sempatik aktivite ve sabah kortizol seviyelerinde artışa neden olmuştur (8, 9).

Uyku ve Diyabet Riski

Gerek uyku süresinde kısalma gerekse parçalanma sonucunda; başta beyin olmak üzere glukoz ütilizasyonunda azalma, sempatik aktivitede artış, öğleden sonra ve gece kortizol düzeylerinde yükselme, glukagon salınımında değişme, gece boyu uzamış büyüme hormon salınım düzeyleri, inflamatuar belirteçlerin düzeylerinde görülen artma, adipositlerde disfonksiyon ve serbest yağ asitlerinin gece düzeylerinde artış ile insülin direnci belirginleşmekte ve beta hücre disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (1).

Uyku süresi ile tip 2 diyabet gelişme riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği meta analizde; 482 bin katılımcının yer aldığı, 10 çalışma incelenmiştir. 10 çalışma sonucunda 18 bin rastlantısal diyabet hastasının tanı aldığı bildirilmiştir. Uyku süresi ile tip 2 diyabet gelişme riski arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu belirtilmiştir. En düşük tip 2 diyabet gelişme riskinin günde 7-8 saatlik uyku süresine sahip bireylerde olduğu raporlanmıştır. Hem kısa hem de uzun uyku süresinin, tip 2 diyabet gelişme riskinin önemli ölçüde artmasıyla ilişkili olduğu söylenmiş, Tip 2 diyabetin geciktirilmesinde veya önlenmesinde uygun uyku süresinin önemi vurgulanmıştır (10).

Uyku ve Diyabet Regülasyonu

Uyku süresinin, HbA1c üzerindeki etki-

lerini inceleyen yedi çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, 29.649 katılımcı yer almıştır. Normal uyku süresi ile karşılaştırıldığında, kısa uyku süresine sahip diyabetiklerde (4,5-6 saat) anlamlı yüksek HbA1c seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Ortalama HbA1c düzeylerindeki farklılık ise %0.23 daha büyük olarak saptanmıştır. Kısa uyku süresi ayrıca normal uyku süresine kıyasla daha yüksek açlık plazma glukozu seviyeleriyle ilişkili olarak saptanmıştır (11). Benzer şekilde Tip 2 diyabetli hastalarda, uzun uyku süresi normal uyku süresi ile karşılaştırıldığında, daha yüksek HbA1c seviyeleri ve açlık plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Buradaki ortalama A1c farkı ise %0.13'tür. Bu sonuçlar tip 2 diyabet hastalarının metabolik fonksiyonunda uyku kalitesinin yanı sıra uyku miktarının da önemli olduğunu göstermektedir.

Meta-analizin uyku kalitesi ile metabolik kontrolün değerlendirildiği bölümünde 10 çalışma yer almıştır. Tüm çalışmalarda uyku kalitesini belirlemek için Pittsburg uyku kalite indeksi (PSQI anketi) kullanılmıştır. HbA1c seviyeleri sürekli bir değişken olarak analiz edildiğinde, daha düşük uyku kalitesi, daha yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. 2 çalışmanın sonuçlarında ise yaş, seks ve vücut kitle indeksi (BMI) uyarlandığında bile bu ilişkinin devam ettiği belirtilmiştir (11).

Uyku bozukluğu, yetersiz öz bakım yoluyla dolaylı olarak ta glisemik kontrolü etkileyebileceği ileri sürülmüştür. 107 tip 2 diyabetik hastanın yer aldığı çalışma sonunda; kötü uyku kalitesinin ilaç uyumu, egzersiz ve diyet gibi öz bakım aktivitelerinde bozulma ile ilişkili olduğu ve bunun da daha kötü glisemik kontrole yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca uyku bozukluklarının gün içi duygu durum, yorgunluk ve uykusuzluk hali dahil günlük aktivite ve iyilik halini etkileyebileceği de düşünülmelidir (12).

Obstrüktif sleep Apne Sendromu (OSAS) ve Metabolik Etkileri

Uyku kalitesi ve metabolik değişiklikler ile ilgili çalışmaların çoğu OSAS hastalarının yer aldığı gruplarda yapılmaktadır. OSAS hastalarında, insülin direnci, glukoz tolerans bozuklukları, diyabet gelişme riski ve kötü metabolik kontrol sık olarak izlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda 8678 OSAS hastasnın 67 aylık takibi sonrasında hastaların yaklaşık %12'sinde diyabet geliştiği bildirilmiştir. Şiddetli OSAS'ı olan hastalarda ise (apne hipopne indeksi [AHI] saatte ≥30 olay) hafif OSAS'ı olanlara göre diyabet gelişme riskinin yaklaşık %30 oranında artmış olduğu raporlanmıştır (13).

Çok uluslu Avrupa uyku apnesi kohort çalışmasında 6616 hasta yer almıştır. T2DM prevalansı OSAS'ın şiddetiyle birlikte artmıştır. OSAS olmayan bireylerde %6,6 olan diyabet sıklığı, şiddetli OSAS'ı olanlarda hastalarda %28,9'a yükseldi bildirilmiştir. Uyarlanmış ortalama HbA1c düzeyleri, şiddetli OSAS hastalarında (oksihemoglobin desatürasyon indeksi >30) uykuda solunum bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında %0,72 daha yüksek bulunmuştur. Artmış obezite prevalansı, siklik hipoksi ve uykuda parçalanma nedeniyle adrenerjik akitivite de artış, sirkadyen kortizol salınımında bozulmalar ve proinflamatuar sitokinlerde artış en önemli nedenler olarak sunulmuştur (14).

Sonuçlar

Uyku miktarında azalma açlık ve iştah ile ilgili hormon salınım paternlerinde değişikliğe yola açabilir (leptin düşer, ghrelin ve eCB'ler artar). Artan iştah, yüksek kalori ve yağdan zengin beslenme, hareket azlığı ve enerji tüketiminde azalma ile kilo artışı izlenebilir. Uyku süresinde kısalma ve parçalanma; sempatik aktivite artışı ve kortizol sirkadyen ritmi bozulmaya neden olabilir. Bu da glukoz ütilizasyonunda azalmaya, insülin direncinde artışa, SYA düzeylerinde artmaya yol açar. Bu durum glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet geli-

şim riskini artırabilir.

Uyku süresinde hem kısalma ve hem de uzama diyabet regülasyonunda kötüleşme ve A1c düzeylerinde artışa yol açabilmektedir. Uyku kalitesinde kötüleşme A1c düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Yaşam tarzı değişikliği bileşeni gibi, uyku konusunda da hastalara eğitim verilmeli ve teşvik edilmelidir. Bu sonuçlardan hareketle vardiyalı ve gece çalışma koşulları düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Reutrakul S, Cauter EV. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. Metabolism 2018; 84: 56-66.
2. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep 2015; 38(6): 843-4.
3. Insufficient sleep: Evaluation and management – UpToDate.
4. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110(14): 5695–700.
5. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(4): 1664–71.
6. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. Diabetes 2010 Sep; 59(9): 2126-33.
7. van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, Härmä M, Hirvonen A, Porkka-Heiskanen T. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. Int J Endocrinol. 2010; 2010:108641.
8. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(3): 1044–9.
9. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. Chest 2010; 137(1): 95–101.
10. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, Rong Y, Jackson CL, Hu FB, Liu L. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2015; 38(3): 529-37.
11. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews 2017; 31: 91-101.
12. Chasens ER, Korytkowski M, Sereika SM, Burke LE. Effect of poor sleep quality and excessive daytime sleepiness on factors associated with diabetes self-management. Diabetes Educ. 2013; 39(1): 74-82.
13. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 190(2): 218-25.
14. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, Hedner J, McNicholas WT. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. Chest 2014; 146: 982-90.

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE İNSÜLİNİN YERİ

Diyabet Hemşiresi Esin ERDEM
Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Tip 2 DM dünyada en sık görülen ve heterojen patogenezi olan, patogenetik mekanizmaların her birinin bir diğerini hızlandırdığı ve ortaya çıkardığı bilinen bir diyabet türüdür. Yeni tanı diyabetiklerde beta hücre fonksiyonlarının %50'sinin azaldığı ve her yıl yaklaşık %6 oranında azalmaya devam ettiği bilinmektedir, dolayısıyla Tip 2 DM'nin seyri sırasında herhangi bir zamanda insülin tedavisi gerekebilir.

Günümüzde çok sayıda insülin-dışı oral antidiyabetik (OAD) ilaç mevcut olmakla birlikte, metformine eklenen ikinci OAD'nin HbA1c'yi %0,8-1 civarında, üçüncü OAD'nin ise HbA1c'yi %0,3-0,5 oranında düşürebileceği göz önüne alındığında; HbA1c değeri belirlenen hedefin>%1,5 üzerinde olan vakalarda çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve injeksiyon tedavilerden birinin tercih edilmesi uygun görünmektedir. Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir. İnsülin tedavisine başlarken iki amaç gözetilmektedir; İnsülin eksikliğini replase etmek veya insülin desteği sağlamak.

TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN ENDİKASYONLARI: İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması, insülin eksikliği düşündüren bulgular (aşırı kilo kaybı, aşikar hipertrigliseridemi ve ketozis), hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz; DKA ve hiperozmolar hiperglisemik durum; HHD), akut miyokard infarktüsü (MI), akut, ateşli ve sistemik hastalıklar, major cerrahi operasyonlar, gebelik ve laktasyon, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği - pankreas yetersizliği (pankreatektomi, kronik pankreatit vb), insülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler, klinik olarak ciddi insülin rezistansı, uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı şeklinde sayılabilir.

TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin tedavisi tip 2 diyabette bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, gluko-lipotoksisitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. Mutlak ya da göreceli insülinopeni olan hastalara yapılan insülin uygulaması sadece hiperglisemiyi düzeltmez, insülinopeninin yol açtığı hipertrigliseridemi ve ketoasidoz gibi metabolik bozukluklar ve katabolik etkileri de önler ya da tedavi eder.

İnsülinin başlıca etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

- Glukozun hücre içine girişini sağlar.
- Glikojen depolanmasını artırır.

- Hepatik glukoz çıkışını baskılar.
- Periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırır.
- Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder

İnsülin Tedavi Protokolleri

1) Tip 2 Diyabette bazal insülin tedavisi: Bazal insülin tedavisi, gece boyunca ve öğün aralarında (besin tüketilmeyen dönemlerde) glukoz kontrolünü sağlayan orta ve uzun etki süreli insülinler ile günde bir veya iki kez öğünden bağımsız yapılır.
2) Hazır karışım insülin tedavisi: Hazır karışım insülin formülasyonları hem bazal hem de prandiyal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Kısa ve orta etkili insan insülinlerinin belli oranda karıştırılması ile ya da hızlı etkili analog insülinlerin protaminleştirilmesi ile oluşturulan insülinlerdir. Günde bir, iki ya da üç kez öğün öncesinde kullanılabilir.
3) Ko-formülasyon insülin ile tedavi: Mevcut karışım insülinlerde orta etkili bazal insülin bulunması nedeni ile gerçek uzun etkili insülinler kadar etkili ve yeterli bazal insülin konsantrasyonu sağlayamamaktadır. Yeni jenerasyon en uzun etkili analog İnsülin Degludec ile kısa etkili analog insülin Aspart'ın (IDeg/Asp) ko-formülasyonu nötr pH da berrak ve renksiz bir süspansiyondur. Günde bir, iki ya da bazal plus tedavisinde olduğu gibi hızlı etkili insülinlerle kullanılabilir. Öğün öncesi uygulanmaktadır.
4) Bazal İnsüline Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP1RA) Eklenmesi: Bazal insülinler APG düşürmede oldukça etkili ilaçlardır. GLP1RA, kilo kaybettirmeleri ve hipoglisemi risklerinin düşük olmasından dolayı bazal insülinle kombine olarak daha fazla tercih edilmektedirler. Nitekim Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve daha birçok uluslararası kılavuz, tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında potansiyel faydalarından dolayı bazal insülin ve GLP1RA'ların birlikte kullanımını daha çok vurgulamaya başlamıştır.
5) Bazal – Plus insülin tedavisi: Açlık kan şekerlerini kontrol altında tutacak şekilde titre edilerek belirlenmiş bazal insüline ilave olarak karbonhidrat içeriği en fazla olan ana öğüne yönelik 4 ünite veya bazal insülin dozunun %10'u olacak şekilde, ülkemizde mevcut olan hızlı etkili analog insülinlerden birisi ya da regüler insülin ile plus tedavi başlanıp tokluk kan şekerine göre doz titre edilir.
6) Bazal- Bolus insülin tedavisi: Tip 2 DM progresif bir hastalıktır. Hastalık süresi arttıkça olguların insülin rezervleri azalmakta, bunun sonucu olarak da kan şekerini kontrol etmek zorlaşmaktadır. Bu çoklu insülin tedavi protokolü arasında bazal bolus insülin tedavisi fizyolojik insülin salgısını taklit edebilecek en uygun seçenektir.

Bazal bolus tedavisi için genel olarak 3 uygulama protokolü vardır

1. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 1 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin

2. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 2 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin (Bazal insülin dozu 0.5 ü/kg dozundan yüksek ise ya da C-Peptid düzeyi düşük ise)

3 Bazal insülin tedavisinin kan şekerini kontrol altına almakta yeterli olmadığı tip 2 diyabetli olgularda bazal insülin tedavisine postprandial glukoz (PPG) ölçümlerine göre bazal plus tedavi protokolü ile kademeli olarak geçilebilir. Bu olgularda ilk önce kan şekerinin en yüksek olduğu öğüne bolus insülin eklenir, daha sonra gerekirse ikinci ve üçüncü bolus insülin eklenir.

İnsülin kullanan tip 2 diyabetli olgularda glisemik hedeflere ulaşılamıyorsa insülin tedavisi yoğunlaştırılır/değiştirilir. Bazal insülinden bazal plus/bolusa geçiş yapılabilir Bazal insülinden karışım insüline geçiş yapılabilir. Eğer glisemik hedeflere ulaşıldıysa insülin tedavisi kesilebilir. Glisemik hedeflere ulaşmada en büyük etken diyabetli bireye verilen diyabet eğitimidir. Diyabet eğitimi bir ekip işidir ve bu ekipte bir endokrinolog ve/veya diyabetolog, bir diyabet eğitim hemşiresi ve bir diyetisyen yer almalıdır. Grup eğitimlerinde yani düzenli olarak yürütülen diyabet okullarında ise ekibe psikolog ve fizyoterapist dahil olmalıdır. Bizim kurumumuzda da eğitimlerimiz hem bireysel hem de grup olarak böyle bir ekip tarafından verilmektedir. İyi organize olmuş bir ekibin yanı sıra eğitim verilen kişilerin sosyokültürel düzeyi gibi değişik faktörler de diyabet eğitiminin başarısını etkilemektedir. Eğitim ve gelir düzeyi düşük, diyabet ve insülin tedavisine negatif tutumu olan olgularda, dil sorunu bulunan gruplarda uyumun daha güç olduğu ve kan glisemi düzeyi monitorizasyonunun daha az sıklıkta yapıldığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. E. & İmamoğlu, Ş. (2006). İnsülin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Diyabet Eğitimi ve Metabolik Kontrol. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 32 (2), 43-47
2. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 12. Baskı, TEMD Yayınları, Ankara, 2020
3. Sadedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Kararunga, S., Unwin, B., Williams R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract, 157:107843. Doi:10.1016 / j. diabres.2019.107843
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359:1577.
5. Kayabaşı, A. & Korkut, Y. (2021). Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastaların Hastalıklarına Yönelik Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi. Genel Tıp Dergisi, 31 (2), 148-152. DOI: 10.15321/GenelTipDer.2021.303
6. Üren, Y. & Yılmaz Karabulutlu, E. (2018). Tip 2 Diyabet Hastalarında Diyabet Kontrolünü Zorlaştıran Faktörlerin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi, 5 (3), 376-386. DOI: 10.17681/hsp.368973
7. Yılmaz MT, Gül K, Diyabette İnsülin Tedavisi 2021, Türk Diyabet Vakfı İnsülin Çalışma Grubu.

GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ: DİYABETİN ÖTESİNDE NELER VAR?

GLP-1 VE EKZOKRİN PANKREAS

Prof. Dr. Evrim ÇAKIR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi

Pankreas ikili bir ekzokrin ve endokrin bezdir. Ekzokrin pankreas, bir kanal sistemi tarafından duodenuma taşınan sindirim enzimlerinin (örneğin proteinazlar, lipazlar, amilazlar ve nükleazlar) salgılanması için uzmanlaşmıştır. Küçük endokrin doku alanları (Langerhans adacıkları) ekzokrin pankreas arasında serpiştirilmiştir ve kan glukoz seviyelerini kontrol eden anahtar hormonları (insülin, glukagon ve somatostatin) salgılar. Ekzokrin pankreas bağırsaklara karbonhidrat, protein ve yağların sindirimi için gerekli enzim salgıları yapan ve ileten asiner ve duktal hücrelerden oluşur, asiner hücrelerde üretilen proteinaz, lipaz, amilaz, tripsin, kimotripsin, elastaz, nükleaz, karboksipeptidaz gibi sindirim enzimleri duktuslar aracılığı ile duodenuma iletilir. Bağ dokusu septalar ile ayrılmış lobüller, adipositler, soluk boyanan pankreas Langerhans adacıkları, yoğun boyanan sekretuar asiner hücreler ve boşaltım kanallarından oluşur. Tüm pankreasın %85 ini ekzokrin pankreas, %2 sini endokrin pankreas, geri kalan kısmı da ekstrasellüler matriks ve damarlar oluşturur. Ekzokrin pankreas histolojisi; asiner, sentroasiner hücreler ve duktus hücrelerinden oluşur. Asiner hücreler sindirim enzimleri salgılarken sentroasiner (centroecinar) hücreler sıvı ve elektrolit salgılar ve bikarbonat transferi için karbonik anhidraz içerirler. 20-40 asiner hücre bir asinüsü oluşturur. Adacık progenitör hücreleri, pankreas kanallarında ve adacıklar içinde bulunurken, yeni adacık hücreleri ekzokrin dokudan trans-farklılaşma yoluyla da türetilebilir (1,2).

Bu kadar içiçe geçmiş döngüde Glukagon like peptid analogları (GLP) endokrin fonksiyonları iyileştirirken ekzokrin fonksiyonları nasıl etkilemektedir hep merak edilmektedir.

Glukogan like peptid-1 (GLP-1), 30 amino asitten oluşmuş bir peptid hormon olup, pankreas alfa hücrelerinden, intestinal-L hücrelerinden ve santral sinir sistemi hücrelerinden üretilerek salınmaktadır. GLP-1, esas olarak pankreas adacık hücrelerine etki ederek bir yandan insülin sekresyonu, beta hücre proliferasyonu ve yenilenmesini sağlarken diğer taraftan alfa hücreleri üzerine etkisi ile glukagon sekresyonunu da inhibe eder. Gerçekten de, bu glukagonostatik etkinin, GLP-1'in kan şekerini düşürme yeteneğinin %50'sinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (3).

Pankreas adacık hücreleri dışında bulunan reseptörleri aracığıyla ise gastrik boşalmayı, gastrik sekresyonu ve ekzokrin pankreas sekresyonunu da kontrol etmektedir.

İlk GLP-1 tabanlı tedavi olan Eksenatid, Nisan 2005'te kullanılmaya başladı ve 2006'da ilk akut pankreatit vakası bildirildi, takip eden süreçte pankreatitin yerleşik diyabette önceden tahmin edilenden daha yaygın olduğunu bildiren farmako-

epidemiyolojik çalışmalar izledi. Ancak eksenatid kullanan hastalarda pankreatit vaka bildiriminde artış sonrası FDA, Ekim 2007'de eksenatid kullanımın pankreatit riskini artırdığına dair uyarısını yayımladı.

Sonraki yıllarda; Eksenatid, liraglutid, sitagliptin, saksagliptin ve linagliptin için bildirilen akut pankreatit raporları her geçen gün arttı (4).

Akut pankreatit prevalansını tahmin etmek kolay değildir ve diyabetli bir popülasyonda akut pankreatit prevalansını belirlemede zorluklar vardır. Veri işlemedeki yetersizlik ve tanıda kullanılan farklı kriterler nedeni ile farklı oran tahminlerine ulaşılabilir. Altta yatan mekanizmalar net bilinmemekle birlikte, GLP-1 bazlı moleküllerin kullanımları, hayvan ve insan klinik çalışmalarında sporadik akut pankreatit vakaları ve genellikle bu hastalığın belirteçlerinin (amilaz ve lipaz) hafif yüksek seviyeleri ile ilişkilendirildiğinden, inkretin bazlı tedavilerin pankreas etkinliği ve güvenliği konusunda çalışmalar artarak devam etmiştir.

GLP-1 kullanımı ekzokrin pankreas dokusunda biyokimyasal ve histopatolojik olarak nasıl değişimlere sebep oluyor?

GLP-1 reseptörleri ekzokrin pankreas dokusu asini hücreleri üzerinde tanımlanmıştır. İnsanlarda, kemirgenlerde, izole edilmiş asini hücrelerinde ve ekzokrin pankreastan elde edilmiş hücre dizilerinde GLP-1'in (hem doğal GLP-1 hem de EX4 (GLP-1RA)), amilaz veya lipaz salınımını doğrudan uyarmadığı, epidermal büyüme faktörü reseptörünün fosforilasyonunu ve Foxo1'in aktivasyonunu uyardığı ve bunun sonucunda GLP-1 reseptör ekpresyonuna bağlı olarak asiner hücre büyümesine yol açtığı ve hücre proliferasyonu ile korele olarak amilaz, lipaz seviyelerinde artışa neden olduğu izlenmiş (5). Bu çalışmada GLP-1 kullanımı 1 gün ile 1 hafta arasında sınırlı kalmıştır. Benzer olarak GLP-1 tedavisi ile asiner ve kanal hücrelerinde proliferasyon ve pankreas ağırlığında artış farklı çalışmalarla da bildirilmiştir (6,7). Kanal proliferasyonu kanal tıkanıklığına yol açabileceğinden (özellikle mevcut displastik lezyonların bulunduğu durumlarda), asiner hücrelerde strese neden olmakta böylece içerdikleri sindirim enzimlerini aktifleştirmektedir. Bu görüş, pankreatit olası mekanizmalarından biri olarak öne sürülmektedir (8).

Tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda, GLP-1 bazlı tedavi verilen hayvanlarda pankreas boyutunda bir artışa neden olduğu bildirmiştir. Liraglutid veya ekzenatid ile 1 haftalık GLP-1R aktivasyonu, pankreas ağırlığını artırıyor ve pankreatit ile ilişkili gen ekspresyonunu değiştiriyor, ancak DPP-IV inhibitörü sitagliptin'in böyle bir etkisi gözlenmiyor. Exendin-4(Ex-4)'ün akut uygulaması, ekzokrin pankreasta egr-1 (Early Growth Response 1) ve c-fos protoonkogen ekspresyonunu artırıyor. Sitagliptin de ise böyle bir etki gözlenmiyor. 1 hafta boyunca Ex-4 uygulaması pankreas ağırlığını arttırıyor. 1 hafta boyunca liraglutid uygulaması da pankreas ağırlığını artırıyor. GLP-1 reseptörü etkisiz olan hayvanlarda ise bu artış izlenmiyor. Teorik olarak, artan pankreas ağırlığı ödem veya benzeri değişiklikleri yansıtabilir, ancak ağırlık artışının altında yatan neden bu çalışma ile daha fazla analiz edilmemiş ve histopatolojik sonuçlar rapor edilmemiş (7).

Ekzendin-4 ile tedavi edilen 10 rat ve kontrol olarak kullanılan 10 rat 75 gün süre ile izleniyor. İki grup arasında kan şekeri, amilaz, lipaz, insülin ve adipositokinler karşılaştırılıyor. Ekzendin-4 kullanımı hayvanlarda; daha fazla pankreas asiner inflamasyonu, daha fazla piknotik çekirdek ve daha yüksek serum lipaz seviyeleri, daha düşük insülin ve leptin düzeylerinin yanı sıra daha düşük HOMA değerleri ile ilişkilendirilmiş. Bu çalışma ile eksenatid'in pankreas asiner inflamasyonu uyarabileceği gösterilmiş ve eksenatide karşı düşük dereceli subklinik bir inflamatuar

yanıt mevcut olabileceği sonucuna varılmış (9).

Duktal inflamasyon ve hiperplazi kanal tıkanıklığına yol açabileceğinden (özellikle mevcut displastik lezyonların bulunduğu durumlarda), asiner hücrelerde strese neden olmakta böylece içerdikleri sindirim enzimlerini aktifleştirmektedir görüşü pankreatit olası mekanizmalarından biri olarak öne sürülmektedir (8).

Histopatolojik değişiklikler konusunda insanlarda en öne çıkan çalışma ise beyin ölümü gerçekleşen organ donörlerinden elde edilen 34 insan pankreasının histolojik incelemesine dayanmaktadır. Butler ve arkadaşları, daha önce GLP-1 bazlı tedaviye (7 DPP-4 inhibitörü, 1 GLP-1 mimet) maruz kalan Tip 2 diyabetli bireylerde pankreas ağırlığında %40'a varan oranda bir artış ve pankreas displazisinde artış bildirmiştir. Bu çalışmada, 1 yıl veya daha uzun süre sitagliptin (n=7) veya eksenatid (n=1) ile tedavi edilen tip 2 diyabetli sekiz bireyin pankreası, diğer tedavilerle tedavi edilen Tip 2 diyabetli bireylerin 12 pankreası ve diyabetli olmayan bireylerin 14 pankreası ile postmortem dönemde karşılaştırılmıştır. İnkretin tedavi ile beta ve alfa hücre ağırlığında artış gözlenmiş, volüm artışından ziyade alfa ve beta hücrelerinin sayıca arttığı saptanmıştır. Tedavinin kanal yapılarında özellikle glukagon için immünoreaktif hücrelerin yüzdesini artırdığı, genişlemiş ve şekil değişikliğine uğramış endokrin hücrelerine neden olduğu izlenmiştir. Sitagliptin ile tedavi edilen diyabetli bir bireyde, pankreas gövdesinde bir alfa hücresi/glukagon üreten nöroendokrin tümör tespit edilmiş. Aynı vakada ve inkretin ile tedavi edilen diğer iki vakada da glukagon üreten mikroadenomlar tespit edilirken, inkretin ile tedavi edilen sekiz vakanın yedisinde ağırlıklı olarak glukagon boyaması olan hiperplastik adacıklar kaydedilmiştir. Eksenatid ile tedavi edilen donörde de sitagliptin ile tedavi edilen donörlerde olduğu gibi benzer alfa hücre hiperplazisi bildirilmiş. Histopatolojisinde; genişlemiş ve ekzantrik şekilli adacıklar ve artan sayıda glukagon immünoreaktif hücrelerin duktal yapıları çevrelediği izlenmiş. Diyabeti olmayan kontrollerde veya inkretin tedavisi ile tedavi edilmeyen diyabetli deneklerde nöroendokrin tümör veya glukagon üreten mikroadenom gözlenmemiş (10). İnkretin mimetik ajanların glukagonostatik etkisi glukagon hücre hiperplazisini uyarıyor olabilir.

Etki mekanizmasındaki farklılıklar (yani DPP-4 inhibitörlerine karşı GLP-1 reseptör agonistleri) ve maruziyet dikkate alındığında riskin tüm ürünler için aynı büyüklükte olduğu açık değildir (aralıklı ve sürekli maruz kalma). Mevcut preklinik ve klinik verilerin gözden geçirilmesiyle bu sonuçlar değerlendirilmelidir.

Son yıllarda bildirilen kardiovasküler çalışmaların ikincil sonuçlarında 56000 tip2 diyabetli hasta GLP-1 analog tedavi ve plasebo grubuna ayrılmış. Cilt altı semaglutid, haftada bir eksenatid, albiglutid, dulaglutid, liraglutid ve liksizenatid altı çalışmada değerlendirilmiş, bir çalışmada da günde bir kez oral semaglutid plasebo ile karşılaştırılmış çalışmalar değerlendirilmeye alınmış. Hastalar her 2 grupta eşit dağıtılmış, takip süreleri 1,3-5,4 yıl arasında izlenmiş. Akut pankreatit vaka sayısı GLP-1 analog tedavi için 92 ve plasebo için 88 izlenmiş, bu fark istatistiksel anlamlı saptanmamış. Pankreas kanseri ise 7 çalışmanın birinde değerlendirilmediğinden diğer 6 çalışmanın verileri analizde kullanılmış. GLP-1 analog tedavisi alan hastalarda 57, plasebo grubunda ise 51 pankreas kanseri vakası rapor edilmiş. Analizlerde, GLP-1-analog tedavi kullanımının yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkili olmadığı izlenmiş (7).

Ancak, etki mekanizması nedeniyle, bu ürünlerle ilişkili uzun vadeli pankreas güvenliği ile ilgili hala bazı belirsizlikler vardır ve risk yönetim planlarında (planlanan ve devam eden çalışmalar dahil) güncellemeler ve ürün bilgilerindeki uyarıların uyumlaştırılması yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Sander M, German MS. The beta cell transcription factors and development of the pancreas. J Mol Med (Berl). 1997 May;75(5):327-40.
2. Bouwens L. Transdifferentiation versus stem cell hypothesis for the regeneration of islet beta-cells in the pancreas. Microsc Res Tech. 1998 Nov 15;43(4):332-6.
3. Hare KJ, Knop FK, Asmar M, et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4679-87.
4. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care. 2013 Jul;36(7):2118-25.
5. Wewer Albrechtsen NJ, Albrechtsen R, Bremholm L, et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Signaling in Acinar Cells Causes Growth-Dependent Release of Pancreatic Enzymes. Cell Rep. 2016 Dec 13;17(11):2845-2856.
6. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, et al. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. Endocrinology. 2000 Dec;141(12):4600-5.
7. Koehler JA, Baggio LL, Lamont BJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. Diabetes. 2009 Sep;58(9):2148-61.
8. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):150-6.
9. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. Diabetologia. 2010 Jan;53(1):153-9.
10. Assessment report for GLP-1 based therapies. European Medicine Agency (EMA). 2013 25.07.2013;474117.

GLİTAZONLAR

Doç. Dr. Faruk KILINÇ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Glitazon grubu ilaçlar PPAR Ɣ reseptör agonistleridir. İlk kez 1970'li yıllarda keşfedilmiştir. Troglitazon glitazon grubunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) tarafından 1997 yılında onaylanan ilk üyesidir. Troglitazon 2000 yılında fatal seyreden hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun diğer iki üyesi olan pioglitazon ve rosiglitazon ise 1999 yılında AGİD onayı alarak klinik kullanıma girmiştir. Rosiglitazon, kardiyovasküler riski artırdığına dair metaanalizden sonra Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Bu grubun Avrupa'da ve Türkiye'de klinik kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur.

Pioglitazon hem güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı hem de beta hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkiye sahip bir ilaçtır. Pioglitazon yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerinde çok etkili bir insülin duyarlılaştırıcıdır. Pioglitazon karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak glukoneogenezi inhibe eder.

Pioglitazon oral alındıktan sonra hızla emilir, büyük oranda karaciğerde CYP450 izoenzimler ile metabolize edilir. Çoğu feçes, az bir kısmı idrarla atılır. Yarılanma ömrü aktif metabolitleri nedeniyle uzun (16-24 saat) etki süresine sahiptir. Günlük dozu 15-45 mg'dır.

Glisemik kontrol sağlamasının ötesinde birçok yararlı kardiyovasküler etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bu yararlar arasında kan basıncını ve trigliseridleri (TG) düşürmesi, HDL kolesterol düzeyini yükseltmesi ve subklinik vasküler inflamasyonu azaltması sayılabilir.

Glitazonların en önemli yan etkileri kilo artışıdır. Kilo artışı doza ve kullanım süresine bağlı olarak görülmektedir. Kilo artışı özellikle periferik subkütan yağ dokusundaki artışa ve periferik ödeme bağlıdır; ödem oranı, özellikle insülin ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda glitozonlar kullanıldığında artış gösterebilir. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) kriterlerine göre NYHA sınıf III-IV olan tüm hastalarda kontrendikedir. Pioglitazon özellikle postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda uzun kemiklerde fraktür riskini artıracağı için bu hasta grubunda kullanılmamalıdır. Proliferatif retinopati gelişen ve makula ödemine ilerleyen olgularda pioglitazon tedavisi makula ödemini kötüleştirebileceğinden bu olgularda pioglitazon kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Daha önce iddia edilen pioglitazon ve mesane kanseri ilişkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Bundan dolayı mesane kanseri öyküsü olan hastalarda ve açıklanamayan hematürisi olan hastalar dışında bu konuda bir kısıtlama söz konusu değildir.

Anahtar Kelimeler: Tiazolidindionlar; Tip 2 diyabet; PPARy agonistleri, İnsülin direnci

ABSTRACT

Glitazone group drugs are PPAR Ɣ receptor agonists. It was first discovered in the 1970s. Troglitazone is the first member of the glitazone group to be approved by the American Food and Drug Administration (FDA) in 1997. Troglitazone was withdrawn from the market in 2000 due to fatal hepatotoxicity. Pioglitazone and rosiglitazone, the other two members of the group, were approved by the FDA in 1999 and entered into clinical use. Rosiglitazone was withdrawn from the market in many countries, including Turkey, after a meta-analysis that it increased cardiovascular risk. The only member of this group in clinical use in Europe and Turkey is pioglitazone.

Pioglitazone is a drug that has both a potent insulin sensitizer and a protective effect on beta cell function. Pioglitazone is a very effective insulin sensitizer on adipose tissue, muscle tissue and liver. Pioglitazone inhibits gluconeogenesis by increasing insulin sensitivity in the liver.

Pioglitazone is rapidly absorbed after oral administration and is extensively metabolized in the liver by CYP450 isoenzymes. Most faeces are excreted with a small amount of urine. It has a long (16-24 hours) duration of action due to its half-life and active metabolites. Its daily dose is 15-45 mg.

There is strong evidence that it has many beneficial cardiovascular effects beyond providing glycemic control. These benefits include lowering blood pressure and triglycerides (TG), raising HDL cholesterol levels, and reducing subclinical vascular inflammation.

The most important side effects of glitazones are weight gain. Weight gain is seen depending on the dose and duration of use. Weight gain is mainly due to the increase in peripheral subcutaneous adipose tissue and peripheral edema; The rate of edema may be increased, especially when high concentrations of glitozones are used with insulin. It is contraindicated in all patients with NYHA class III-IV according to New York Heart Association (NYHA) criteria. Pioglitazone should not be used in this patient group, especially in women with postmenopausal osteoporosis, as it will increase the risk of fractures in the long bones. In patients who develop proliferative retinopathy and progress to macular edema, pioglitazone should be used with caution, since pioglitazone treatment may worsen macular edema. The previously claimed relationship between pioglitazone and bladder cancer has not been proven by studies. Therefore, there is no restriction in this regard, except for patients with a history of bladder cancer and patients with unexplained hematuria.

Keywords: Thiazolidinediones; Type 2 diabetes; PPARγ agonists, Insulin resistance

Giriş

Tip 2 Diabetes Mellitus'ta (T2DM) birincil neden insülin direnci mi yoksa insülin salgılama eksikliği mi olduğu konusunda yıllardır yoğun bir tartışma vardı. Bu çelişki, hipergliseminin sadece insülin sekresyonunun insülin etkisinin önündeki engellerin üstesinden gelmek için yetersiz kaldığında ortaya çıkmasıyla çözülmüştür (1). Bu nedenle, insülin etkisi normal olduğunda, mutlak insülin sekresyonu yetersiz olduğunda hiperglisemi oluşur. Tersine, insülin etkisi bozulduğunda (insülin direnci), insülin sekresyonu insülin direncini yenmek için yetersiz olduğunda hiperglisemi oluşur. Birkaç araştırmacı, hiperinsülineminin kendisinin insülin direncinin birincil nedeni olabileceğini öne sürerken, çok büyük veriler, insülin direncinin, hepatik ve ekstrahepatik dokularda adipoz doku ürünlerinin dağılımındaki anormallikler nedeniyle birincil bir kusur olduğunu göstermektedir (1,2,3).

Tiazolidindionlar (TZD'ler), mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını kolaylaştıran, periferik adipositlerde lipogenezi destekleyen, hepatik ve periferik trigliseritleri azaltan, viseral adipositlerin aktivitesini azaltan ve adiponektini artıran PPARy reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla doğrudan insülin direncini azaltır. TZD'lerin bu birincil etkileri, insülin direncini ve metabolik sendromu belirgin şekilde iyileştirir ve insülin gereksinimlerini azaltır (3,4,5).

İlk kez 1970'li yıllarda keşfedilmiştir. Troglitazon glitazon grubunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) tarafından 1997 yılında onaylanan ilk üyesidir. Troglitazon 2000 yılında fatal seyreden hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun diğer iki üyesi olan pioglitazon ve rosiglitazon ise 1999 yılında AGİD onayı alarak klinik kullanıma girmiştir. Rosiglitazon, kardiyovasküler riski artırdığına dair metaanalizden sonra Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Bu grubun Avrupa'da ve Türkiye'de klinik kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur.

Glitazonların Klinik Faydaları

İnsülin direncinin metabolik sonuçları,

T2DM insidansında bir artış ve kardiyovasküler hastalıklarda bir artıştır. (7,8). İnsülin direnci, hiperinsülinemiye, beta hücre lipotoksisitesine ve artan adacık inflamasyonuna neden olarak pankreas beta hücre fonksiyonunu azaltır. İnsülin direnci, hepatik steatoz ve steatohepatitin (NASH) başlıca nedenidir. İnsülin direnci, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'de (PAI-1) artışlarla prokoagülan bir durum yaratır (9). TZD'ler peroksizom proliferatör uyarıcı reseptör-γ'ı (PPAR-γ) bağlar ve aktive ederler. Bu reseptör esas olarak adipozitlerde eksprese olur, adipozit farklılaşmasını ve adipozit spesifik genlerin ekpresyonunu düzenler. PPAR-γ daha az oranda kaslarda ve karaciğerde eksprese olur. TZD grubu içinde rosiglitazon en güçlü PPAR-γ ligandına (4,5,6). TZD'ler, insülin direncini azaltarak ve endojen insülinin daha etkili olmasına izin vererek hem açlık hem de tokluk hiperglisemiyi azaltır. TZD'lerin hepatik steatozun azaltılmasındaki etkileri, NASH'ın azaltılmasında potansiyel terapötik faydalar sağlamaktadır. Prediyabetli hastalarda insülin direncindeki azalma, muhtemelen beta hücre fonksiyonunu koruyarak T2DM'ye ilerleme oranlarını azaltır (10). 2000 ve 2008 yılları arasında pioglitazon ve rosiglitazon en yaygın olarak reçete edilen antidiyabetik ilaçlar arasındaydı. Ancak, TZD'lerin yan etkileri hakkında artan endişeler vardı: artan sıvı tutulumu; artan kalp yetmezliği insidansı; kilo almak; ve artan periferik kırıklar (11). Rosiglitazon ile kardiyovasküler güvenlik sorunlarına ilişkin düzenleyici kaygılar ve pioglitazon ile mesane kanserindeki artışlar, bu ilaçların kullanılabilirliğini önemli ölçüde azaltmıştır (12,13,14). Düzenleyici konular büyük ölçüde abartılı göründüğünden ve TZD'ler birincil olarak insülin direncini hedef alan tek ajanlar olduğundan, bu nispeten ucuz ilaçların kullanımı, klinik kullanımlarının yeniden değerlendirilmesini haklı kılmaktadır.

Tiazolidindionların Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerindeki Etkileri

TZD tedavisi insülin direncini iyileştirdiğinden ve birçok kardiyovasküler risk faktörünü azalttığından, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk altındaki hastaların TZD'lerle tedavisinin uzun vadeli kardiyovasküler olayları azaltmada faydalı bir etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Klinik çalışmalar, pioglitazon ve rosiglitazonun kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemiştir ve çeşitli meta-analizler ve geniş veri tabanı analizleri, bunların göreceli kardiyovasküler sonuçlarını karşılaştırmıştır (4,5).

Pioglitazon

Pioglitazon hem güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı hem de beta hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkiye sahip bir ilaçtır. Pioglitazon yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerinde çok etkili bir insülin duyarlılaştırıcıdır (3). Tip 2 diyabet gelişiminde primer rolü oynayan insülin direnci üzerine etkili sadece iki grup farmakoterapötik ajan mevcuttur: metformin ve pioglitazon. Pioglitazon karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak glukoneogenezi inhibe eder. Pioglitazonun insülin duyarlılığını artırıcı etkisi birçok mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar; (i) PPAR gamma reseptör aktivasyonu, (ii) insülin sinyal iletisinde düzelme, (iii) glukoz transportunda artma, (iv) glikojen sentezinde artma, (v) mitokondriyal fonksiyonlarda düzelme, (vi) kas ve karaciğerdeki ektopik yağlanmanın gerilemesi, (vii) lipotoksisitenin azaltılması şeklinde özetlenebilir. Metforminin hepatik insülin duyarlılaştırıcı etkisi ise tamamen farklı bir yolaktan işlemektedir (AMP kinaz aktivasyonu). Bundan dolayı T2DM tedavisinde metformin ve pioglitazonun birlikte kullanılması additif bir etki yaratarak hepatik glukoz üretimini daha güçlü baskılamaktadır. Kas ve yağ dokusu söz konusu olduğunda insülin direnci üzerine direkt etkili tek ajan

pioglitazondur. Glitazonlarla (pioglitazon) yapılan çalışmalar hem T2DM'lerde hem de prediyabetiklerde glitazonların β hücre fonksiyonunu koruduğunu ve sürdürülebilir HbA1c düşüşü sağladığını göstermektedir (15, 16). Sürdürülebilir HbA1c düşüşü diğer grup ilaç tedavilerinde (metformin, sülfonilüreler, glinidler, DPP-4 inhibitörleri ve insülin) gözlenen bir durum değildir. Zira sürdürülebilir HbA1c düşüşü ancak β hücre fonksiyonunun korunması ile mümkündür. Klinik çalışmalar dışında birçok in vivo ve in vitro çalışmada da pioglitazonun insan ve hayvan adacık hücrelerinde (β hücrelerinde) protektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Pioglitazon tüm bu önemli özelliklerine ilave bazı pleotropik etkiler de göstermektedir. Bunlar; HDL kolesterolde artma, plazma trigliserit düzeyinde azalma, kan basıncında azalma, endotel fonksiyonunda düzelme, non-alkolik karaciğer yağlanmasında gerileme olarak özetlenebilir. Tüm bunların sonucu olarak pioglitazon glisemik kontrol sağlamanın ötesinde kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda anlamlı derecede azalma sağlamaktadır. PROactive, CHICAGO, PERISCOPE ve IRIS çalışmaları pioglitazonun kardiyovasküler ve serebrovasküler koruma sağladığını açık bir şekilde göstermiştir (16). Şu anda kullanımda olan tek glitazon üyesi pioglitazondur.15, 30 ve 45 mg dozunda günde tek doz olarak kullanılır.

Rosiglitazon

Prediyabet veya T2DM olan katılımcıların rosiglitazon tedavisini içeren birkaç erken klinik çalışma, plaseboya kıyasla rosiglitazon kolunda daha fazla kardiyovasküler olayda artış olduğunu göstermiştir. Rosiglitazon, kardiyovasküler riski artırdığına dair metaanalizden sonra Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmiştir.

Tiazolidindionlar ve Kilo Alımı

Kilo alımı hem rosiglitazon hem de pioglitazon tedavileri ile ilişkilendirilmiştir. Kilo alımı doza bağlı gibi görünmektedir (düşük dozlarda 1 veya 1,5 kg) ve insülin salgılatıcılarla (2 ila 3 kg) kombinasyon tedavisi sırasında daha fazladır ve TZD'ler insülin tedavisiyle kombine edildiğinde (3,5 ila 6 kg) dikkat çekici şekilde daha fazladır. Kilo alımı birkaç faktöre bağlanabilir: viseral yağ kütlesinde ya değişiklik olmadan ya da küçük bir azalma olmadan deri altı yağ kütlesinde artış, sıvı tutulması ve iyileştirilmiş glisemik kontrol nedeniyle pozitif kalori dengesi (17,18).

Tiazolidindionlar: Sıvı Tutma ve Ödem

Rosiglitazon ve pioglitazon klinik kullanım için pazara sunulduktan kısa bir süre sonra, ödem ve konjestif kalp yetmezliğinin diabetes mellituslu hastaların TZD tedavisinin önemli komplikasyonları olduğunu gösteren veriler ortaya çıktı.

Meta-analizlerden ve geniş veri tabanlarından elde edilen fikir birliği, pioglitazon veya rosiglitazon ile monoterapinin %3 ila %5'lik, sülfonilüreler gibi diğer antidiyabetik ajanlarla kombine edildiğinde %7,5 ila 8'e yükselen bir periferik ödem insidansı ile ilişkili olduğu, TZD'ler insülin tedavisi ile birleştirildiğinde, periferik ödem insidansı, tek başına insülin ile %5 ila 7 iken, insülin ile kombinasyonda yaklaşık %15 ila 16'dır (17).

TZD'nin neden olduğu ödemin insidansı, ilaç dozuna, glukoz intoleransının evresine ve altta yatan kardiyovasküler hastalığın büyüklüğüne bağlıdır. En düşük insidans prediyabette (DREAM çalışması), T2DM'de orta insidans (ADOPT çalışması) ve en yüksek ileri kardiyovasküler hastalığı olanlarda (PROactive ve IRIS çalışmaları) tespit edilmiştir. [10,19]. TZD kullanımının konjestif kalp yetmezliğinde sıvı tutulmasını ne ölçüde alevlendirdiği belirsizdir (20). Proliferatif retinopati gelişen ve makula ödemine ilerleyen olgularda pioglitazon tedavisi makula ödemini kötüleştirebileceğinden bu olgularda pioglitazon kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Glitazon tedavisinde olan hastaların

%5-10'unu ödeme maruz kalır ve diyastolik disfonksiyon ve sıvı birikmesi nedeniyle bu hastaların ancak %1'inde kalp yetersizliği oluşmaktadır. Sıvı birikimi distal toplayıcı kanallara etki eden diüretiklerle (aldakton, spironolaktone, triamteren) ve glitazon doz azaltılması ile tedavi edilmesi önerilir (kâr-zarar ilişkisine bak). Ödem çözülmezse glitazon tedavisine son verilir.

Tiazolidindionlar ve Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, TZD tedavisinin en önemli yan etkisidir. Birçok meta-analiz ve veri tabanı analizi yayınlanmış ve hem pioglitazon hem de rosiglitazonun T2D hastalarında kalp yetmezliği insidansını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Ancak, yetmezliğin şiddeti, ilerlemesi ve klinik sonuçları hakkında net veriler yoktur (21). Üç çalışma (PROactive, RECORD ve GSK sponsorluğundaki EKOCARDIOGRAPHIC çalışması), TZD ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği hastaneye yatışlarında önemli artışlar gösterdi. Bu üç çalışmadaki popülasyonlarda ortak olarak uzun süreli diyabet ve önceki kardiyovasküler olayların yüksek prevalansı vardı. RECORD çalışmasında kalp yetmezliğinden ölüm rosiglitazon ile artarken, PROactive'de pioglitazon ile ölüm artmamıştır. Mevcut veriler, pioglitazon tedavisinin kalp yetmezliğinden ölümü artırmadığını göstermektedir (22).

Tiazolidindionlar ve Kemik Kırıkları

TZD tedavisinin ikinci önemli komplikasyonu kemik kırılma riskindeki artıştır. Bu ilk olarak, metformin veya gliburide kıyasla glisemik kontrol için bir tedavi olarak rosiglitazonun dayanıklılığını belirlemeye yönelik uzun süreli bir çalışma olan ADOPT çalışmasının sonuçlarında rapor edilmiştir. 2511 erkek ve 1840 kadını kapsayan bu çalışmada, kadınlarda periferik kırıklarda artış varken erkeklerde kırık tespit edilmemiştir (23).

Pioglitazon ve Mesane Kanseri

FDA'nın ilk analizinde 2 yıl pioglitazon kullanımı ile rölatif risk artışı saptanmışken, sonraki analizlerde 5 ve 8 yıllık kullanımlarda anlamlı herhangi bir risk artışı söz konusu değil. Birkaç ek çalışma, pioglitazonun mesane kanserini artırmadığı bulgularını desteklemektedir (24-26).

Sonuçlar

TZD ilaç sınıfı, T2DM'deki artışın ana nedeni ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktaki artışın büyük bir bileşeni olan insülin direncini benzersiz şekilde tedavi eder. T2DM için önceden kapsamlı olarak reçete edilen ve etkili olarak kullanılan bu ajanlar, kalp yetmezliği ve artan kırık riski gibi güvenlik ve yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle kullanımı kısmen azaltılmıştır. Güvenlik endişelerini gidermek ve komplikasyonları rasyonel bir perspektife oturtmak için veriler sunulmuştur. Bu ilaçlar jeneriktir, maliyeti aşırı değildir ve insülin direncini tedavi etmek için en etkili farmakolojik ajanlardır.

Kaynaklar

1. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered Lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. Physiol Rev. 2007;87:507-20.
2. Lebovitz HE, Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. Eur J Pharmacol. 2004;490:135-46.
3. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med. 2017;7:804-14.
4. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. Recent Prog Horm Res. 2001;56:265-94
5. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. Annu Rev Biochem. 2008;77:289-312.
6. Olefsky JM, Saltiel AR. PPARγ and the treatment of insulin resistance. Trends in Endocrinol and Metab. 2000;11:362-8.
7. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass

index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2906–12.

8. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005;28:1769–78
9. Pernicova I, KorbonitsM. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol. 2014;10: 143–56
10. Kahn SE, Haffner SM, HeiseMA, HermanWH,Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427–43.
11. Nesto RW, Bell D, BonowRO, FonsecaV, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation. 2003;108:2941–8.
12. Nissen SE,Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl JMed. 2007;356:2457–71.
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone.AMeta-analysis JAMA. 2007;298:1189– 95.
14. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia. 2012;55: 1953–62.
15. Lebovitz HE. In: Wass JAH, Stewart PM, editors. The metabolic syndrome chapter 13.36 in Oxford textbook of endocrinology and diabetes 2nd Edition. Oxford: OXFORD University Press; 2011.
16. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595–607
17. Nesto RW, Bell D, BonowRO, FonsecaV, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation. 2003;108:2941–8
18. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. An Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care. 2008;31:845–51.
19. Kahn SE, Haffner SM, HeiseMA, HermanWH,Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427–43.
20. Goltsman I, Khoury EE, Winaver J, Abassi Z. Does thiazolidinedione therapy exacerbate fluid retention in congestive heart failure? Pharmacol Ther. 2016:75–97.
21. Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. CMAJ. 2002;22:166.
22. Home RD, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicenter, randomized, open label trial. Lancet. 2009;373:2125–35.
23. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, bHolman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. An Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care. 2008;31:845–51.
24. 77. Davidson MB. Pioglitazone (Actos) and bladder cancer: legal system triumphs over the evidence. J Diabetes Complicat. 2016;30: 981–5.
25. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: a meta-analysis. Diabetes Ther. 2017;8:706– 26.
26. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population-based cohort study. BMJ. 2016;352:i5141.

PREDİYABETİN MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Filiz Ekşi HAYDARDEDEOĞLU
Başkent Üniversitesi
Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

Plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek ancak diyabet tanı sınırlarının altında kaldığı glisemik düzeyler prediyabet olarak tanımlanmaktadır ve diyabet ile aynı patofizyolojik özellikleri taşımaktadır. Tedavi edilmediği takdirde prediyabetik bireylerin yaklaşık %50'si 5 yıl içinde diyabet tanısı almaktadır (1). İlhan Satman ve ark. yapmış olduğu TURDEP II çalışması verilerine göre, Türkiye de prediyabetik birey sayısı 13.8 milyondur (2). Prevalansı tahmin edilenin ötesinde artmaktadır. Prediyabetik bireylerin diyabete progresyon riski dışında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından da risk altında olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan bireylerde diyabete progresyon, kardiyovasküler olaylar ve mikrovasküler komplikasyon riskinin, bozulmuş açlık glukozu (BAG) olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (3).

Prediyabetik bireylerde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık risk artışının yalnızca prediyabetik aralıkta görülen hiperglisemiden kaynaklanmadığı söylenebilir. Bu hastalarda hiperglisemi ve insülin direncine ilave olarak sıklıkla birlikte görülen hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi ek risk faktörleri vasküler hasarı tetiklemektedir. Artan ileri glikasyon ürünleri, serbest yağ asitleriyle beraber düşük dereceli, kronik, sistemik bir inflamasyon oluşturmaktadır. Vasküler adezyon molekülleri ve sitokin ekspresyonun indüklenerek oluşan inflamasyon artışı, protrombotik durum, ekstraselüler matriksde kalınlaşma, endotelyal nitrik oksit aktivitesinde bozulma ve endotel hasarıyla ortaya çıkan oksidatif stres, aterosklerozu ve vasküler komplikasyon gelişimini artırmaktadır (4).

Prediyabet ve kardiyovasküler risk artışının değerlendirildiği bir metaanalizde hem bozulmuş açlık glukozu hem de bozulmuş glukoz toleransının kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (5). Bir diğer meta analizde ise 38 çalışma değerlendirilmiş ve kan glukozu diyabetik olmayan düzeylerde olsa da, glukoz düzeyi arttıkça kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (6).

Huang ve ark.tarafından 2020 yılında oldukça geniş kapsamlı bir meta analiz yayınlanmıştır. Ortalama 9.8 yıl takipli, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı tanısı mevcut 10 milyon üzerinde vaka içeren 129 çalışma incelenmiş ve son noktada kompozit kardiyovasküler risk, koroner kalp hastalığı, strok ve tüm nedenlere bağlı mortalite değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre hem genel populasyon hem de aterosklerotik kalp hastalığı olan bireyler ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki gruptada prediyabetin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca tüm nedenlere bağlı ölüm, koroner kalp hastalığı ve strok riskinin bozulmuş glukoz toleransı olan prediyabetik bireylerde bozulmuş açlık glukozu olanlara göre daha

yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Diğer taraftan koroner arter hastalığı mevcut olgular değerlendirildiğinde birçoğunun daha tanı konmamış prediyabetik bireyler olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Büyük ölçekli üç çalışmadan GAMI'de (Glucose Tolerance in patients with Acute Myocardial infarction study) hastaların %35'inin prediyabetik, EHS'de (Euro Heart survey) hastaların % 37'sinin prediyabetik ve CHS'de (China heart survey) hastaların % 37'sinin prediyabetik olduğu saptanmıştır (8-10)). Akut koroner sendromlu olgularda anjiyografide sarı plakların göze çarptığı ortaya çıkmıştır. Koroner anjiyoda saptanan sarı plaklar, koroner arter kalsiyum skoru ve intima medya kalınlığı koroner arter hastalık risk belirteçlerindendir. Prediyabetik bireylerde plak sayısının daha fazla olduğu, koroner arter kalsiyum skorunun daha yüksek ve intima medya kalınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Scicali R ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yaşları 40-70 arasında değişen, en az 1 kardiyovasküler risk faktörüne sahip ve açlık kan şekeri düzeyleri normal olan, 272 non-diyabetik hasta koroner arter kalsiyum skoru ve intima medya kalınlığı açısından değerlendirilmiştir. HbA1c düzeyi %5,7-6,4 arasında olan bireyler prediyabetik kabul edilmiştir. Sonuçta açlık kan şekeri normal olan prediyabetli bireylerde HbA1c düzeyi arttıkça koroner arter kalsiyum skoru ve intima medya kalınlığı gibi koroner ve periferik ateroskleroz risk belirteçlerinin artmış olduğu gösterilmiştir (11).

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ve DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) çalışmalarında, yaş, cinsiyet, kan basıncı, hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak açlık kan şekeri ve HBA1c'deki ufak faklılıkların dahi kardiyovasküler sonlanımlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu ortaya çıkmıştır. HOPE çalışmasında açlık kan şekerindeki her 1 mmol/L artışın kardiyovasküler sonlanımları % 9 oranında artırdığı gösterilmiştir (12,13).

Prediyabet, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz açısından önemi bir risk faktörüdür. Ve birçok çalışmada prediyabetik bireylerde kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu bireylerde periferik arter hastalıklarını değerlendiren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Prediyabet, periferik arter hastalığı (PAH) açısından da risk teşkil eden bir durumdur. PAH, kardiyovasküler hasarın ve hastalıkların habercisidir. Daha önce yapılan çalışmalara göre ABI: (a.tibialis/a.brakialis sistolik kan basıncı oranı) periferik arter hastalığının değerlendirilmesinde kolaylıkla uygulanabilinecek non-invaziv bir yöntemdir. Çalışmalara göre ABI <0,5'in altında olan bireyler kalp krizi, strok, koroner revaskülarizasyon, kritik bacak iskemi ya da ampütasyon açısından 5 kat fazla risk taşımaktadır. Anjiyografide % 50 stenotik darlık olduğu gösterilen olgularda ABI'in <0,9'un altında olması %96 oranında sensitivite ve %99 spesifite ile periferik arter hastalığını tespit ettirmektedir (14).

Kaynaklar

1. Mutie PM, Millak HP, Pasdar NA, Jordan N,Adams R, Daly NL, Tajes JF, Giordano GN, Franks PW. Nat Commun.2020; Sep 14;11(1):4592.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakır B, Tuomilehto J. TURDEP II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.
3. Abdul-Ghani M, De Fronzo R, Jayyousi A. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19 (5) :394–399.
4. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. Med Clin North Am. 2011; 95 (2): 327-39.
5. Earl SF, Guixiang Z, Chaoyang L. Pre-dia-

betes and the risk of cardiovascular disease:a systematic review of the evidence. Am Coll Cardiol 2010; 55(13):1310-7.

6. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? Arch Intern Med. 2004;164:2147-2155.
7. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, Yang Y, Hu Y, Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease:updated meta-analysis. BMJ 2020 Jul 15;370:m2297;370:m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297
8. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L, Silveira A, Norhammar A.. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study Diabetologia. 2005 Nov;48 (11):2229-35.
9. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. Euro Heart Survey investigators . The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J. 2004 ;25:1880-1890.
10. Hu DY, Pan CY, Yu JM; China HearT Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China:The China Heart Survey. Eur Heart J. 2006 Nov;27 (21):2573-79.
11. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzı AM, Purrello F, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non-diabetic patients. Atherosclerosis. 2016 Dec; 255:102-8.
12. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, MCqueen M, Yusuf S;HOPE investigators.The relationship between dysglycemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and n on-diabetic participants in the HOPE study:a Prospective epidemiological analysis. Diabetologia. 2005 Sep; 48 (9):1749-1755.
13. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3): 688–696.
14. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical Review of the Ankle Brachial Index. Curr Cardiol Rev. 2008 May; 4(2): 101–106.

MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Doç. Dr. Gamze AKKUŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları BD

MODY monogenik diyabet başlığı altında bir grup genetik geçişli, genç yaşta görülen non-otoimmün diyabet olarak tanımlanır (1). İlk olarak 1960 yılında Dr. Fajans tarafından ılımlı asemptomatik hiperglisemi görülen çocuk hastaların taranması neticesinde tanı konmuştur (2). Prevalansı erişkinlerde 1/10000, pediatri yaş grubunda 1/23000 olarak tanımlansa da ırksal ve etnik faktörler neticesinde bu oranlar farklılık gösterebilmektedir (3). İsimlendirme önceleri MODY-X (1,2,3 vs) olarak tanımlanırken günümüzde ilgili gen mutasyonu (GCK MODY, HNF1A MODY) belirtilecek şekilde olmaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış 15 farklı alt tipi tanımlanmış olmak ile birlikte, en sık görülen varyantlar GCK MODY, HNF1A MODY ve HNF4A MODY dir. Klinik olarak genellikle 25 yaş öncesi, en az iki kuşakta (otozomal dominant geçiş) diyabet varlığı ve beraberinde diyabetin diğer tiplerini düşündürecek fizik muayene (obezite, akantozis nigrikans, diyabetik ketoasidoz öyküsü) ve laboratuar bulgularının (otoantikor pozitifliği) olmaması ile tanı konulmaktadır (4,5).

En sık görülen varyantlardan GCK MODY (MODY2) yaşam boyu devam eden ılımlı (APG: 100-145 mg/dL, HbA1c<7,5%), non-progressif hiperglisemi ile karakterizedir (6). Bu hastalar sıklıkla asemptomatik ve genellikle gebelik taramalarında ortaya çıkan diyabet şeklindedir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon görülme oranı daha seyrek olarak belirtilmektedir (7).

En sık görülen monogenik diyabet formları HNF1A (MODY3) ve HNF4A (MODY1) MODY olup klinik prezentasyonları oldukça benzerdir. Aynı zamanda pankreatik transkripsiyon faktörü olan HNF1A ve HNF4A mutasyonları neticesinde hastalarda ilk olarak postprandiyal hiperglisemi görülür (8,9). Her iki alttip adölesan veya genç erişkinlik döneminde semptom vermekte ve komplikasyon görülme oranı (mikrovasküler, makrovasküler) tip 1 ve tip 2 diyabet ile benzerdir (10). Tedavide sulfonilüreler ilk seçilmesi gereken ajanlardandır.

HNF1B (MODY5) sıklıkla ekstrapankreatik bulgular (renal kist, üriner traktus malformasyonu) ile karakterize olup hiperglisemi daha belirgindir (11). Bu hastaların önemli kısmında 45 yaşa kadar son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski yüksektir (12). Tüm MODY tipleri tablo 1 de özetlenmiştir.

Klinik prezentasyonlarında ılımlı hiperglisemi (özellikle GCK MODY) ile seyrettiği görülse de tanısal strateji; (13)

APG>72 mg /dL iken ölçülebilir c-peptit (>0.6 ng/mL),

Diyabetik ketoasidoz öyküsünün olmaması,

Tip 2 diyabet düşündürecek klinik bulguların olmaması (akatozis yokluğu, normal lipit paneli),

Ekstra-pankreatik bulgular (renal, hepatik, gastrointestinal),

Kuvvetli aile **öyküsü**; Art arda en az 3 kuşakta monogenik diyabet öyküsü olması,

HNF1A ve HNF4a yı tip 1 DM den ayırıcı diğer bir test yemek sonrası (2. saatte)

MODY Subtip	Patofizyoloji	Klinik Spektrum
1. HNF4A	Transkripsiyon faktör, insulin sekresyon azalması	Neonatal hiperinsülinemi, düşük trigliserid, artmış mikrovasküler komplikasyon riski
2. GCK	Fosforilasyon defektine bağlı azalmış glukoz sensitivitesi	Artmış açlık glukozu, OGTT sonrası artmış hipoglisemi (<55 mg/dL)
3. HNF1A	Transkripsiyon faktör, insulin sekresyon azalması, progressive beta hücre harabiyeti	Yüksek penetrans, glukozüri, artmış sülfonilüre duyarlılığı
4.PDX/IPF1	Pankreas gelişim anomalileri	Ortalama görülme yaşı 35, oral antidiyabetik veya zaman zaman insulin ihtiyacı
5.HNF1B	Transkripsiyon faktör, insulin sekresyon azalması	Ekstrapankreatik bulgular (renal kist, displazi, genital anomaliler, erkeklerde azospermi)
6. NEUROD1	Beta hücre transkripsiyonunda bozulma	Çok nadir, erişkin başlangıçlı diyabet
7.KLF11	Tümör suppressor gen, azalmış glukoz sensitivitesi	Çok nadir, erişkin başlangıçlı diyabet
8.CEL	Azalmış endokrin ekzokrin pankreas fonksiyonu	Çok nadir, kuvvetli penetrans
9. PAX4	Beta hücre apopitoz ve proliferasyonunda bozulma	Çok nadir, artmış ketoasidoz sıklığı
10. INS	Insulin geninde heterozigot mutasyon	20 yaş öncesi başlangıç, insulin veya sulfonilüre ihtiyacı
11. BLK	Insulin sekresyonunda bozulma	Çok nadir, artmış beden kitle indeksi
12. ABCC8	ATP duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	Çok nadir, HNF1A ve HNF4A tipleri ile benzer klinik
13.KCNJ11	ATP duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	Çok nadir, artmış sulfonilüre yanıtı
14.APPL1	Insulin sekresyon defekti	Çok nadir, artmış sulfonilüre yanıtı

Tablo 1: MODY tipleri ve klinik prezentasyonları

Üriner c peptit/creatinin **(UCPCR) ≥ 0.2** nmol / mol **(%97** sensitivite) hsCRP

GENETİK TARAMA

Günümüz şartlarında genetik tetkik özellikle yeni nesil sekanslama yaygınlaştıkça daha nadir görülen MODY tanıları daha sık olarak konmaktadır.

Tedavi; Gebelik dönemindeki hiperglisemi için insülin kullanılabilir.

HNF1A MODY için uygun seçenek Gliklazid

HNF4A MODY için Gliklazid ve Meglitinidler

HNF1B MODY için İnsülin ihtiyacı olabilir

Kaynaklar

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878–1884.
2. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
3. Tosur M, SolerAlfonso C, Chan KM, *et al*. Exome sequencing in children with clinically suspected maturityonset diabetes of the young. *Pediatr Diabetes* 2021; 22: 960–968.
4. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, *et al*. Prevalence of monogenic diabetes in the population based Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia* 2013; 56: 1512–1519.
5. Mohan V, Radha V, Nguyen TT, *et al*. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity onset diabetes of the young (MODY) patients in South India. *BMC Med Genet* 2018; 19: 22.
6. Nowak N, Hohendorff J, Solecka I, *et al*. Circulating ghrelin level is higher in HNF1AMODY and GCKMODY than in polygenic forms of diabetes mellitus. *Endocrine* 2015; 50: 643–649.
7. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, *et al*. GCK MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol* 2016; 53: 703–708.
8. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, *et al*. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48: 878–885.
9. Lambert AP, Ellard S, Allen LI, et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; **26**(2): 333-337.
10. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group . Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4055-4062.
11. Montoli A, Colussi G, Massa O, et al. Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):397-402.
12. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011;80(7):768-776.
13. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018; **20**(6): 583-590.

COVID-19 VE DİYABET KOMPLİKASYONLARI

COVİD-19: BİLDİKLERİMİZ DEĞİŞTİ Mİ?

Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve AraştırmaHastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

ÖZET

Diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olan COVID-19'lu hastalarda istenmeyen sonuçlarda artış bildirilmektedir. Host enflamasyonuna ek olarak COVID-19'da akut endotel hasarı istenmeyen sonuçlardan sorumlu olan mikrodolaşımdaki bozukluklara katkıda bulunur. Diyabetik olup COVID-19 geçiren hastaların komplikasyon riskinin ve sağlık sistemi üzerindeki yükün azaltılması amacı ile kan glukozu ve komorbiditelerin kontrolü bireyselleştirilmeli ve hastaların sağlık sistemine ulaşmaları kolaylaştırılmalıdır. Uzaktan hasta takip (UHT) sistemi COVID-19 yayılımının önlenmesinde etkin bir model olarak ortaya çıkmaktadır.

Diyabet COVID-19'lu hastalarda en sık rastlanan komorbiditelerden biridir, %7-30 arasında bir prevalans bildirilmektedir. SARS-CoV-2 ile infekte diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre daha yüksek hastaneye yatış, ciddi pnömoni ve mortalite oranı bildirilmektedir. Yoğun bakım yatışı ve invaziv ventilasyon gereken ağır hastalarda diyabet prevalansı ve mortalite daha hafif geçirenlere göre 2-3 kat fazladır. Kronik hiperglisemi immüniteyi kötü yönde etkilerken, aynı zamanda düşük derecede kronik inflamatuar duruma yol açmaktadır. Aynı zamanda COVID-19 geçiren diyabetik hastalarda inflamatuar biyobelirteçler (c-reaktif protein, interlökin 6), doku enzimleri (LDH) non-diyabetiklere göre daha yüksek, pıhtılaşma bozuklukları (D-dimer yükselmiştir) daha fazladır. Bu değişiklikler multi-organ hasarı, tromboembolik olaylar ve sitokin fırtınasına yol açmaktadır.

SARS-CoV-2 ayrıca direk pankreasta harabiyete yol açarak hipergliseminin kötüleşmesine veya önceden non-diyabetik olan vakalarda diyabet ortaya çıkışına yol açmaktadır. Ağır COVID-19 infeksiyonunda tabloya pulmoner ve sistemik mikrovasküler disfonksiyon hakimdir, özellikle akut endotel hasarı, hiperkoagülabilite, artmış kapiller geçirgenlik söz konusudur. Diyabetin kendisi de vasküler hasara yol açtığı için COVID-19 ile ilişkili kötü sonuçlar için artmış bir risk mevcuttur. Önceden diyabette mevcut olan endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler hastalık, COVID-19 ilişkili vasküler hasarın daha da artmasına yol açacaktır.

Hastalığın prognozunu belirleyen faktörler diyabetin tipi, süresi, glukoz kontrol düzeyi, obezite ve hipertansiyon gibi komorbiditeler, glukoz düşürücü tedaviler ve diyabetik komplikasyonların varlığıdır. Kronik diyabetik komplikasyonlar endoteliyal ve mikrovasküler disfonksiyonun bir belirtisidir. Hiperglisemi endotel disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu vasküler homeostazı bozar, diyabetik nefropati (persistan albuminüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı), retinopati, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle

bir end-organda mikrovasküler hasar olması sistemik mikrovasküler hasarın bir göstergesidir.

Diyabetik pulmoner vasküler sistem diyabetik mikrovasküler hasarın ortaya çıktığı bir bölgedir. Diyabetli bireylerde karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde önemli azalma ile birlikte bozulmuş AC fonksiyonu mevcuttur. Ayrıca diyabetli bireylerde astım, fibroziz, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi durumlar için artmış bir risk söz konusudur. Önceden mevcut olan pulmoner mikrovasküler disfonksiyon COVID-19'da oksijenlenmeyi devam ettirmede pulmoner vasküler şantların oluşması için daha az fizyolojik rezerv anlamına gelmektedir, bu durum da pulmoner kapiller sızıntı ve mikrotrombüs oluşumuna yol açar.

COVID-19'da miyokardiyal hasar, mikrovasküler etkilenme, hücresel hipoksi ve sitokin salgılanması ile ilişkili olarak diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar (akut kalp yetmezliği, yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon) daha ağır seyretmiştir. Yaşlı, erkek hasta ve kontrolsüz diyabeti olanlarda kompozit KV son nokta riski artmıştır. Hiperglisemi aynı zamanda COVID-19 semptomlarından önce ortaya çıkarak ketoasidoz ve hiperozmolar koma gibi akut metabolik komplikasyonlara da yol açabilir.

COVID-19 pandemisi diyabetik komplikasyonların normal takip ve tedavisini aksatmıştır. Sosyal mesafenin korunması, kişisel koruyucu ekipmanların uygun bir şekilde kullanılma gerekliliği, hasta endişesi nedeni ile pandemi esnasında göz randevuları aksamıştır. Özellikli görüntüleme cihazların kullanılması nedeni ile göz klinikleri dışında tele-oftalmoloji vizitleri sınırlı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Diyabetik proliferatif retinopati (PDR) ve maküler ödem tedavisinde kullanılan Anti-VEGF enjeksiyon ve lazer tedavileri yapılamamış ve tedaviler ertelenmek zorunda kalmıştır. Hastaların görme keskinliğinde azalma veya görme kayıpları bildirilmektedir. PDR'nin fundus fotoğraflama ve yapay zekâ kullanılarak teletıp yolu ile tanı ve takibi, portatif OCT cihazları ile maküler ödemi olan hastaların evden takibi pandemi sürecinde kolaylık sağlayacaktır.

Diyabetik Ayak Yarası (DAY) periferal nöropati, ayak mekaniğinde bozulma, perifer arter hastalığına bağlı kan akımında azalma ve sekonder enfeksiyon eklenmesi sonucu ortaya çıkar. Diyabette pro ve antiinflamatuar mediyatörler arasındaki dengesiz yanıt covıd-19'daki sitokin fırtınası ile oluşan ARDS mekanizmalarına benzer şekilde ortaya çıkarak yara iyileşmesini bozar. COVID-19'da mevcut olan prokoagülan durum DAY'da nöro-iskemiyi daha da kötüleştirebilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon ve diğer diyabetik komplikasyonların varlığı DAY için risk faktörleridir. COVID-19 pandemisi öncesi DAY antibiyotik+pansuman+basının kaldırılması ile tedavi edilirken, pandemi ile birlikte yüz- yüze muayene azalmış, hastane vizitlerinin ve yatışının azaltılmasına odaklanılmıştır. Rutin lab testleri, X-ray, MR, non-invaziv vaskuler laboratuar testler, bypass (PAH ve KAH), minör amputasyonlar gerçekleştirilememiştir. Dünyanın birçok yerinden diyabetik ayak ile olumsuz sonuçlar ve ampütasyon riskinde artma bildirilmektedir. Çözüm olarak (Duvarları Olmayan Yara Bakım Merkezi) olarak adlandırılan bazı merkezlerde hastane dışı uygun olan konumlarda hastaların multidisipliner diyabetik ayak klinikleri ile irtibata geçmeleri sağlanmış, bu kliniklerde sosyal mesafe ve el hijyenine dikkat edilmiş, evde bakım ve teletıp randevuları oluşturulmaya çalışılmış, evde özel ayakkabı ve basıyı kaldıran cihazların kullanımına devam edilmesi, 2-yönlü video iletişim metodlarının kullanımı (WhatsApp, Facetime, Zoom) ile yaraların görsel olarak değerlendirilmesi-takibi ve antibiyotik reçete edilmesi sağlanmıştır.

Diyabetik böbrek hastalığı takipleri de sağlık hizmetlerinin aksamasına bağlı azalmıştır. Diyabetik nefropatili hastalar-

da COVID-19 pnömoni ve entubasyon riski daha yüksek, ölüm oranı daha fazla bulunmuştur. Diyabette COVID-19 ilişkili nefropatide SARS-CoV-2 podosit hasarına yol açarak proteinüri ve proinflamatuar sitokinlerin (Transforming-growth factor-β (TGF-β), Interferon gamma, İinterleukin, Vascular endothelial growth factors (VEGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), Chemokine ligand 1 (CXCL1), salgılanmasına neden olur ve glomeruler skleroziz, hyalinoziz, mezangial matrix depolanması ve fibroziz sonucu hastalarda akut böbrek hasarı, sıvı-elektrolit dengesizliği, ödem, hipertansiyon, ilerleyici kronik böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkar.

COVID-19-ilişkili ölümlerde diyaliz, transplant ve kronik böbrek yetersizliği hastaları en yüksek risk grubundadır. Risk diyabetik hastalarda (aHR 1.31–1.95, glisemik kontrole bağlı), kronik kalp hastalığı (aHR 1.17) ve hipertansiyona (aHR 0.89) göre daha yüksektir. Non-invaziv ventilasyon gerektiren hipoksemi ile seyreden ciddi COVID-19 infeksiyonu gelişimi önceden klinik nöropatik bozukluk belirtisi olmayan diyabetli hastalarda nöropatik semptomlar ve yaygın sensöryel disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur.

Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengesizliği yansıtan otonom sinir sistemi disfonksiyonu COVID-19'lu diyabetik hastalarda proinflamatuar durumu etkileyebilir. Diyabetik nöropati immün yanıtın düzenlenmesindeki kayıptan sorumlu olabilir. Mikrovasküler komplikasyonların şiddeti ile orantılı olarak pulmoner kapiller bazal lamina ve alveoler epitelde kalınlaşma mevcuttur. Diyabetik otonom nöropati (DON) pulmoner bronkomotor tonusun düzenlenmesinde ve ventilasyonun kontrolünde fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar mevcut hastalarda yeni nöropati ortaya çıkabilir veya mevcut olan kötüleşebilir. Ayaklarda ve yüzde koku kaybı ile birlikte küçük ve büyük lif tutulumu ile ilgili nöropatik bulgular gözlenebilir. Portatif kantitatif sensory testing (QST) aracı ile ısı, vibrasyon, sıcak, soğuk algılama eşiğinde belirgin bozukluk saptanmıştır.

COVID-19'un uzun dönem KV sağlık ve mortalite üzerindeki etkileri ayrıca global bir endişe kaynağıdır. Nefes almada güçlük, göğüs ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, postural ortostatik taşikardi (POT), bulgularının sebat etmesi halinde (> 3 ay) uzun-dönem hasar yönünden dikkatli olmak gerekir. Kardiyometabolik risk faktörlerinin yönetimi COVID-19 sürecinde daha da önem kazanmıştır.

Sonuç olarak COVID-19 pandemisi gelecekteki epidemiler için daha yararlı bilgiler öğrenmek amacı ile, diyabetli hastalarda sistematik olarak veri toplamak için kullanılmalıdır. COVID-19 pandemi krizi ile diyabetli hastalarda yenilikçi yönetim stratejileri belirlenebilir. Mevcut COVID-19 pandemisi sonraki yıllarda tüm dünyada geç komplikasyon tsunamisi görülme olasılığını ortaya çıkartmaktadır.

Glukoz düzeylerinin sıkı kontrolü ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi diyabetli hastalarda COVID-19 için yatkınlığı azaltacak ve ağır seyretmesini engelleyecektir.

Kaynaklar

1. Lima-Martínez MM, Boadac CC, Madera-Silva MD et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis: 33; 2021 151---157.
2. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. J Infect 2020.
3. Basra R , Whyte M , Karalliedde J , Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? Microvascular Research 140; 2022; 104310.
4. Scheen A.J, Marre M, Thivolet C. Prog-

nostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes & Metabolism 46 2020. 265–271.

5. ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant 2021 Jan 1;36(1):87-94.
6. Srivastava SP, Srivastava R, Chand S, Goodwin JE. COVID-19 and diabetic kidney disease. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jul 30;14(8):751.
7. Odriozola, A., Ortega, L., Martinez, L., et al. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. Diabetes Res Clin Pract.2021, 172, 108631.
8. Khateeb, J., Fuchs, E., Khamaisi, M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship. Rev. Diabet. Stud. 2019,15, 1–15.
9. Abe T, Obiora EJ, Igwe J et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus. *Endocrinol Diab Metab.* 2021;4:e00218.
10. Ahmet I, The Impact of COVID19 on Diabetic Retinopathy Monitoring and Treatment. Current Diabetes Reports(2021, 21: 40.
11. Atri A, Kocherlakota CM, Dasgupta R. Managing diabetic foot in times of COVID-19: time to put the best 'foot' forward. . International Journal of Diabetes in Developing Countries 2020.
12. Boulton A. Diabetic foot disease during the COVID-19 pandemic. Medicina 2021, Jan 22;57(2):97.
13. Rogers LC, et al. Wound center without walls: the new model of providing care during the COVID-19 pandemic. Wounds 2020;24.
14. J. A. Leon-Abarca, R. S. Memon, et al. The impact of COVID-19 in diabetic kidney disease and chronic kidney disease: A population-based study Acta Biomed 2020; Vol. 91, N. 4: e2020161
15. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP et al. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. Annales d'Endocrinologie 2020;Vol 81: 101–109.
16. Pitocco D, Viti L, Santoliquido A et al. Acta Diabetologica 2021 58:669–670.
17. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. European Heart Journal 2022 00, 1–22.

YAŞAM TARZI MÜDAHALESİ VE BESLENME EĞİTİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Gözde EDE
Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankırı

Diyabet, glisemik kontrol başta olmak üzere çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi izlem gerektiren kronik bir hastalıktır. Akut komplikasyonları önlemek ve uzun vadeli komplikasyon riskini azaltmak için diyabet öz-yönetim eğitimi ve desteklenmesinin (DÖYED) sürekliliği oldukça önemlidir. Diyabet sonucunda oluşan komplikasyonları iyileştirmek için bir dizi müdahaleyi gerektiren yaşam tarzı müdahaleleri gerekmektedir. Olumlu sağlık davranışları geliştirmeyi ve psikolojik iyilik halini sürdürmeyi içeren yaşam tarzı müdahalelerinde diyabet tedavi hedeflerine ulaşmak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için en önemli hedefleri oluşturmaktadır. Bu hedeflere ulaşmak için diyabet öz-yönetim eğitimi ve desteği, tıbbi beslenme tedavisi, rutin fiziksel aktivite, gerektiğinde sigarayı bırakma danışmanlığı ve psikososyal bakımdır gerekmektedir. Yaşam tarzı müdehalesinin iki bileşeni olan beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi için öneriler, bireysel olarak belirlenmelidir (A kanıt düzeyi). Yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanmalıdır (A kanıt düzeyi). Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ise değerlendirme, beslenme tanısını belirleme, hedef saptama ve izlem olmak üzere dört aşamalı bir tedavidir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyabetli birçok birey için tedavi planının en zor bölümü yenilecek besin türüne karar vermektir. Diyabetli bireyler için "herkese uyan" bir beslenme düzeni yoktur ve öğün planlaması kişiye özel olmalıdır. TBT, genel diyabet yönetiminde ayrılmaz bir bileşenidir ve diyabetli her kişi, bireyselleştirilmiş bir beslenme planının oluşturulması ve sağlık ekibiyle birlikte eğitim, öz yönetim ve tedavi planlamasına aktif olarak dahil edilmelidir (A kanıt düzeyi). Sağlık ekibindeki bireyler, diyabet öz-yönetim eğitiminin sürekliliği ve desteklenmesine benzer olarak diyabete özgü tıbbi beslenme tedavisini tanı anında ve gerektiği şekilde yaşam boyu sağlama konusunda bilgili ve uzman diyetisyen tarafından sağlanan bireyselleştirilmiş TBT için diyabetli kişileri yönlendirmelidir. Uzman diyetisyen tarafından oluşturulan TBT ile, HbA1c düzeyinde tip 1 diyabetlilerde %1,0-1,9 ve tip 2 diyabetlilerde ise %0,3-2,0 azalma olduğu belirlenmiştir.

Yetişkin Diyabetliler İçin Tıbbi Beslenme Tedavisi Hedefleri

1. Genel sağlığı iyileştirmek için besin ögesi içeriği dengeli besinleri uygun porsiyonda ve besin çeşitliliğini sağlayacak düzeyde içeren sağlıklı beslenme modellerini teşvik etmek ve desteklemek. Bunun sonucunda:
   - Vücut ağırlığı hedeflerine ulaşmak ve sürdürmek
   - Bireyselleştirilmiş glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid hedeflerine ulaşmak
   - Diyabet komplikasyonlarını geciktirmek veya önlemek

2. Kişisel ve kültürel tercihlere, sağlık okuryazarlığına ve matematiksel becerilere, sağlıklı besinlere ulaşma durumuna, davranış değişikliği yapma isteğine/yeteneğine ve değişimin önündeki mevcut engellere dayalı olarak bireysel beslenme gereksinimlerini belirlemek
3. Yiyecek seçimlerini yalnızca bilimsel kanıtları belirterek sınırlandırırken, yiyecek seçimleri hakkında yargılayıcı olmayan mesajlar vererek yemek yeme zevkini sürdürmek
4. Diyabetli bir bireye, bireysel makro besinlere, mikro besinlere veya tek gıdalara odaklanmak yerine sağlıklı beslenme kalıpları geliştirmek için pratik araçlar sağlamak

Vücut Ağırlığının Kontrolü

Ağırlığın yönetilmesi ve azaltılması, tip 1 diyabetli, tip 2 diyabetli, hafif şişman veya obez prediyabetli bireyler için önemlidir. Bu bireylerde ağırlık kaybının, HbA1c düzeyinin, kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) ilişkili risk faktörlerinin azalmanın sağlanması için gerekli olan TBT ve DÖYED, enerji alımının azaltılmasını sağlayan bireyselleştirilmiş beslenme programı ve buna yardımcı olan fiziksel aktivitenin teşvik edilmesini içermelidir. Tip 2 diyabetli hafif şişman ve obez bireylerde, glisemik kontrolün sağlanması, kan lipidleri ve kan basıncının normal düzeylerde olmasını sağlamak için %5 ağırlık kaybı gerekmektedir. Ağırlık kaybının sürdürülebilir olmasının uzun dönemde faydaları bulunmaktadır. Özellikle de kaybedilen ağırlığı 5 yıl boyunca sürdürmek, HbA1c düzeyinde azalma ve kan lipidlerinin normal düzeyde olmasını sağlamaktadır.

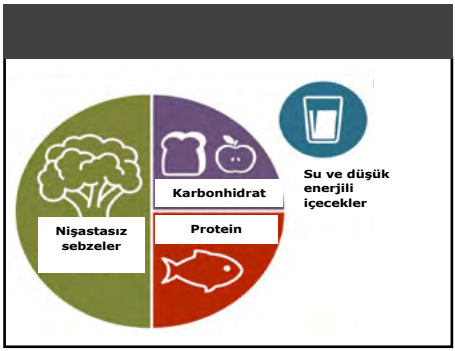
Ağırlık kaybı için planlanan TBT, uygun olmayan yeme davranışlarının (arınma vb.) veya telafi edici değişikliklerin (hipoglisemik atakların aşırı düzeyde tedavisi, açlığı azaltmak için ilaç dozunun azaltılması) göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, makro besin ögesi bileşiminde farklılık gösteren beslenme planlarının, diyabetli kişilerde ağırlık kaybı sağlamak için kısa vadede (1-2 yıl) etkili ve güvenilir olduğunu belirlenmiştir. Öğün ikameli yapılandırılmış düşük enerjili diyetler, Akdeniz tarzı beslenme düzeni ve düşük glisemik indeksli karbonhidrat içeren beslenme programları bu planların arasında yer almaktadır. Ancak hiçbir beslenme planı tek başına olumlu sonuçlar sağlamamakta, uzun dönemdeki sonuçlar ve hasta tarafından kabul edilebilirlik açısından optimal olan beslenme programlarının hazırlanması gerekmektedir. Besin ögelerinden zengin besinleri (sebzeler, meyveler, kurubaklagiller, süt ve ürünleri, yağsız protein kaynakları: bitkisel protein kaynakları ile yağsız et, balık ve kümes hayvanları ve yağlı tohumlar) içeren öğün düzenini sağlamak hem bireyselleştirilmiş TBT hazırlanmasında hem de istenen enerji açığına ulaşma konusunda da önem kazanmaktadır.

Beslenme Alışkanlıkları ve Öğün Planlaması

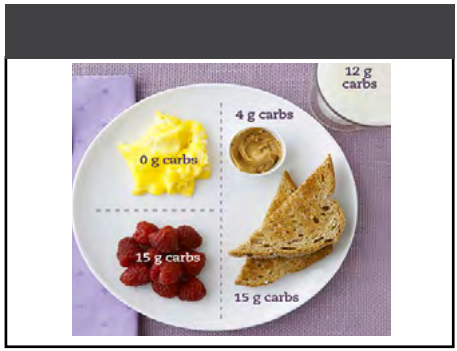
Diyabetli bireyler için enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan alınan yüzdesinde ideal bir oran bulunmamaktadır. Bu nedenle, makro besin ögelerinin dağılımı, bireyin yeme alışkanlıklarının, tercihlerinin (gelenek, kültür, din, sağlık inançları ve hedefleri, sosyoekonomik durum) ve metabolik hedeflerinin bireysel olarak değerlendirmesine göre planlanmalıdır. Ayrıca, nadiren de olsa bireylerin besinleri tek başına yediği göz önüne alındığında belirli besin ögelerine, besinlere ve besin gruplarına odaklanmak yerine sağlıklı beslenme düzeninin bir bütün olarak önemli olduğu vurgulanmalıdır.

Diyabetli kişilerin bireyselleştirilmiş beslenme gereksinimlerini karşılayan ve genel sağlığı iyileştiren sağlıklı besin seçimleri-

nin yapılması için kanıta dayalı beslenme kılavuzlarına göre TBT hazırlanmalıdır. Diyabetin yönetiminde farklı beslenme modelleri bulunmakta ancak ortak olarak yer alan bazı beslenme alışkanlıkları bireye kazandırılmalıdır: nişastalı olmayan sebzelerin alımının vurgulanması, ilave şekerleri ve rafine tahılları en aza indirilmesi ve mümkün olduğunca yüksek oranda işlenmiş besinler yerine işlenmemiş besinlerin seçilmesi. Beslenme modellerinin HbA1c düzeyine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, iki farklı öğün planlama modelinin özellikle HbA1c düzeyi %7-10 olan bireylerde, bu düzeyin azaltılmasında etkili olduğunu saptanmıştır. Bunlardan diyabet tabağı yöntemi, temel öğün planlaması için yaygın olarak kullanılan görsel modeldir. Bu modelde yer alan grafikte, besinlerin porsiyonlarına göre oranları yer almaktadır. Buna göre, porsiyon kontrolünün sağlanması için ideal ölçü olarak 22 cm boyutundaki tabak dörde bölünür ve tabağın yarısını nişastalı olmayan sebzeler, 1/4'ünü sağlıklı protein kaynakları (yağsız/az yağlı) ve 1/4'ünü ise sağlıklı karbonhidratlar oluşturmalıdır. Buna ek olarak, gün içerisinde su ve düşük enerji içeren içecekler ile sıvı gereksinimi karşılanmalıdır (Şekil 1). Karbonhidrat sayımı yöntemi ise, ana ve ara öğünlerde tüketilmesi gereken karbonhidrat miktarının planlanması ve izlemini içermektedir (Şekil 2). Bu yönteme göre öğünlerin planlanmasında, bireylerin matematik ve gıda okuryazarlığı (sağlığı etkileyen besinlerle ilişkili bilgi ve becerilerdeki yeterlilik) düzeylerine göre farklılıklar bulunmaktadır.



Şekil 1. Diyabet tabağı modeli (ADA)



Şekil 1. Karbonhidrat sayımı yöntemi

Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi zor bir süreç olup uzun dönemde sürekliliğinin sağlanması için bireysel tercihlere ve alışılan alım miktarına göre daha uygun makro besin ögesi dağılımını içeren beslenme planını bireyselleştirmek gerekmektedir.

Karbonhidrat Alımı

Karbonhidrat alımının izlemi ve kan glukozu takibi, tokluk glukozunun homeostazının sağlanmasında önemli olmasına rağmen yapılan çalışmalarda, diyabetli bireyler için ideal karbonhidrat alım miktarı bulunmamaktadır. Genellikle karbonhidrat alımını azaltmak, glisemik kontrolü sağlamakta ve bireysel gereksinimlerin ve besin tercihlerinin karşılanmasında için farklı beslenme örüntülerinde uygulanabilmektedir (B kanıt düzeyi). Randomize kontrollü araştırmaları içeren meta-analiz çalışmalarına göre, özellikle düşük karbonhidratlı (Enerjinin <%26'sı karbonhidrat içeren) ve karbonhidrat kısıtlı beslenme örüntüsünün kısa vadede (<6 ay) HbA1c'yi azaltmada

etkili olduğu ancak bir yıldan daha fazla sürede uygulanmasının daha az etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, gebe veya emziren kadınlar, çocuklar, böbrek hastalığı olanlar, yeme bozukluğu olan veya bu riski taşıyan kişiler için çok düşük karbonhidratlı beslenme planları önerilmemektedir. Öğünde bulunan karbonhidrat miktarından bağımsız olarak posa içeriği fazla olan ve minimum düzeyde işlenmiş olan besin ögelerinden zengin ve kaliteli karbonhidrat kaynaklarının alınması sağlanmalıdır. Diyabetli çocukların ve yetişkinlerin, ilave şeker, yağ ve sodyum içeren rafine karbonhidratların alımını en az düzeye indirilmesi ve bunun yerine nişasta içermeyen sebzelerden, kurubaklagillerden, meyvelerden, süt ürünlerinden (süt ve yoğurt) ve tam tahıllardan karbonhidrat alınması sağlanmalıdır. Diyabet hastalığı riski taşıyanların ve diyabetli bireylerin, tahıl alımının en az yarısının tam tahıllardan sağlamak koşuluyla en az 14 g/1.000 kkal posa alması önerilmektedir (B kanıt düzeyi).

Protein Alımı

Günlük protein alımı düzeyinin (1–1.5 g/kg vücut ağırlığı/gün veya enerjinin %15–20'si) belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin sağlığa olumlu etkisini belirten kanıt bulunmamakta ve glisemik kontrolün sağlanmasında ya da KVH riskinin azaltılması için ideal protein miktarının belirlenmesine ilişkin araştırma sonuçları tutarsızdır. Bu nedenle, protein alım hedefleri mevcut beslenme alışkanlıklarına göre bireysel olarak yapılmalıdır. Bazı araştırmalarda, tokluğun sağlanmasında biraz daha yüksek protein seviyeleri (enerjinin %20-30'u) içeren öğün planları ile Tip 2 diyabetin kontrol altına alındığı belirlenmiştir.

Diyabetin yönetimine ilişkin önceki kılavuzlarda, diyabetik böbrek hastalığı (DKD) (albüminüri ve/veya düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı) olan bireyler için düşük proteinli beslenme örüntüsü önerilirken, güncel kanıtlar DKD'li kişilerin protein alımının sağlıklı bireylerdeki protein gereksiniminden (0.8 g/kg vücut ağırlığı) daha az olmaması gerektiğini önermektedir. Düşük düzeyde protein alımı, glisemik kontrolün sağlanması, glomerüler filtrasyon hızının düşme hızını ve KVH riskini azaltmasını etkilememekte hatta malnütrisyon riskini arttırabilmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde, protein alımı diyet karbonhidratlarına karşı insülin yanıtını artırabilmektedir (B kanıt düzeyi). Bu nedenle, endojen insülindeki potansiyel eşzamanlı artışın neden olduğu hipoglisemiyi tedavi etmek veya önlemek için protein içeriği yüksek karbonhidrat kaynaklarının (süt ve yağlı tohumlar vb.) kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Yağ Alımı

Diyabetli bireyler için ideal diyet yağı miktarının belirlenmesine ilişkin araştırma sonuçları tutarsızdır. Güncel araştırmalarda, diyabetli veya diyabet riski altındaki kişiler için enerjinin yağdan gelen ideal oranı olmadığı ve makro besin ögelerinin dağılımının hastanın yeme alışkanlıklarına, tercihlerine ve metabolik hedeflerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Metabolik hedefler ve KVH riski değerlendirildiğinde, alınan yağların türü toplam yağ miktarından daha önemlidir ve enerjinin doymuş yağlardan alınan oranının sınırlandırılması önerilmektedir. Diyabetli kişilere önerilen doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ alımları sağlıklı bireylere önerilen miktarla aynıdır. Trans yağların sınırlandırılması gerekmektedir. Buna ek olarak, besinlerle alınan doymuş yağların kademeleri olarak doymamış yağlarla değiştirilmesi gerekmektedir (B kanıt düzeyi).

Sodyum Alımı

Diyabetli bireylerin, genel popülasyona önerildiği gibi günlük sodyum alımını <2300 mg ile sınırlamaları gerekmektedir

(B kanıt düzeyi). Hipertansiyonu olanlar da dahil olmak üzere günlük 1500 mg altında kısıtlama genellikle önerilmemektedir.

Alkol Kullanımı

Orta düzeyde alkol alımı, diyabetli kişilerde uzun süreli kan glukozu düzenlenmesi üzerinde önemli düzeyde zararlı etkilere sahip değildir. Alkol alımı ile ilişkili riskler arasında hipoglisemi ve/veya gecikmiş hipoglisemi (özellikle insülin veya insülin salgılatıcı tedaviler kullananlar için), ağırlık kazanımı ve hiperglisemi (aşırı miktarda tüketenler için) yer almaktadır. Diyabetli kişiler bu riskler konusunda bilgilendirilmeli ve bu riskleri en aza indirmek için alkol alımından sonra kan glukozunu sık sık izlemeleri gerekmektedir (B kanıt düzeyi). Alkol alan diyabetli bireylere de sağlıklı bireylerde kullanılan kanıta dayalı kılavuzlara göre, kadınlar için günde bir birim, erkekler için günde iki birimden fazla içki alımı önerilmemektedir (C kanıt düzeyi). Bir birim içki yaklaşık olarak 350 mL biraya, 1 kadeh (150 mL) şaraba veya 45 mL saf alkol içeren içeceklere eşittir.

Mikro Besin Ögeleri ve Besin Destekleri

Besin ögesi yetersizlikleri olmayan diyabetli kişiler için besin desteği verilmesinin olumlu sonuçlar sağladığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Diyabetin Önlenmesi Programı Sonuçları Araştırma sonuçlarına göre, metformin kullanımının B12 vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, özellikle anemi veya periferik nöropatisi olan diyabetli hastalarda, B12 vitamini düzeylerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Diyabetli kişilerde glisemik kontrolün sağlanması için tarçın, kurkumin, D vitamini, aloe vera veya krom gibi bitkisel besin desteklerinin kullanımını öneren bilimsel çalışmalar yetersizdir. Gebe veya emziren kadınlar, yaşlılar, vejetaryenler ve çok düşük enerjili veya düşük karbonhidratlı diyetler uygulayan besin ögesi yetersizlikleri bakımından risk altın olan bireyler için bir multivitamin desteği gerekli olabilmektedir.

Tatlandırıcılar

Şekerle tatlandırılmış ürünleri sıklıkla tüketme alışkanlığı olan diyabetli bazı bireyler için, besin değeri olmayan tatlandırıcılar (çok az kalori içeren veya hiç içermeyen), belirli miktarlarda tüketilmesi önerilebilmektedir. Bu tatlandırıcılar, glisemik kontrol üzerinde önemli bir etki göstermemekte ancak bireyler diğer besinlerden fazla miktarda enerji almadıkları sürece toplam enerji alımı ve karbonhidrat alımını azaltılmasını sağlayabilmektedir. Besin değeri olmayan tatlandırıcıların beslenme programına eklenmesi, enerji kısıtlaması olmaksızın ağırlık kaybı veya ağırlık kazanımının azaltılmasında kesin etki göstermemekte hatta bazı çalışmalarda ağırlık kazanımına neden olduğuna dair sonuçlar da belirtilmiştir. Düşük enerjili veya besleyici olmayan tatlandırılmış içecekler, kısa dönemde ikame olarak kullanılabilir ancak diyabetli bireyler, yeterli miktarda su alımını sağlayarak hem şekerli hem de besleyici olmayan şekerli içecekleri azaltmaya teşvik edilmesi gerekmektedir (B kanıt düzeyi).

Fiziksel Aktivite

Hem fiziksel aktivite hem de egzersiz diyabetin kontrol edilmesinde önemlidir. Egzersizin kan glukozu kontrolünü iyileştirdiği, kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı, ağırlık kaybına katkıda bulunduğu ve sağlığı iyileştirdiği belirlenmiştir. Orta ila yüksek şiddette aerobik aktivite, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette önemli düzeyde daha düşük KVH ve genel ölüm riski ile ilişkilidir. Buna ek olarak, en az 8 haftalık düzenli egzersiz müdahalelerinin, BKİ'de önemli bir değişiklik olmasa bile, tip 2 diyabetli kişilerde HbA1c'yi ortalama %0,66 oranında düşürdüğü saptanmıştır. Glisemi

ve genel sağlık yönetiminin bir parçası olarak diyabet riski olan veya diyabetli tüm bireylere fiziksel aktivite ve egzersiz önerilmelidir. Spesifik öneriler ve önlemler diyabetin tipine, yaşa, yapılan aktiviteye ve diyabetle ilgili sağlık komplikasyonlarının varlığına göre değişiklik göstereceğinden her bireyin özel gereksinimlerini karşılayacak şekilde planlanmalıdır. Diyabetli kişilerin düzenli olarak aerobik ve direnç egzersizi yapması önerilmektedir. Aerobik aktivite süreleri, ideal olarak tip 2 diyabetli yetişkinler için haftanın beş günü 30 dakika/gün veya daha fazla hedefle bireye özgü olarak planlanmalıdır.

İzlem ve Değerlendirme

Diyabet tanısı alan bireyler diyetisyene yönlendirildikten sonra beslenme tanısı, planlanan tıbbı beslenme tedavisine uyumu ve hedeflere ilişkin göstergeler değerlendirilmelidir. Bu aşamada hastaların antropometrik ölçümleri alınmalı, biyokimyasal bulguları değerlendirilerek beslenme planına uyumu değerlendirilmeli, belirli anket ve ölçeklerle davranış değişikliğinin etkisi belirlenmelidir. Bireylerin besin tüketim kayıtları ile açlık ve tokluk kan glukozu kayıtları arasındaki ilişki anlatılmalıdır. Buna göre, bireyin öğün zamanı ve örüntüsü yeniden planlanabilir, gerekli önerilere ilişkin beslenme eğitiminin verilmelidir.

İlk görüşmede, bundan sonraki görüşmeye ilişkin hedefler ve değerlendirilecek sonuçlar belirlenmelidir. Sonraki görüşmelerde ise belirlenen hedeflerin ve beklenen sonuçların gerçekleşme düzeyinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Beslenme müdahalesini etkileyen olumlu ya da olumsuz sonuçlar belirlenmeli ve hedefe ulaşımı engelleyen nedenlere ilişkin çözüm önerileri geliştirilmelidir.

Beslenme Müdahalesinin Etkinliği

Tıbbi beslenme tedavisinin etkinliği beslenme müdahalesine başladıktan sonraki 6. hafta ila 3. ay içinde değerlendirilmelidir. Diyete uyumu iyi olan bireyin üçüncü ayın sonunda glisemik kontrolünde olumlu yönde değişim belirlenmediyse tıbbı tedavinin yeniden değerlendirilmesi için hasta doktora yönlendirilmelidir.

Diyabet tanısı alan bireylere diyetisyen tarafından uygulanan tıbbi beslenme tedavisine ilişkin müdahalelerin anlatıldığı her bir görüşme, 45-90 dakika süren yaklaşık 3-4 görüşmeyi kapsamalıdır. Bu sürecin ise 3-6 ay aralığında izlemlerle devam ettirilmesi gerekmektedir. İlk görüşmenin tanı aldıktan sonra 2 hafta içinde olması ve belirlenen hedeflere ulaşana kadar haftada 1-3 kez aralıklarla devam etmesi gerekmektedir. Bir yıllık süre içerisinde ise yılda 3-4 kez görüşmelerin yapılması hedeflere ulaşımın sağlanması ve sürekliliği için önemlidir.

Sonuç ve Öneriler

Beslenme, diyabet tedavisinin en önemli yaşam tarzı müdahalelerinden birini oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi, uzman diyetisyen tarafından diyabetli kişiler için tıbbi, yaşam tarzı ve kişisel faktörlere dayalı olarak öğün planlama yaklaşımı uyarlaması sürecidir ve diyabet yönetiminin ve diyabetin ayrılmaz bir bileşenidir. TBT'nin içeriğinde ağırlık yönetimi, fiziksel aktivite, enerji alımı, ana ve ara öğünlerde günlük karbonhidrat alımının düzenlenmesi, besin ögesi içeriği, öğünlerin ve atıştırmalıkların zamanlaması yer almaktadır. Diyabetli bireylere, kanıta dayalı beslenme kılavuzlarında yer alan bilgiler doğrultusunda diyabet öz-yönetim ve TBT eğitimi verilmeli ve diyabet öz bakımı için bilgi, karar verme ve becerisini kolaylaştırmak için gereken destek sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medi-

cal Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S60–S82.

2. Diabetes UK 2018 Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March 2018. Erişim: https://diabetes-resourcesproduction.s3.euwest1.amazonaws.com/resourcess3/201803/1373_Nutrition%20guidelines_0.pdf. Erişim tarihi: 10.03.2022.
3. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes, 2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S83–S96.
4. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S1–S2.
5. American Diabetes Association, What is the Diabetes Plate Method? Erişim: https://www.diabetesfoodhub.org/articles/what-is-the-diabetes-plate-method.html, Erişim tarihi: 27.03.2022.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Meal Planning. Erişim: https://www.cdc.gov/diabetes/managing/eat-well/meal-plan-method.html.Erişim tarihi: 27.03.2022.
7. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731–754.
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669–2701.
9. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. J Acad Nutr Diet 2018;118:343–353.
10. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. J Acad Nutr Diet 2017;117:1659–1679.
11. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, et al. Cardiometabolic risk factor changes observed in diabetes prevention programs in us settings: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2016;13:e1002095.
12. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force combined diet and physical activity promotion programs to prevent diabetes. Ann Intern Med 2015;163:437–451.
13. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447–1463.
14. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5:e000259.
15. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391: 541–551.
16. Mottalib A, Salsberg V, Mohd-Yusof B-N, et al. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Nutr J 2018;17:42.
17. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the

DIETFITS randomized clinical trial. JAMA 2018;319:667–679.

18. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. Am J Clin Nutr 2012;95: 614–625 100.
19. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. JAMA 2014;312:923–933.
20. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38: 1777–1803 102.
21. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Epidemiol 2018;33:157–170.
22. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151: 306–314 107.
23. de Carvalho GB, Dias-Vasconcelos NL, Santos RKF, Brand~ao-Lima PN, da Silva DG, Pires LV. Effect of different dietary patterns on glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr 2020;60:1999–2010.
24. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: a systematic review of randomised clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019;29:531–543.
25. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139: 239–252
26. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. Am J Clin Nutr 2018;108:300–331.
27. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5:e000354.
28. Rinaldi S, Campbell EE, Fournier J, O'Connor C, Madill J. A comprehensive review of the literature supporting recommendations from the Canadian Diabetes Association for the use of a plant-based diet for management of type 2 diabetes. Can J Diabetes 2016;40:471–477.
29. Pawlak R. Vegetarian diets in the prevention and management of diabetes and its complications. Diabetes Spectr 2017;30:82–88.
30. 114. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol 2019;13:689–711.e1.
31. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The Diabetes Nutrition Education Study randomized controlled trial: a comparative

effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. Patient Educ Couns 2016;99:1368–1376.

32. Truman E, Lane D, Elliott C. Defining food literacy: a scoping review. Appetite 2017;116: 365–371.
33. Food Literacy Center. What is food literacy? Erişim: https:// www.foodliteracycenter.org/ about, Erişim tarihi: 15.03.2022.
34. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Clin Nutr 2009;89:518–524.
35. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ 2021;372:m474.
36. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Erişim: https://www.fda .gov/Drugs/ DrugSafety/ucm475463.htm. Erişim tarihi: 21.03.2022.
37. Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, et al.; Milieu Interieur Consortium. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Sante cohort. Am J Clin Nutr 2020;112:195–207.
38. Hu Y, Ding M, Sampson L, et al. Intake of whole grain foods and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. BMJ 2020;370:m2206.
39. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2015–2020. 8th Edition, 2015. Erişim: https:// www.health.gov/dietaryguidelines/ 2015/ guidelines. Erişim tarihi: 22.03.2022
40. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. Am J Clin Nutr 2016;104:81–87.
41. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LMB. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. Diabetes Technol Ther 2014;16:512–518.
42. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. Diabetes Care 2014;37: 2864–2883.
43. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet 2014;383:1999–2007.
44. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2008;87:1571S–1575S
45. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2003;78(Suppl.):617S–625S.
46. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause specific mortality. JAMA Intern Med 2016;176: 1134–1145.
47. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al.; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1–e23.
48. Lennon SL, DellaValle DM, Rodder SG, et al. 2015 Evidence Analysis Library evidence-based nutrition practice guideline for the management of hypertension in adults. J Acad Nutr Diet 2017;117:1445–1458.e17.
49. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. Am J Prev Med 2012;42:174–179.
50. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and

obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133: 187–225.

51. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140:e596–e646.
52. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2018;138: e126–e140.
53. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. Regul Toxicol Pharmacol 2017;88:22–33.
54. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020;5:CD012885.
55. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2014;100:765–777.
56. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Perez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2020;21:e13020.
57. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1754–1761.
58. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med 2013;11:452–459.
59. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2014;43: 205–232.
60. Reynolds A, Mann J, Cummings J,Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet 2019;393:434–445.
61. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2020–2025. 9th Edition, December 2020. Erişim: https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/202012/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf. Erişim tarihi: 23.03.2022
62. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012;35:434–445.
63. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018;378:e34.
64. UptoDate February 2022. Nutritional considerations in type 2 diabetes mellitus. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/nutritional-considerations-in-type-2-diabetes-mellitus. Erişim tarihi: 27.03.2022.
65. Özer, E. 2019. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisinin Uygulanması ve Diyetisyenin Sorumlulukları. Beslenme ve Diyet Dergisi. 47, (Ara. 2019), 5–14. DOI:https://doi.org/10.33076/2019.BDD.1310.

GÜNCEL KULLANIMDA OLAN İNSÜLİNLER

Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Adana

Diabetes mellitus, insülin eksikliği veya rölatif yetersizliği nedeni ile hiperglisieminin geliştiği kronik sistemik bir hastalıktır dolayısıyla insülinler diyabet tedavisinin önemli bir parçasıdır. Ölümden hayata geçiş olarak nitelendirilen insülinin keşfi sonrası teknolojik gelişmelerle birlikte farklı gruplarda farklı etki süreli insülinler keşfedilmeye devam etmektedir. Temel amaç insan fizyolojisini daha iyi taklit eden gelişmiş farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip insülin formülasyonlarına ulaşmaktır. Modern insülin analogları ve formulasyonlarının temeli olan insan insülinin aminoasit (aa) yapısı, 51 aa'lik 2 zinciri olan (A zinciri 21 aa, B zinciri 30 aa lik, iki zincir arasında kovalent bağlı) küçük bir proteindir.

İnsülin fizyolojik olarak pankreasdan bifazik olarak salınmaktadır; bazal insülin salınımı ve postprandiyal salınım (plazma glukoz düzeyine göre feedback mekanizmlar ile kontrol edilen endojen insülin salınımı). Eksojen insülinlerin ise subkutan (sc) enjeksiyon sonrası dolaşıma geçişi moleküler yapısı ve formulasyonuna göre değişmektedir. İnsülinler etki başlama süresi, pik etki süresi ve etki süresine göre sınıflandırılırlar. Sadece insulin monomerleri ve bir miktar dimerler kapiller alana geçebilir. Bu geçiş süresini sc alanda insülin hekzamerlerini birarada tutan bağların gücü belirler. Hekzamer bağları güçlü ise insulin etki süresi uzarken, hekzamer bağları zayıf ise etki süresi kısalır.

İlk grup orta ve uzun etkili insülinler olarak ayrılan bazal insülin grubudur. Hepatik glukoz çıkışını baskılayarak açlık durumunda kan şekerinin normal seviyelerde tutulmasını sağlar, lipolizi baskılar, öğün arası ve gece normoglisemiyi sağlarlar.

Bazal insülinden beklenen; glisemik kontrolü sağlaması, pik yapmaması, 24 saatlik etki süresine sahip olması, enjeksiyon sonrası yavaş ve uzun süreli bir emilim profiline sahip olması, hipoglisemi sıklığının düşük olmasıdır. Bazal insülinler; orta etki süreli insülinler: NPH (Neutral protamine hagedorn ya da isophane), uzun etki süreli analog insülinler: Detemir ve glarjin U-100, ultra uzun etki süreli analog insülinler: Glarjin U-300, Degludec insülin olarak sınıflandırılır.

Bazal İnsülinler

Orta etki süreli insülinler/NPH (Neutral protamine hagedorn); Fosfat tamponu içerisinde, protamin ve çinko ile kompleks halde bulununan bulanık renkli bir insülin formudur. Protamin, insülin hekzamerlerini kristalize eder ve presipitasyonuna neden olur. Etkisi 1-3 saatte başlar, 4-8 saatte pik konsantrasyona ulaşır, 7-14 saat sürer. Kısa etki süresi nedeni ile gün içerisinde bölünmüş dozların kullanılması, daha sabit bazal insülin düzeyi sağlayıp, hipoglisemi riskini azaltabilir.

Uzun etki süreli analog insülinler

İnsülin detemir; İnsülin B zinciri 30. pozisyondaki threonin yerine B zinciri 29. pozisyondaki lizin aminoasitine 14 kar-

bonlu yağ asitinin (hekzamerleri stabilize eder) kovalen bağlanmasıyla oluşur. Yani detemir insülin hekzamer bağları güçlü bir insülindir. Etkisi 60-90 dakikada başlar, 6-8 saatte pik konsantrasyona ulaşır, 18-20 saat sürer, U-100 formundadır. NPH insüline göre daha az hipoglisemi yapar, günde 2 kez vermek gerekebilir.

İnsülin glarjin; İnsülin B zincirinin C terminaline 2 adet arjinin eklenmesi ve A zincirinin 21. pozisyonundaki asparajinin glisin ile değiştirilmesi (düşük pH'da kimyasal stabiliyeti artırır, pH 4) sonucu oluşur. Nötral pH'ya sahip sc dokuya enjekte edildiğinde, insülin agregasyonu gelişir ve böylece uzamış ve öngörülebilir bir salınım gerçeklesir. Etkisi 60-90 dakikada başlar, minimal pik etkisi vardır, 20-24 saat sürer.

Ultra uzun etki süreli analog insülinler

Glarjin U-300; Daha yüksek konsantrasyonlar benzer volümde verilip daha yavaş dağılımın sağlanması hedeflenmektedir. Etkisi 6 saatte başlar, 12-16 saatte ortaya çıkan mininmal bir pik sonrası 36 saate kadar uzayabilir.

Degludec insülin; İnsülin B zincirinde 30.pozisyondaki threonin a.a nin çıkarılması ve glutamik asit ve 16 karbonlu yağ asidinden oluşan bir yan zincir eklenmesiyle oluşur (albumine bağlanma artar). U-100 VE U-200, 3 mL'lik formları mevcuttur. Etki 30-90 dakikada başlar, pik plazma seviyesine 9 saatte ulaşır, 42 saat sürer.

İnsülin Icodec; Yarı ömrü 1 hafta olan çalışmaları devam eden ultra uzun etkili bir bazal insülindir. İnsülin Icodec (haftalık) ile U 100 günlük insülin glarjinin karşılaştırıldığı 26 haftalık randomize çift kör faz 2 çalışmada benzer HbA1c düşüşü sağlanmıştır.

Bolus İnsülinler

Öğünlerle oluşan glukoz piklerine karşılık gelen insülin salınım paternini taklit ederler. Subkutan, intramuskuler ve intravenöz olarak verilebilirler. Hekzamer bağları zayıf olduğu için hekzamerler intertisyel alanda hızlıca çözünürler.

Regüler kısa etkili insülinler; Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-4 saatte pik konsantrasyona ulaşır, 4-8 saat sürer. Yemeklerden 30 dakika önce uygulanmalıdır.

Analog hızlı etkili insülinler: İnsülin molekülünün a.a zincir yapısının değiştirilmesi ile etki süresi hızlandırılır. Enjeksiyon alanında zaman bağımlı hekzamer çözünürlüğünü ve absorbsiyon hızını artırır. Etkisi, 0-25 dakikada başlar, 0.5-2.5 saatte pik konsantrasyona ulaşır, 3-6 saat surer. Hızlı etki nedeni ile yemekten hemen önce veya yemekle birlikte yapılabilir. Postprandiyal hiperglisemiyi daha iyi kontrol eder ve geç dönem hipoglisemi riski düşüktür

İnsülin aspart; İnsülinin B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi ile elde edilir. Hekzamer bağları zayıf olması nedeni ile subkutan dokudan daha hızlı emilir.

İnsülin lispro; İnsülinin B zincirindeki 28. ve 29. pozisyonunda prolin ve lizinin yer değiştirmesi ile elde edilir.

İnsülin glulisin; İnsülinin amino asit zincirinde B3 pozisyonundaki asparjin yerine lizin, B29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin getirilmesi ile oluşturulur.

Analog çok hızlı etkili insülinler

Faster aspart ; İnsülin asparta L-arginin ve nikotinamid eklenmesi ile elde edilir. L-arginin, stabilize ederken nikotinamid, enjeksiyon alanında absorbsiyonu artırır. Etkisi 3-15 dakika içinde başlar, 45-75 dakikada pik konsantrasyona ulaşır, 2-4 saat sürer.

Regüler insülin ve NPH, endojen postprandiyal ve bazal insülin sekresyonunu taklit etmekte yetersiz kalabilir bu noktada hızlı etkili ve uzun etkili insülin analogları daha fizyolojik bir insülin profili sağlamaktadırlar.

Konsantre insülinler

Obezite ve tip 2 diyabetin epidemik olarak artışı ile birlikte yüksek doz insülin ihtiyacı olan insan sayısı da artmıştır. Her ne kadar bu amaçla üretilmeseler de konsantre insülinler, daha fazla insülini daha düşük volümde verebilme, daha az enjeksiyon ve enjeksiyon yerinde ağrı gibi avantajlara sahiplerdir. İnsulin konsantrasyonu genellikle 100 unit/mL iken artık daha konsantre formulasyonlar üretilmektedir; U-300 İnsülin Glarjin, U-500 Regüler İnsulin, U-200 Degludec İnsülin, U-200 Lispro İnsülin.

Hazır karışım insülinler ; Hazır karışım insülinler günde tek, iki veya üç kez yemek öncesi kullanılan, 25/75, 30/70, 50/50, 70/30 gibi oranlarda hazırlanmış, bazal bolus tedaviye gore daha az enjeksiyon avantajı bulunan insulin grubudur.

-Hazır karışım insan (Regüler+NPH)/Bifazik insan insülin 30

-Hazır karışım analoglar; Lispro 25, lispro 50, bifazik insulin aspart 30, bifazik insulin aspart 70, bifazik insulin aspart 50

Ko-formulasyon insulinler; Insülin aspart+degludec insülin (IdegAsp). %30 insülin aspart + %70 insülin degludec içerir. Etkisi 10-15 dakikada başlar, pik süresi değişken olup etki süresi 40 saatdir. Ideg multihekzamer ve Iasp monomerleri birbirinden bağımsız olarak ayrışarak etki gösterirler.

Kombine enjektabl tedaviler (IDegLira; İnsülin Degludec + liraglutid, IGlarLixi; İnsülin glarjin + liksisenatid); Ciddi hiperglisemisi olan hastalarda glukotoksisite düzeldiğinde zaman içerisinde ihtiyaç azalmasına rağmen uzunca süreler çoklu doz insülin tedavisi devam edilmektedir. Eğer bazal insülin düzeyi, kabul edilebilir plazma açlık glukoz düzeylerine kadar titre edilebildi ve HbA1c düzeyi hedefin üzerinde kaldı ise bu noktada bazal insülin + GLP-1 RA kombinasyonu düşünülebilinir. Aynı zamanda > 0.5 unit/kg/gün bazal insülin ihtiyacı olan hastalarda da bazal insülin + GLP-1 RA kombinasyonu, çoklu doz insulin tedavisine alternatif olabilir. Bazal insulin ve GLP-1 RA kombinasyonunun, güçlü glukoz düşürücü etkisinin yanısıra bazal-bolus insulin tedavi rejimine kıyasla daha az kilo alımı ve hipoglisemiye neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Nadir insülinler

Oral insülinler; Gastrointestinal sistem asiditesi veya gıda etkisi nedeni ile biyoyararlanımının azalması ve glisemik kontrole anlamlı katkı sağlayamaması dezavantajlarıdır. Ancak yeni teknolojik yöntemlerle insülinin GIS yıkımının azalması ve absorbsiyonunun artırılması hedeflenmektedir.

İnhaler insülinler; Geniş kapiller pulmoner ağ nedeni ile inhaler insülin verilnmesi avantajlı gibi görünse de birçok kısıtlılığı gözlenmiştir. Teknosfer insülin, rekombinan insan insülinin kuru toz halidir. STAT çalışmasında, yoğun insulin tedavisi alan tip 1 diyabetik hastalarda teknosfer insülin kullanan grupta insülin aspart kullananlara gore, hedef kan şekeri aralığında (70-180 mg/dL) geçirilen zaman daha fazla, hipoglisemi ve postprandiyal hiperglisemi daha az ve ek olarak kilo alımının daha düşük olduğu gözlenmiştir. KOAH ve astımda kontrendike olup sigara içenlerde kullanımı önerilmez.

Sonuç olarak insülin replasman tedavisinde amaç vücudun kendi insülin salınım paternine mümkün olduğunca yakın bir tedavi şekli planlayabilmektir. Bu konuda rekombinant DNA teknolojisi, formulasyon stratejileri gibi biyoteknolojideki gelişmeler ile fizyolojik salınıma oldukça yakın olan insülinler üretilmeye çalışılmaktadır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Di-

abetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S125-S43. doi: 10.2337/dc22-S009.

2. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. İnsülin Tedavisi İlkeleri. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020. 14. Baskı. Ankara: BAYT Yayınevi; 2020. p.95-99.
3. Türkiye Diyabet Vakfı İnsülin Çalışma Grubu, İnsülin Tedavi ve İzlem Protokolleri. Diyabette İnsülin Tedavisi 2021. 1. Baskı. İstanbul 2021, sayfa 9-22.
4. Akturk HK, Snell-Bergeon J, Rewers A, et al. Improved Postprandial Glucose with Inhaled Technosphere Insulin Compared with Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: The STAT Study. Diabetes Technol Ther, 2018; 20(10); 639-647.
5. De la Pena A, Riddle M, Morrow L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects. Diabetes Care, 2022. 34(12); 2496-501.
6. Taybani Z, Botyik B, Katko M, et al. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther (2019) 10:1869–1878.
7. Becker R, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1. Diabetes Care 2015;38:637–643.
8. Rosenstock J, Bajaj H, Janez A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. NEJM 2020. 383 (22); 2107-116.
9. Hırsch I, Juneja R, Beals J, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. Endocrine Reviews, 2020, 41(5):733–755.
10. Nosek L, Coester H-V, Roepstorff C, et al. Glucose-Lowering Effect of Insulin Degludec is Independent of Subcutaneous Injection Region. Clin Drug Investig (2014) 34:673–679.
11. Aroda V, Gonzalez-Galvez G, Gron R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. 7(8):596-605.

GİRİŞİMSEL İŞLEMLER ÖNCESİ DİYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Gülhan AKBABA
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabetik Hastanın Cerrahiye Hazırlanması

Diyabetik bireyler diyabetik olmayanlara kıyasla daha fazla cerrahi operasyona maruz kalırlar. Cerrahi işlem, anestezi, bulantı, kusma, oral alım azalması ya da hiperalimentasyon gibi nedenlerle plazma glukoz (PG) değişkenlikleri görülebilir.

Cerrahi ve genel anestezi nöroendokrin strese ve inflamatuvar yanıt artışına neden olur; kortizol, epinefrin, norepinefrin, glukagon, büyüme hormonu ve IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler artar. Bu nörohormonal değişiklikler insülin rezistansı, periferik glukoz kullanımında azalma, bozulmuş insülin sekresyonu, artmış lipoliz ve protein katabolizmasına neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler hiperglisemi ve hatta bazı hastalarda diyabetik komalara neden olabilmektedir. Nörohormonal yanıtın derecesi cerrahinin büyüklüğü, anestezinin tipi ve sepsis, hiperalimentasyon, steroid kullanımı gibi postoperatif faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

Diabetes Mellitus perioperatif enfeksiyon ile postoperatif kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada preoperatif PG düzeyi >200 mg/dl olan hastalarda derin yara yeri enfeksiyon riskinin 4 kat arttığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada koroner by-pass cerrahisi uygulanan hastalardan preoperatif HbA1c düzeyi %8,6'nın üzerinde olan grupta mortalitenin 4 kat arttığı bildirilmiştir. HbA1c değeri yüksek olan grupta renal yetmezlik, serebrovasküler olay ve derin yara yeri enfeksiyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Diyabetik tüm bireyler preoperatif dönemde detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, intraoperatif yakın takip edilmeli ve postoperatif dönemde rutin tedaviye geçiş dönemi mutlaka planlanmalıdır.

Preoperatif Değerlendirme

Diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, renal hastalıklar ve obezite gibi komorbiditelerin sık eşlik etmesi cerrahi riski artıran durumlardır. Preoperatif dönemde diyabet tipi ve süresi, farmakolojik tedavi tipi ve dozları, hipoglisemik ve hiperglisemik atak sıklıkları ve belirtileri kaydedilmelidir. Glisemik durum ile birlikte EKG, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler mutlaka değerlendirilmelidir.

Diyabetli hastalarda perioperatif hedefler

- Hastayı hipoglisemiden korumak,
- Ciddi hiperglisemiden korumak,
- Ketoasidoz/hiperosmolar durum gelişimini önlemek,
- Sıvı elektrolit dengesini sağlamak,
- Postoperatif enfeksiyon riskini azaltmak,
- Perioperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

Perioperatif dönemde önerilen optimal glisemik hedefler

Cerrahi girişim öncesi metabolik dengenin sağlanmış olması cerrahi sırasındaki ve sonrasındaki riski azaltır. Elektif cerrahi öncesi ideal HbA1c değerinin ne olması gerektiği ve optimal glisemik hedefler ne olmalı konusunda kesin görüş birliği ve sağlam kanıtlar yok ancak, belirgin hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınılması önerilmektedir.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMD) preoperatif HbA1c'nin kaç olması gerektiği ile ilgili kesin bir öneride bulunmamaktadır. Türkiye Diyabet Vakfı (TDV) elektif cerrahi öncesi HbA1c değerinin <%8 olmasını önermektedir. TDV, Fransız Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği (SFAR), Avustralya Diyabet Derneği HbA1c >9 ise elektif cerrahilerin ertelenmesini önermektedir.

Yapılan bir metaanalizde perioperatif PG düzeyi 150-200 mg/dl olan grupta >200 mg/dl olan gruba kıyasla postoperatif mortalite ve inme riskinin anlamlı azaldığı, ancak PG düzeyini 150 mg/dl'nin altına baskılamanın ek faydası olmadığı gösterilmiştir.

ADA perioperatif dönemde hedef glukoz aralığını 80-180 mg/dl olarak belirtmiştir. TDV operasyon sabahı glukoz aralığını 80-180 mg/dl olarak hedeflemeyi önermektedir. Operasyon sırasında glisemi değerlerinin 120-180 mg/dl arasında olması, ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda 140-200 mg/dl arasında tutulmasını önermektedir. TEMD ise operasyon sırasında glisemi değerlerinin 100-125 mg/dl civarında, hipoglisemiye yatkınlığı olan bireylerde ise glisemi hedefinin 120-180 mg/dl olmasını önermektedir.

Operasyon Protokolleri

1. Sadece Diyetle Regüle Olan Diyabetik Hastalar

a) Operasyon süresi 2 saatten kısa ise

- Sabah ilk vaka olarak alınmalı
- Perioperatif dönemde herhangi bir tedavi gerekmez
- PG operasyondan önce ve hemen sonra kontrol edilmelidir.
- Kan şekerleri hedeflerin üzerinde ise kısa veya hızlı etkili insülinler ile müdahale edilmeli (Tablo-1)

b) Operasyon süresi 2 saatten uzun ise

- Uzun (2 saatten fazla) operasyonlarda, kan şeker yüksekliği beklenen operasyonlarda (bypass, organ transplantasyonu, steroid kullanımı) 1-2 saatte bir glukoz ölçülmeli.
- Glukometre ile glukoz ölçümü; vasopresör ajan ihtiyacı duyulan, he-

Glukoz Düzeyleri (mg/dl)	İnsülin Dozu, IU (4-6 saatte 1)
< 150	0
151-200	0-2
201-250	4
251-300	6
301-350	8
351-400	10

Tablo 1: Kısa Etkili / Hızlı Etkili İnsülinlerle Düzeltme Şeması

modinaminin bozulduğu hipotansif hastalarda hatalı sonuçlar verebileceğinden arteryel veya venöz kan glukoz ölçümü önerilir.

- PG hedefin üzerine çıkanlarda insulin infüzyonu uygulanmalıdır.

2. Oral Antidiyabetik ve İnsulin Dışı Enjektabl İlaç Kullanan Tip 2 Diyabet Hastaları

Minör Cerrahi

- Operasyon günü 2 saatte bir PG ölçümleri ile izlenir. Bu hastalarda operasyon sırasında dekstroz içeren sıvı verilmemesi gerektiği konusunda anestezi ekibi bilgilendirilmelidir.
- Kan şekerleri hedeflerin üzerinde ise kısa veya hızlı etkili insülinler ile müdahale edilmeli
- Sabah aç bırakılan hastaya ilaçları işlem sonrasında, ilk öğünden itibaren verilir.

İnsülin Dışı Antidiyabetiklerin Preoperatif Kullanımı

- Akarboz cerrahi sabahı kesilmeli.
- Metformin kullanımı renal yetmezlik, laktat birikimi ve doku hipoksisi yaratacak durumlarda kontrendikedir. ADA operasyon sabahı kesilmesini, TEMD ve TDV en az 24 saat önce kesilmesini önermektedir.
- DPP4 inhibitörleri operasyon gününe kadar devam edilir, operasyon sabahı atlanır.
- GLP-1 analoglarının perioperatif kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak gastrointestinal sistem cerrahilerinde ya da bulantı, kusmadan endişe edilen durumlarda günde 1 ya da iki kez uygulanan preparatlar 24 saat, haftalık uygulanan preparatlar ise 1 hafta önceden kesilmelidir.
- Uzun etkili sülfonilüre alan hastalarda operasyondan birkaç gün önce kısa etkili ajanlara geçilmeli, operasyon sabahı kesilmelidir.
- SGLT2 inhibitörleri hipovolemi, akut böbrek hasarı ve öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle operasyondan 48-72 saat önce kesilmelidir.
- Pioglitazon sıvı retansiyonu yapabildiği için operasyon sabahı kesilmelidir.

3. insülin kullanan Tip 2 Diyabetli / Tip 1 Diyabetli Hastalar

Minör Cerrahi

- Kısa süreli minör cerrahide rutin subkutan (sc) insülin tedavisine devam edilir.
- Sabah sadece kahvaltının atlanacağı işlemlerde; hasta sabah aldığı kısa etkili insülinini atlar. Ama PG >200 mg/dl ise normalde sabah aldığı dozun yarısı sc verilebilir.
- Uzun süreli işlemlerde kısa etkili insülin dozları atlanır, orta etkili insülinin bir gece **önceki dozunun %**25, sabahki dozunun ise %50 azaltılması gerekir. Hastada hipoglisemi riski düşükse, kullandığı doz uygunsuz derecede yüksek değilse, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir. Risk varsa bir gece önceki doz yarıya indirilir.

4. Tip 2 ve Tip 1 Diyabetli Hastalar

Majör Cerrahi

- Oral antidiyabetik kullanan Tip 2 Diyabetik hastaların glisemi düzeyi regüle değil ise operasyonda 2-3 gün önce hastaneye yatırılıp insülin tedavisi başlanmalıdır.
- Hasta genellikle sabahtan itibaren aç bırakılır ve bu sırada sürekli glukoz ve insülin infüzyonu başlatılmalıdır. Glukoz ve insülin infüzyonları operasyon sırasındaki metabolik bozuklukları azaltır ve cerrahi başarısını yükseltir.
- Postoperatif dönemde hastada ağız-

dan beslenmeye geçilinceye kadar infüzyona devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir. İnfüzyona 24 saatten daha uzun süre devam edilecekse, Na+ ve K+ kontrolü yapılmalıdır.

Farklı intravenöz insülin uygulama protokolleri vardır. Perioperatif dönemde insülin glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu veya glukoz ve insülinin ayrı yollardan verilmesi şeklinde uygulanabilir. Hangi yöntemin seçileceği hastanın durumu ve uygulayacak ekibin deneyimine göre değişir.

Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu

Yaygın olarak kullanılan bu yöntemde glukoz ve insülin aynı yoldan birlikte verilir. Standart GİK solüsyonu 500 cc %5 Dekstroza 10 IU kısa etkili (regüler) insülin ve 10 mmol KCl konularak hazırlanır (100 ml'de 5 gr glukoza 2 IU insülin). İnfüzyon hızı kan glukoz düzeyini her saat izlemek koşulu ile, 120-180 mg/dl arasında tutacak şekilde Tablo 2'deki protokole göre ayarlanır.

Alternatif olarak sıvı yüklenmesi açısından riskli hastalarda %10 dekstroz 500 ml içine 20 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol KCI konularak da infüzyon hazırlanabilir. Bu sıvıda 100 ml sıvıda 10 gr glukoza karşılık 4 IU insülin bulunmaktadır. Bu durumda infüzyon hızı orijinal protokolün %50'si oranında azaltılarak verilmeye başlanır. Daha sonra PG düzeylerine göre infüzyon hızı ayarlanır, böylece daha az sıvı verilerek sıvı yüklenmesinden kaçınılmış olur. Bu yöntem oldukça basit, emniyetli ve çoğu hastada etkilidir. Dezavantajı insülin ve dekstrozun ayrı ayrı ayarlanamaması ve sık infüzyon değişikliği yapılması gerekmesidir. İnfüzyon solüsyonu 5 saatte bir yenilenmeli, 24 saati aşan infüzyonlarda K+ kontrolü yapılmalıdır.

Ayrı Yol İnsülin ve Glukoz İnfüzyon Protokolü

Glukoz için 500 ml %5 dekstroz solüsyonu 100 ml/st hızında, insülin ise kan glukoz düzeyleri 100-125 mg/dl (hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda 120-180 mg/dl) aralığında tutulacak şekilde, 2-4 IU/st hızında verilir. İnsülin solüsyonu için 50 ml %0.9'luk NaCl içine 50 IU kısa etkili insülin konulur. İnsülin infüzyonu doğrudan damar içine değil, %5 dekstrozun setinden verilmeli ve saatlik kan glukoz takibi yapılmalıdır (Tablo 3). Sıvı yüklenmesi riski olan hastalarda %5 yerine %10 dekstroz solüsyonunun daha düşük volümde verilmesi tercih edilebilir. Bu yöntemin avantajları esnek doz uygulanabilmesi ve glisemik dengenin daha hızlı sağlanabilmesidir. Dezavantajları ise tecrübeli ekip

Kan glukozu (mg/dl)	GİK İnfüzyon Hızı (ml/saat)
≥ 280	140
279-220	120
219-180	100
180-120	80
119-80	60
< 80	İnfüzyona 2 saat ara verilir

Tablo 2: Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) İnfüzyonu

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin infüzyonu (IU/st)	%5 Dekstroz (ml/st)
≤70	0.5	150
71-100	1.0	125
101-150	1.5	100
151-200	2.0	75
201-250	3.0	50
251-300	4.0	25
>300	6.0	0

Tablo 3: Ayrı Yol İnsülin ve Glukoz İnfüzyon Protokolü

gerektirmesi, infüzyonlardan birinin hızlı ya da yavaş gitmesi nedeniyle glisemik dengesizlik oluşabilmesidir.

Kardiyopulmoner by-pass sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile birlikte oluşan hipotermi, bu hastalarda insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir. Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir. Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralıklarda (örneğin 1/2 saatte bir ölçüm) kontrol edilmesi gerekir.

İnsülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesi önerilir. Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksiniminin hızla azalacağı unutulmamalıdır, GİK infüzyonu durdurulmalı ve glukoz takibine devam edilmelidir. Doğumdan sonra gerekirse, insülin dozu 1/2'ye veya 1/3'e düşürülerek GİK infüzyonuna yeniden başlanabilir. Daha önce insülin kullanan diyabetik hastada postpartum dönemde gebelik öncesi dozlara dönülebilir.

İnsülin dışı antidiyabetik kullanan hastalarda major cerrahi sonrası, postoperatif dönemde glisemi düzeyi regüle değil ise sc insülin ile tedaviye devam edilir, glisemi stabil ise operasyon öncesi tedavisine devam edilir. Metformini yeniden başlamadan önce renal fonksiyonların normal olduğu görülmelidir. Yüksek doz sülfonilüre kullanan hastalarda olası hipoglisemi riskine karşı daha düşük dozlar başlanmalı, hastanın oral alımının yeterli olduğu görüldükten sonra eski dozuna çıkılmalıdır. SGLT2 inhibitörleri dehidratasyon, genitoüriner enfeksiyon ve diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle hastanede yatan hastaların tedavisinde pek tercih edilmemektedir. Hastanın oral alımı ve hidrasyon durumu normale geldiğinde yeniden başlanabilir.

Acil Cerrahi

Acil cerrahi öncesi PG düzeyi yüksek ise elektrolitler ve asid-baz dengesi mutlaka değerlendirilmelidir. Ciddi sıvı açığı ve elektrolit anormalliği var ise cerrahi öncesi düzeltilmelidir.

Diyabetik Hastanın Kolonoskopiye Hazırlanması

Diyabetik bireylerde gastrointestinal sistemle ilgili şikayetler ve kolorektal kanser sıklığı arttığı için kolonoskopi ihtiyacı genel popülasyona göre daha fazladır. Diyabetik bireylerde kolonoskopi hazırlığı ile ilgili komplikasyonların görülme riski artmıştır. Diyabetik nöropatiye bağlı barsak motilitesinin yavaşlaması, kolonoskopi hazırlık aşamasındaki diyet değişiklikleri

Antidiyabetik	İşlemden Önceki Gün	İşlem Günü
Sülfonilüre SGLT-2 inh.	Kesilmeli	Oral açılana kadar verme
Metformin Glinidler Akarboz Tiazolidinedion DPP4 inh. GLP-1 analoğu	Solid gıda aldığı sürece ver	Oral açılana kadar verme
Bazal insülin Premiks insülin Bazal insülin+ GLP-1A	Son 24 saatte, Tip 1 DM'de rutin dozun %50-80'ini Tip 2 DM'de %50'sini ver	Tip 1 DM'de sabah rutin doz %50-80'ini ver Tip 2 DM'de oral açılana ka verme
Hızlı etkili insülin	Solid gıda aldığı sürece rutin dozu ver PG > 200 mg/dl olursa düzeltme dozu ver	Oral açılana kadar verme
İnsülin Pompası	Solid gıda kesildiğinde bazal dozu azalt Tip 1 DM'de rutin dozun %50-80'ini Tip 2 DM'de %50'sini ver	İşlem sırasında pompa kapatılmak koşulu ile orali açılana kadar azaltılmış doza devam edilir Hipoglisemi durumunda gerekirse iv glukoz verilir Orali açılınca rutin doza geçili

Tablo 4: Kolonoskopi Hazırlığı Esnasında Antidiyabetiklerin Kullanımı

ve antihiperglisemik ajanların uygun olmayan şekilde kullanımı, diyare ve sıvı kaybı komplikasyonlara neden olmaktadır.

Kolonoskopi hazırlığında işlem öncesi 1-4 gün düşük lifli diyet, son gün ise sadece sıvı diyet önerilmektedir. Diyabetik bireylerde karbonhidrat tüketimini çok fazla azaltmaktan kaçınılmalıdır. Bu süreçte glisemi yakın izlenmelidir.

Diyabetiklerde ön planda polietilen glikol gibi güçlü kolon temizleyicileri tercih edilmelidir. Diyabetik nefropatisi olanlarda kolon hazırlığı sırasında renal fonksiyonlara dikkat edilmelidir, hastanın oral (veya hastanede yatıyorsa parenteral) hidrasyonu sağlanmalı ve bu hasta grubunda da ilk secenek olarak olarak yine polietilen glikol kullanılmalıdır. Oral piridostigmin verilmesi kolon hazırlığını kolaylaştırabilir. Polietilen glikole lubiprostan eklenilmesi kolon hazırlığında daha etkili bulunmuştur. Sodyum fosfat bazlı preparatlar daha ciddi sıvı ve elektrolit bozukluğu yapabilmektedir. Magnezyum sitrat bazlı preparatlar sıvı ve elektrolit bozukluğu açısından daha güvenilirdir, ancak renal yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kolonoskopi hazırlığı esnasında antidiyabetiklerin kullanımı Tablo 4' de görülmektedir.

Diyabetik Hastanın PET/BT'ye Hazırlanması

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği Flor-18 (F-18) ile

işaretli glukoz analoğu olan florodeoksiglukozdur (FDG). İntravenöz enjeksiyondan sonra kan yolu ile ulaştığı canlı hücrelere membran glukoz taşıyıcıları aracılığıyla, enerji gerektiren aktif transport mekanizması ile alınır. FDG glukoz gibi bir substrat olmakla birlikte glukoz taşıyıcı proteinlere afinitesi glukozdan daha düşüktür. Hücre içine girdikten sonra hekzokinaz enzimi aracılığıyla fosforillenerek F-18 FDG-6-fosfat formuna dönüşür. Bu formda artık glukoz taşıyıcı proteinlerin substratı değildir ve normal glikolitik yolağın bu ilk basamağında takılarak hücre içine hapsolur. Dokudaki FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok kanserde artmış GLUT ekspresyonu ve hekzokinaz aktivitesi nedeniyle artmış glukoz kullanımı söz konusudur. Çekim öncesi aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir;

- İşlemden 1 gün önce karbonhidrat oranı düşük, proteinden zengin beslenme önerilir. Hasta işlem öncesi en az 4 saat aç bırakılır.
- Çekim sabah yapılamayacaksa yani öğleden sonra yapılacak ise, çekim öncesi 4 saatlik açlık süresi olacak şekilde, hasta sabah erken saatte hafif bir kahvaltı yapabilir.
- Çekim öncesinde hastanın hidrasyonu yeterli olmalıdır. Hastaya injeksiyonun 2 saat öncesinde başlayarak 1 litre su içirilmelidir. Hidrasyon ayrıca glukozu bir miktar düşürebilir. Diğer sıvı (özellikle kahve ve kafeinli içecekler) ve katı besinlerin çekim öncesinde tüketilmesi önerilmez.
- Parenteral beslenme ve dekstroz içeren sıvılar işlemden 4 saat önce kesilir. Metformin kullananlarda sıklıkla kolonda ve daha az ince bağırsakta olmak üzere yaygın ve diffüz şekilde fizyolojik FDG tutulumu görülür. Genel görüş metforminin işlemden 2 gün öncesinden kesilmesidir. Ancak 3 gün öncesinden kesilmesini önerenler de vardır. Sulfonilüre gibi sekretagog kullananlarda; işlem sürecinde kesilmesi daha uygundur. Diğer oral antidiyabetiklerin kesilmesine gerek yoktur.
- İşlem sabah erken saatlerde ise; önceki gece orta etkili insülin yapılabilir, ancak uzun etkili insülinlerin az da olsa işlemi etkileyebileceği unutulmamalıdır. Hasta kahvaltısını işlemden sonra yapmalıdır. İşlem sabah daha geç ya da öğleye doğru ise; 7:00 gibi normal kahvaltı yapılıp rutin insülin dozu yapılmalıdır. Subkutan/hızlı insülinden 4 saat sonra veya kısa etkili insülinden 6 saat sonra işlem yapılabilir. Sabah dozunda orta ya da uzun etkili insülin kullanan hastalarda görüntüleme günü onların yerine sabah dozunun hızlı ya da kısa etkili insülin ile yapılması tercih edilebilir. İşlem öğleden sonra yapılacaksa sabah 8:00'den önce hafif bir kahvaltı yapılabilir.
- İnfüzyon pompası kullanan hastalarda PET/BT çalışması mümkünse sabah erken saate planlanmalıdır. İnsülin pompası F-18 FDG enjeksiyonundan en az 4 saat önce kapatılmalıdır. Hasta, PET/BT çalışmasından sonra kahvaltı yaparak insülin pompasını tekrar çalıştırabilir.

İşlem günü parmak ucu glukoz takibi yapılmalıdır. İşlemin yapılabilmesi için farklı glukoz eşikleri önerilebilmesine rağmen genel öneri < 200 mg/dl olmasıdır.

Kaynaklar

1. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. Surg Res Pract. 2015;2015:284063. doi: 10.1155/2015/284063.
2. Buehler L, Fayfman M, Alexopoulos AS, et al. The impact of hyperglycemia and obesity on hospitalization costs and clinical outcome in general surgery patients. J Diabetes Complications. 2015 Nov-Dec;29(8):1177-82. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.027.

3. Palermo NE, Garg R. Perioperative Management of Diabetes Mellitus: Novel Approaches. Curr Diab Rep. 2019 Feb 26;19(4):14. doi: 10.1007/s11892-019-1132-7.

4. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, et al. Risk factors for radial artery harvest site infection following coronary artery bypass graft surgery. Clin Infect Dis. 2000 Feb;30(2):270-5. doi: 10.1086/313657.

5. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Sep;136(3):631-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.091.

6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020

7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S244-S253. doi: 10.2337/dc22-S016.

8. Türkiye Diyabet Vakfı. 8. Bölüm Diyabet ve Cerrahi.TURKDİAB Diyabet Tanı Tedavi Rehberi 2021

9. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, et al; working party approved by the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR), the French Society for the study of Diabetes (SFD). Perioperative management of adult diabetic patients. Review of hyperglycaemia: definitions and pathophysiology. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018 Jun;37 Suppl 1:S5-S8. doi: 10.1016/j.accpm.2018.02.019.

10. Lewandowski K, Rydzewska G, Ledwoń TK. Preparation for endoscopic examinations in patients with diabetes and hypoglycaemia. Prz Gastroenterol. 2021;16(4):297-305. doi: 10.5114/pg.2021.111763.

11. Hochberg I, Segol O, Shental R, et al. Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical recommendations. United European Gastroenterol J. 2019 Jul;7(6):735-740. doi: 10.1177/2050640619846365.

12. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in ^{18}F- FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jan;46(1):224-237. doi: 10.1007/s00259-018-4194-x.

13. Finessi M, Bisi G, Deandreis D. Hyperglycemia and 18F-FDG PET/CT, issues and problem solving: a literature review. Acta Diabetol. 2020 Mar;57(3):253-262. doi: 10.1007/s00592-019-01385-8.

14. Zhang X, Ogihara T, Zhu M, et al. Effect of metformin on ^{18}F-fluorodeoxyglucose uptake and positron emission tomographic imaging. Br J Radiol. 2022 Feb 1;95(1130):20200810. doi: 10.1259/bjr.20200810.

SÜRDÜRÜLEBİLİR BESLENMEDE DİYETİSYENİN ROLÜ

Uzm. Dyt. Halime ÇELİK
Trakya Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Çocuk Diyet Polikliniği

Voyager 1 uzay sondası tarafından 14 Şubat 1990'da 6 milyar km uzaklıkta Dünyamızın fotoğrafı çekilmiştir. Minik mavi nokta… Isının çoğu sera gazları tarafından emilir ve daha sonra her yöne yayılarak Dünyayı ısıtır. Gıda üretimi, toplam sera gazı (GHG) emisyonlarının %15-30'unu oluşturmaktadır ve küresel ısınmaya neden olmaktadır. Küresel ısınma; ormansızlaşmanın, biyolojik çeşitlilik kaybının, toprak ve su kirliliğinin önde gelen nedenidir. Ayrıca gıda sistemimiz, su kullanımının %70'ini oluşturmaktadır. Birleşik Krallık'ta her yıl üretilen tüm gıdaların 9,5 milyon tonu bozulmakta veya israf edilmekte ve çoğunluğu (%71) evde meydana gelmektedir. Bunların bir kısmı önlenebilir niteliktedir! Aşırı balıkçılık ve yetersiz balıkçılık uygulamaları, balık stoklarını kötü etkilemiştir, %90'ı aşırı avlanma, deniz omurgalıları popülasyonu 1/3'ünden fazlası azalmış ve deniz ekosistemi zarar görmüştür. Diyetisyenler olarak, kötü beslenme alışkanlıklarının hepimiz çok farkındayız: Aşırı enerji, doymuş yağ ve şeker tüketirken sebze ve meyve, posa ile temel mikro besin ögelerinin alımı azalmıştır. Mevcut beslenme alışkanlıklarımız (Batı tipi beslenme) başta obezite olmak üzere diyabet, kalp hastalıkları kanser gibi diğer kronik hastalıklara neden olmaktadır. Ancak, yeme alışkanlıklarımız sadece sağlığımız değil çevre üzerinde de bir etkiye sahiptir (1) . Diyet değişmiştir, iklim değil! 21. yüzyılın başlarında, beslenme alışkanlıklarımızın çevreyi olumsuz etkilediği ve gezegenin geleceğini tehlikeye attığımız kabul edilmektedir (2). Halkın hem kendi sağlığını hem de mavi noktamız olan gezegenimizin sağlığını iyileştirmek için ne gibi pratik değişiklikler yapılabilir? Düşük çevresel etkiye sahip sağlıklı bir diyet; temel olarak taze ve minimum düzeyde işlenmiş bitkisel temelli gıdalardan ve sürdürülebilir şekilde üretilmiş bitkisel yağlardan zengin az miktarda minimum düzeyde işlenmiş hayvansal gıdalardan ve birinci içecek olarak musluk suyundan oluşan bir beslenme örüntüsünden meydana gelmektedir (1, 2). En çok sera gazı salınımına neden olan besinler Şekil 1'de gösterilmiştir.

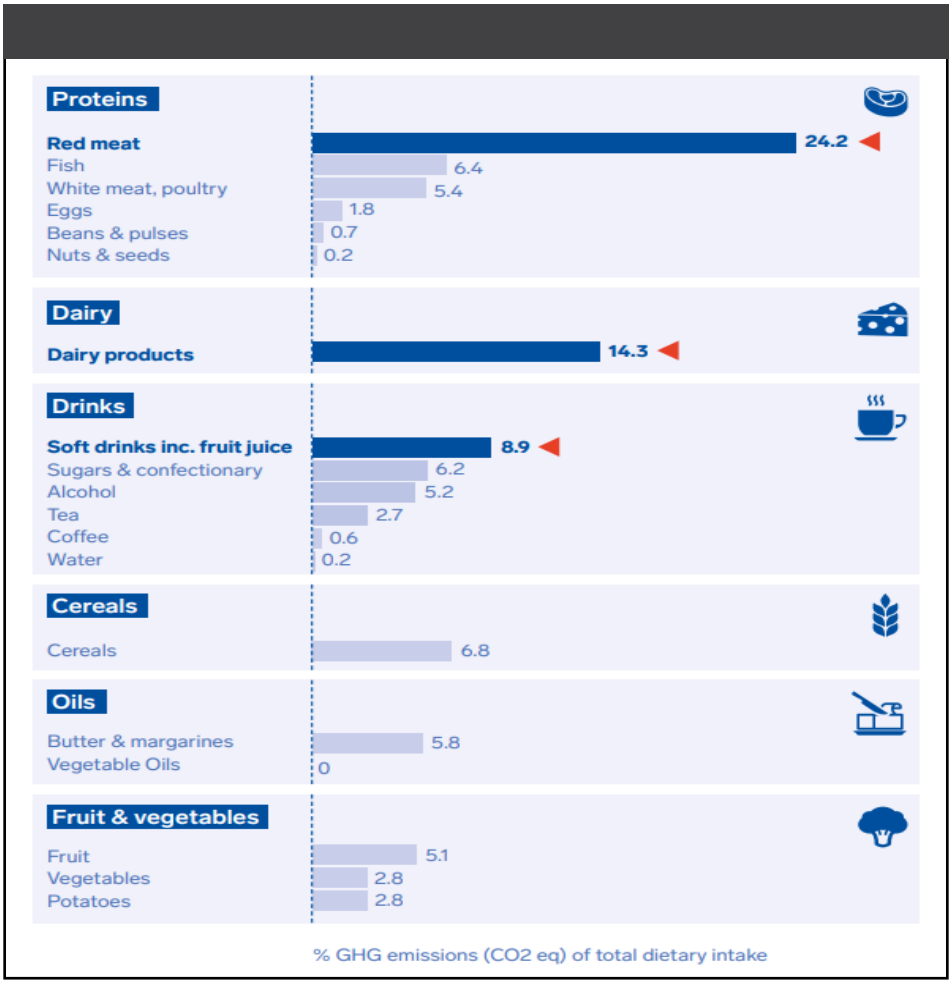
Kırmızı et (%24,2) en yüksek sera gazı salınımına neden olurken sırasıyla süt ve süt ürünleri (%14,3), alkolsüz içecekler (%8,3) ,tahıllar (%6,8) izlemektedir.

İklim değişikliğiyle mücadelede İklim değişikliği (diyet değişikliği) ile mücadelede diyetisyenler anahtar bir role sahiptirler.

1. Çevreyi ve çok kuruluşlu katılımı değiştirmek: Hükümet, yerel yetkililer, çiftçiler, yerel üreticiler ve gıda bankaları ve ticari şirketler gibi STK'lar ile entegre çok kuruluşlu sürdürülebilir politikalar geliştirerek sürdürülebilir ve sağlıklı gıdaların mevcudiyetini iyileştirmek.

2. Sağlık profesyonelleri ve tüketiciler için eğitim ve bilginin iyileştirilmesi: Sürdürülebilir diyetler konusunda mezuniyet öncesi ve sonrası diyetetik eğitiminin yanı sıra sürdürülebilir diyetleri okul müfredatına yerleştirmek ve diğer sağlık profesyonellerini eğitmek için güçlü bir odaklanma.

3. Açık ve basit bir dil: Sürdürülebilir diyetleri daha kolay anlaşılır hale getirmek ve fikir birliğine varmaya yönlendiren toplantılar



Şekil 1: Birleşik Krallık diyetinde en fazla toplam sera gazı salınımına neden olan besinler (1).

4 Uygunluk: Mesajların farklı toplum grupları, özellikle gençlerin ilgili olmasını sağlamak ve farklı kültürleri barındırmak. (genç nesiller için sosyal medya kullanımı) (1, 3, 4).

Peki Diyetisyenler yeterli donanıma sahip mi? Avrupa nüfusunu daha sürdürülebilir bir beslenme modeline yönlendirmek için benzersiz bir şekilde uygundur, mesleğin doğasında vardır (2). Diyetisyenler, sağlıklı ve sürdürülebilir beslenme mesajları ile sürdürülebilir beslenme için sağlık profesyonelleri içinde güçlü bir konumdadır. Diyetisyenler; beslenme bilimleri, toplumun gereksinimleri, insan sağlığını geliştirme, davranış değişikliği gibi alanlarda aldıkları lisans eğitimi ve bu alandaki uzmanlıkları nedeniyle toplumların sürdürülebilir beslenme örüntülerini sağlamaktaki tek ve önemli meslek grubudur. Bazı diyetisyenler 'katılmaya' hazır hissedebilirken bazıları 'liderlik almaya' hazır olabilir.

Diyetisyenler sürdürebilirlik konularında daha görünür olmalıdır (1-3, 5-7).

Burkhart ve arkadaşlarının; Beslenme ve Beslenme Diyetetik Lisans öğrencilerinin sürdürülebilirlik ve ilgili kavramlara aşinalıklarını ve algıladıkları önemi; ve gelecekteki uygulamalarında sürdürülebilirliğe ilişkin görüşleri ve öğrencilerinin sürdürülebilirlikle ilgili eylemlere kişisel olarak katılıp katılmadıkları ve ne ölçüde ilgilendiklerini belirlemek için 95 kişi ile yaptıkları çalışmada: Öğrencilerin %75'i sürdürülebilirlik terimi ile aşina, % 90,5'i yüksek oranda işlenmiş gıda terimine çok veya oldukça aşina bulunmuştur. Çevresel sürdürülebilirlik konularına daha aşina olan öğrencilerin ekonomik sürdürülebilirlik (yerel veya küresel pazarlara katkıda bulunma fırsatına (%29,5), kırsal toplulukların korunması (%28,4), sosyal sermayenin (%27,4) korunması), sosyal sürdürülebilirlik (işçi hakları %28,3), ulusal ve küresel düzeyde gıda güvenliği (%27,4) ile ilgili konularda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu saptanmıştır. Akademisyenlerin sürdürülebilirlik konusunda inançlı olması ve görüşlerini pratikte sürdürülebilirliği geliştirmeye yardımcı olabilir. Sürdürülebilirliği müfredata ve öğrenme faaliyetlerine entegre edilmesi umut verici bir çözüm olabilir (8).

Pettinger ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir kesitsel pedagojik çalışmada. (2018), diyetetik öğrencileri (n=18), sürdürülebilirlik eğitiminin 'her derste olması gerektiği' konusunda anlaştılar (3). Öğrencilerin bilgilerini arttırmak, müfredata ve her derse sürdürülebilirliği eklemek dışında pratik çalışmalar da yer alabilir ve böylelikle öğrenciler de konulara dahil edilebilir; öğrenciler ile birlikte kitap, broşür vb hazırlama (9), eğitim toplantılarında (sempozyumlarda) hocaları ile birlikte davetli konuşmacı olma (10), ders dışı halkı bilgilendirme toplantıları düzenleme gibi pek çok aktivite düzenlenebilir.

Hacettepe üniversitesinde 2019 yılında Ankara'da bulunan üniversitelerin (Hacettepe Üniversitesi, Gazi Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Başkent Üniversitesi ve Atılım Üniversitesi) Beslenme ve Diyetetik Bölümleri'nde eğitim alan öğrenciler (n: 876) ve diğer bölüm öğrencileri (n: 230) ile Türkiye Diyetisyenler Derneği'ne üye olan diyetisyenler (n: 201) olmak üzere toplam 1307 kişinin katılımı ile sürdürülebilir beslenme konusundaki bilgi, tutum ve yaklaşımlarının değerlendirilmesi amacıyla bir tez çalışması yürütülmüştür. Sürdürülebilir beslenme tanımı daha önceden duyma; diyetisyenlerin %84,6'sı, beslenme ve diyetetik öğrencilerinin %58,6'sı, diğer bölüm öğrencilerinin ise %15,2'si ($p<0,05$). Sürdürülebilir beslenme toplam bilgi puanları; diyetisyenlerde 41,89 ± 6,58, beslenme ve diyetetik öğrencilerinde 34,44±4,95 ve diğer bölüm öğrencilerinde 32,30±6,08 olarak kaydedilmiştir ($p<0,001$). Öğrenci örnekleminde sürdürülebilir beslenme toplam bilgi puanının, öğrencilerin eğitime devam ettikleri üniversiteler, lisans eğitim düzeyi ve yaşadıkları yerlere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$). Besin kayıp ve atıklarını azaltma strateji puanları; diyetisyenlerde 31,15±4,51, beslenme ve diyetetik öğrencilerinde 29,63±4,60 ve diğer bölüm öğrencilerinde 28,15±5,63 olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (11). Sağlık profesyonelleri arasında, diyetisyenlerin sürdürülebilir beslenme konusunda bilgi, tutum ve yaklaşımlarının daha da geliştirilmesi, beslenme ve diyetetik eğitimi müfredatında sürdürülebilir beslenme ve bileşenlerinin daha fazla yer alması, bu konuda geliştirilecek stratejiler için önem taşımaktadır. Çünkü beslenme ve diyetetik profesyonelleri sürdürülebilir beslenme konusunda hem bireysel ve toplumsal bazda uygulamaların yaygınlaştırılmasında hem de politikaların geliştirilmesinde önemli rol oynayabilecek potansiyele sahiptiler. Mezun diyetisyenler için 'Yaşam Boyu Öğrenme' (LLL) ile eğitimler verilebilir (3). Eğitimlere, seminerlere, konferanslara, kurslara aktif katılım veya çevrimiçi eğitimlere katılmak, WHO, FAO, vb

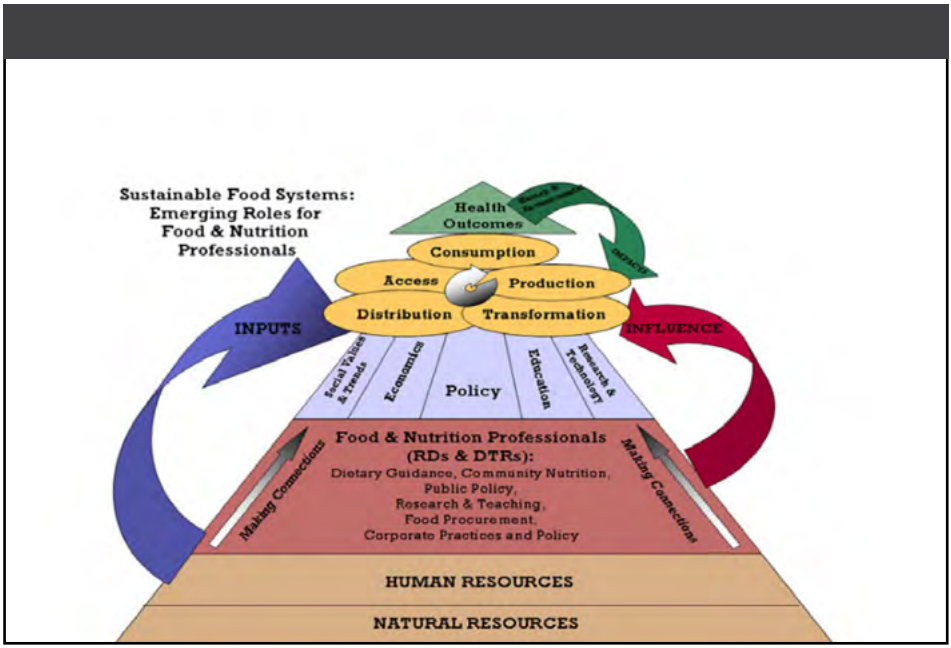
gibi kuruluşların sosyal medyadan takip edilmesi bilgi seviyelerini arttırmak için yararlı olabilir. Mezuniyet sonrası dönemde mevcut farkındalık ve bilgi düzeyleri ortaya konulmalı, böylece diyetisyenlerin mesleki gelişimlerine yönelik stratejilerin geliştirilebilmesi için temel oluşturulmalıdır. Diyetisyenler sağlıklı, sürdürülebilir diyetler konusunda etkin eğitim almalı, besin üretimi, fiyatlandırma (vergilendirme) gibi ülke politikalarını etkileme çabasında bulunabilmeli, varlıklarını görünür kılmalı, becerilerini pekiştirmeli sürdürülebilirlik okuryazarı ve savunucusu olmalıdır (5, 7, 11). Diyetisyenler sağlık profesyonelleri ile iş birliği içinde hem meslektaşlarını hem de farklı meslek gruplarını eğitmelidir. Bu eğiticiyi eğitme yaklaşımı diğer sağlık profesyonellerinin diyetle ilgili sorunları ne zaman ve nasıl tarayacaklarını ve ne zaman bir diyetisyene başvuracaklarını öğrenmelerini sağlayacak ve böylece erişimi en üst düzeye çıkaracak ve daha geniş multidisipliner sağlık ekibi arasında daha fazla koordinasyon ve işbirliğini teşvik edecektir. Hatta bu eğitimin (diyetisyene yönlendirme) tıp fakültesi öğrencilerine eğitimleri sırasında verilmesi daha iyi olacaktır (2).

Akademisyen Diyetisyenlerin Sürdürülebilirlik ile ilgili Görevleri

- Müfredat oluşturma (derslere ve eğitim materyallerine ekleme),
- Öğrencilerin eğitimi,
- Meslektaş eğitimi,
- Farklı meslekleri eğitme,
- Bilimsel araştırmalar yapma,
- Bilimsel yayınlar, kitaplar yazma,
- Bilimsel toplantılar düzenleme,
- Ulusal rehberler hazırlama gibi pek çok görev yer almaktadır.

Sürdürülebilir besin sisteminde diyetisyenin rolü: Doğal kaynaklar ve insan kaynaklarını doğru yöneterek diyetisyenler, gıda alımı, toplum beslenmesi, toplum politikaları, ekonomi, eğitim ve araştırmalar ile tüketimi doğru yönlendirerek sağlık çıktılarına olumlu katkıda bulunabilir (Şekil 2). Politikacılar, halk sağlığı uzmanları, beslenme uzmanları, çevre bilimcileri ve ticaret organları, sürdürülebilir gıda sistemlerinden sağlıklı diyetler elde etmek için ticareti destekleyen politika hedeflerini keşfetmek için birlikte çalışabilirler. Meksika'da sağlıksız gıdalardan ve gazlı içeceklerden daha fazla vergi alınmaktadır. Besinlere eko-etiketleme uygulaması yapılabilir. Kırmızı et ve süt ürünlerinin sera gazı salınımı fazla olduğu için ek vergi alınabilir. Fakat burda mutlaka diyetisyen ile işbirliği yapılmalı ve toplumdaki riskli gruplar (gebe, emzikli, çocuklar) düşünülmelidir. Bu vergiler pratikte uygulansaydı, sağlık ve sürdürülebilirlik için optimize edilmiş diyetlerin maliyetinde değişiklikler olurdu. Bu tür müdahaleler, daha sonra diğer sağlık ve sürdürülebilirlik müdahalelerine eşdeğer (□25–290 ABD Doları/ton) finanse edebilecek önemli miktarda vergi geliri de sağlayabilir. Yapılan bir çalışma: İklim dostu diyetleri teşvik etmek için tüketim vergilerini kullanmanın düşük maliyetli bir potansiyeli olduğunu göstermektedir (3, 12, 13).

Diyetisyenlerin rolleri arasında; diyet yoluyla sağlığı optimize etmek, halkı daha sağlıklı seçimler yapmaları için güçlendirmek, yiyeceklerin hazırlanmasını ve servisini denetlemek, sürdürülebilir diyetler geliştirmek, araştırmalara katılmak, öğrencileri eğitmek, bireyleri ve grupları uygun ve sürdürülebilir beslenme alışkanlıkları konusunda eğitmek, sağlık ve gıda politikasını etkileyerek en büyük etki için diğer sağlık profesyonelleriyle iş birliği yapmak yer almaktadır. Sürdürülebilir diyetler daha sağlıklı bir popülasyon sağlar. Sürdürülebilirliği ulusal gıda temelli beslenme rehberlerine dahil etmek, insanların sağlıklarını iyileştirmelerine ve gezegen üzerindeki etkisini azaltmalarına yardımcı



Şekil 2: Sürdürülebilir besin siteminde diyetisyenin rolü (14).

olabilir (2, 5). Ulusal Beslenme Rehberleri hazırlanırken sürdürülebilir beslenme örüntüsünü dikkate almalıdır. Amerika Birleşik Devletleri 2015, Katar, Brezilya, İsveç, Hollanda ulusal beslenme rehberlerinde sürdürülebilirliği dikkate almıştır. Almanya; tüketiciler için sürdürülebilir alışveriş sepeti rehberi yayınlamıştır (5).

Sürdürülebilir Sağlıklı Diyetler; iyi hal ve sağlığı geliştirici, biyoçeşitliliği azaltmayan, çevre ve iklime zararlı etkileri olmayan; herkes içim eşit ve adil ticareti destekleyen; çevre dostu, yerel ve mevsimsel besinleri içeren; kültürel miras, ustalık kapsamında; kişilerin besin ve besin ögesi ihtiyacını karşılayan, besin güvencesi sağlanmış ve herkes tarafından erişilebilir olmalıdır (2, 15, 16).

Sürdürülebilir bir beslenme için anne sütü ile beslenme oldukça önemlidir (6). İlk 6 ay anne sütü tek başına 6. Aydan itibaren tamamlayıcı beslenme ile 2 yaşına kadar emzirme devam etmeli, sonrasında yeterli ve dengeli beslenme ile devam edilmelidir (17, 18).

Beslenme örüntüsünde bitkisel gıdalar temelli, tam taneli tahıllar, kuru baklagiller, sert kabuklu yemişler, sebzeler ve meyvelerden zengin, yumurta, süt ürünleri ve balık içeren, kümes hayvanları ve kızımızı et alımının sınırlı olmalıdır. Besin atıklarının azaltılması ve paketlenmiş gıda (işlenmiş, şeker ve tuz eklenmiş) alımının en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Üretilen gıdaların 1/3'ü kayıp veya israf edilmektedir, bu da yılda 1,3 milyar tona ulaşmaktadır. Bütün bu özellikler sürdürülebilir Akdeniz Diyetinde bulunmaktadır (6, 16, 19, 20).

Tüketicilerin çevresel açıdan sürdürülebilir bir diyet benimsemeye hazır olup olmadıklarına ilişkin kesitsel bir anket çalışması; Birleşik Krallıkta, 25-54 yaşlarında 442 kişi (%66'sı kadın, %80'i 25-54 yaş arası, %85'i yüksek öğrenimli) katılımcı



Şekil 3: Sürdürülebilir Diyetler (15).

ile yapılmıştır. Birleşik Krallık'taki yetişkinlere yönelik çevrimiçi bir anket aracılığıyla, tüketicilerin çeşitli sürdürülebilir diyet önerilerinin çevresel faydalarına ilişkin algılarını, bu davranışları benimsemeye hazır olup olmadıklarını, gıda seçimlerini etkileyen faktörleri, mevcut bitki ve hayvan bazlı protein kaynakları tüketimi değerlendirilmiştir. Ek olarak, demografik özelliklerin ve yiyecek seçimi güdülerinin, bu sürdürülebilir diyet önerilerini benimsemeye hazır olma, algılanan çevresel fayda ile nasıl ilişkili olduğunu araştırılmıştır. Katılımcıların %79'u hava kargolu gıdaların tüketimini azaltmak, %75'i gıda israfını azaltmak, %78'i yerel olarak yetiştirilen ürünleri satın almak, %42'si bitki bazlı proteinlere öncelik vermek, %27'si organik ürünleri seçmek olarak belirtmişlerdir. Katılımcılara temel gıda seçim nedenleri sorulduğunda, %76 sağlık, %55 maliyet, %53 çevre ve %48 lezzet olarak yanıtlamışlardır. Demografik gruplar arasında algılar ve sürdürülebilir diyet davranışlarını benimsemeye hazır olma farklılıkları gözlemlenmiştir; kadınların, bitki proteinlerine öncelik verme yanıtı erkeklerden önemli ölçüde daha fazla olarak saptanmıştır ($p= 0,01$). 35 yaş ve üstünün organik ürünleri seçme ($p=0,01$) ve sürdürülebilir balıkları seçme ($p<0,01$) gençlere göre farklı bulunmuştur (21).

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları (SKA), diğer bir deyişle Küresel Amaçlar, yoksulluğu ortadan kaldırmak, gezegenimizi korumak ve tüm insanların barış ve refah içinde yaşamasını sağlamak için evrensel eylem çağrısıdır. Bu Hedefler ile yoksulluğun ortadan kaldırılması, gezegenin korunması, herkes için refahın sağlanması, açlığın ve kötü beslenmenin yok edilmesi hedeflenmiştir. Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ve Paris Antlaşması'na ulaşabilmek için sürdürülebilir besin sistemleri ile sağlıklı beslenmenin sağlanması ve bu dönüşüm için bilimsel sağlıklı beslenme hedeflerinin sürdürülebilir besin üretiminin sağlanmasına Diyetisyenler rehberlik etmelidir (5, 22). Paris Antlaşması iklim değişikliğine odaklanmasına karşın, iklim değişikliğinin insan sağlığı üzerine etkisini de ele almaktadır. Paris Anlaşması ile küresel ısınmayı 2°C'nin altında tutmak, 1.5°C'yi hedeflemek sadece küresel enerji sistemlerinin dekarbonize edilmesi (karbonun ayrılması) ile olası görülmemektedir. 2050 yılında toplam sera gazı salınımının %70-95 azaltılması gerekmektedir. Daha az kırmızı et ve süt ürünleri tüketimi, yerel ve mevsimsel besin satın alma ve besin atığını azaltarak hedeflere ulaşabiliriz (1, 16).

Toplum Beslenmesi Diyetisyenin Sürdürülebilirlik ile ilgili Görevleri

Mevcut gıda sistemi önemli çevresel hasardan sorumludur, bu nedenle tüketicileri çevresel olarak sürdürülebilir bir diyet benimsemeye teşvik etmek önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Siyasiler ve politikacılar ile görüşmeler ve toplantılar (Sağlık Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, Tarım ve Orman Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı vb. (tüm bakanlıklar)) yaparak politikalar oluşturma ve geliştirme

Kurumsal ortamlar, sürdürülebilirliği artırmak için kararları etkileyebilir. Ambalaj malzemeleri; kaynak bulma; gereksiz gıda israfını azaltmak; kaçınılmaz gıda artıkları (çöplükler ve ayrıştırma) gibi konularda işbirliği yaparak çözümler sunma

Beslenme kirliliğini önleme (yerel, ulusal ve uluslararası medyada)

Besin güvencesinin sağlanması: Dünya sağlık Örgütü 2021 verilerine göre 5 yaş ve altı çocuklarda; 149 milyon çocuk bodur, 45 milyon çocuk zayıf, 39 milyon çocuk fazla kiloludur. Uygun iş birlikteliklerı yapılarak yeterli ve dengeli beslenme sağlanabilir (23).

- Hükümetler, kendi ülkelerinde beslenmeyi daha iyi hale getirecek yasa ve planlar yapmalıdır. Herkesin (özellikle çocuklar ve geleceğin anneleri gibi buna en çok ihtiyaç duyan kişilerin) sağlıklı beslenmeyi öğrenmesine, doğru gıdaları satın alabilmelerine yardımcı olmalıdır.
- Hükümetler ayrıca **çiftçilere, gıda üretiminde gezegenimize zarar vermeyen yolları** tercih etmeleri konusunda yardımcı olmalı ve bu konuda onları teşvik etmelidir.
- Satılan gıdalar konusunda daha sıkı kurallara sahip olmak, insanların besleyici gıdalar tüketmesini sağlamak için hükümetlerin çaba sarf edebileceği yöntemlerden bir diğeridir.
- Gençlere ve çocuklara sağlıklı beslenme konusunu **öğretmeye yatırım** yapmak, hükümetlerin fark yaratabilmesini sağlayacak bir diğer yöntemdir.
- Son olarak hükümetler, araştırma çalışmalarını desteklemeli ve **çiftçilere yardımı** dokunabilecek teknolojilerin geliştirmesine yönelik projelere daha fazla kaynak ayırmalıdır (24).

Besin ve Beslenme Plan ve politikalarının oluşturulmasında ve yürütülmesinde sürdürülebilir beslenmeyi hedefler arasında vurgulamalıdır (25).

Toplum Beslenmesi Diyetisyeni, TSM, köylerde, alışveriş merkezlerinde, sosyal medyada, basında, halka hizmet içi eğitimler vermelidir. Kreşten üniversiteye

(tüm bölümler) kadarki eğitim sürecinde sürdürülebilirlik müfredata eklenmelidir. Diyetisyenler, TEMA, UNICEF, FAO gibi kurumlarla birlikte iş birliği yaparak eğitim materyalleri hazırlayabilir.

Toplu Beslenme Sistemleri Diyetisyeninin Sürdürülebilirlik ile ilgili Görevleri

• Kreş, okul, hastane, huzurevi, yemekhaneler, restoranlar gibi toplu beslenme yapılan kurumlarda; menü planlama, satın alma, depolama, hazırlama ve tüm operasyonel süreçlerde; gıda israfını azaltmalıdır.

• Yerel olarak üretilen ve mevsimsel sebze-meyve, balık gibi gıdaların satın alınmasını planlamalıdır.

• Menüdeki yemeklerde (yerel, su ve karbon ayak izi düşük besinler) yer almalıdır. Kırmızı et (büyük parça, küçük parça dengeleyerek sınırlamak) dengesini sağlamalıdır. Tropik meyveler (ejder meyvesi, mango vb), yerel olmayan tahıllar (gerekmedikçe kinoa, amarant, sorghum, teff) kuşkonmaz gibi sebzeleri kullanmamalıdır.

• Sevilen besinlere yer vermelidir (sevilmeyenler yemekler yazıldığında artık miktarını artırmamak için üretim sayısını planlamamalıdır).

• Mutfakta soğutma, ısıtma ve pişirme süreçleri gibi kaynakların verimliliğini en üst düzeye çıkarmalıdır.

• Tek kullanımlık plastik ihtiyacını azaltmalıdır. Restaurant ve otellere danışmanlık verme

• Marketlere gıda güvenliği ve sürdürülebilirlik konularında danışmanlık vermelidir.

• Davetlerde, ziyafetlerde, toplantılarda, sunulan besinlerin porsiyonları küçülterek israfı önlemelidir.

• Sevilen, lezzetli, besleyici, gezegen dostu yemek tarifleri (standart tarifeler) geliştirmeli ve TBS'lerde kullanmasına öncülük etmelidir.

• Çevre ile dost, sağlıklı, lezzetli, görsel yiyecekler sunumunu sağlamalıdır.

Klinik Diyetisyeninin Sürdürülebilirlik ile ilgili Görevleri

- Anne sütü alımını yaygınlaştırmak ve gerekli eğitimleri vermek,
- Oral alımı teşvik etmek (EN, TPN),
- Kişiye özel sürdürülebilir beslenme planı önermek,
- Kanıta dayalı bilimsel olarak beslenme programları hazırlamak,
- Ulusal beslenme rehberlerine uygun miktarlarda diyet önermek,
- Beslenme tercihlerine göre diyet planlayarak besin israfını azaltmak,
- Mevsime uygun besin seçimine yönlendirmek,
- Porsiyon büyüklükleri hakkında bilgi vermek,
- Yerel besin alımı önermek,
- Besinlerin sera gazı salınımı ve su ayak izleri ile hakkında hastalara bilgi vermek
- Su tüketimini teşvik etmek,
- Doymuş yağ, rafine gıdalar, şeker ve tuz tüketimini sınırlamak,
- Kırmızı et tüketimini sınırlamak (bitkisel protein arttırmak)
- Uygun fiziksel aktiviteyi önermek (araba kullanımını azaltmak, yürüyüş veya bisiklet, scooter kullanımını desteklemek).

Tarladan çatala hatta bir adım daha ötesine giderek atık yönetiminde ve tüm süreçlerde diyetisyenler görev almalıdır. Tarlada veya çiftlikte; toprak zenginleştirme, besin çeşitliliğini arttırma, besleyici ürün yetiştirme, gıda güvenliği konularında FAO, hükümetler, politikacılar ile işbirliği yaparak, hayvancılık ve tarım işletmeciliği veya sektördeki sürdürülebilirlik girişimlerini denetleyebilir. Besin sanayi-

de gıda teknolojileri, gıda güvenliği, ambalaj (doğa dostu, ön yüz etiketleme) ve danışmanlık hizmeti verebilir. Ulaşımda (transport) yerel besin temini ve kullanmayı teşvik edebilir.

Almanların yüzde 82'si, tükettikleri gıdaların yaşadıkları bölgede yetiştiriliyor olmasına önem vermektedir. Yumurta %86, sebze-meyve %86, ekmek ve hamur işlerinde %83, et ve et ürünlerinde %78, süt ürünlerinde %71 oranında Almanya'daki tüketiciler yaşadıkları bölgede üretilen ürünleri almayı tercih etmektedirler (26) .

Marketlerde ve satış yerlerinde güvenilir ve besleyici gıda seçenekleri sunulmalıdır, diyetisyenler danışmanlık hizmeti (uygun depolama, gıda güvenliği, doğru alışveriş listesi ve sepeti hazırlama eğitimi vb) verebilirler. Besin hazırlamada, mevsimine göre yerel besin tercih etmek, küçük porsiyonlarda yemek hazırlamak ve sunmak, besin kaybını ve israfını önlemek gibi konularda eğitim verebilirler. Sofrada Akdeniz Diyetinde de önerildiği gibi ailecek birlikte sofraya oturulması, sağlıklı, besleyici bir yemek yenmesini teşvik etmelidirler. Atık miktarını azaltarak ve geri dönüşümü destekleyecek (doğal gübreye dönüşüm) eğitimler verebilirler (1, 24, 27).

Tüm diyetisyenler birer Süper Kahramandır! Sen de bir Gıda Kahramanı olabilirsin!

Kaynaklar

1. One Blue Dot Eating patterns for health and environmental sustainability: A Reference Guide for Dietitians [Available from: www.bda.uk.com/resource/one-blue-dot.html.
2. EFAD.Sustainable Health Through the Life Span: Nutrition as a Smart Investment for Europe. efad-whitepaper-august2019-a4-v8b-5.pd
3. Pettinger C. Sustainable eating: Opportunities for nutrition professionals. Nutrition Bulletin. 2018;43(3):226-37.
4. McCormack J, Noble C, Ross L, Cruickshank D, Bialocerkowski A. How do foodservice dietitians and dietetic students learn about environmental sustainability? A scoping review protocol. BMJ open. 2019;9(11):e032355.
5. Pekcan AG. Sürdürülebilir Beslenme ve Beslenme Örüntüsü: Bitkisel Kaynaklı Beslenme. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2019;47(2):1-10.
6. Sustainable Food Systems: Dietitians' Roles The Role of Dietitians in Sustainable Food Systems and Sustainable Diets The Role of Dietitians in Sustainable Food Systems and Sustainable Diets. Dietitians of Canada. 2020. [Available from: www.dietetistes.ca.
7. Spiker M, Reinhardt S, Bruening M. Academy of Nutrition and Dietetics: revised 2020 standards of professional performance for registered dietitian nutritionists (competent, proficient, and expert) in sustainable, resilient, and healthy food and water systems. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2020;120(9):1568-85. e28.
8. Burkhart S, Verdonck M, Ashford T, Maher J. Sustainability: nutrition and dietetic students' perceptions. Sustainability. 2020;12(3):1072.
9. Sustainable Food Cookbook. [Available from: http://app.luminpdf.com/viewer/6036c74d9dfd5d00121dc-51d?fbclid=IwAR01Gbbcuwir8gCf-dqVtFuDqZvXeiN8R8KpTeGzSwtVOpz-MuzhlZMxkQO-0.
10. I. Ulusal Lokman Hekim Beslenme ve Diyetetik Öğrenci Sempozyumu. 2021 [Available from: https://www.lokmanhekim.edu.tr/etkinlik/i-ulusal-lokman-hekim-beslenme-ve-diyetetik-ogrenci-sempozyumu/.
11. Ünal Özen G. Diyetisyen ve Diyetisyen Adaylarının Sürdürülebilir Beslenme Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. 2019.
12. Wilson N, Cleghorn CL, Cobiac LJ, Mizdrak A, Nghiem N. Achieving healthy and sustainable diets: a review of the results of

recent mathematical optimization studies. Advances in Nutrition. 2019;10(Supplement_4):S389-S403.

13. Edjabou LD, Smed S. The effect of using consumption taxes on foods to promote climate friendly diets–The case of Denmark. Food policy. 2013;39:84-96.
14. Willett W, Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., ... & Murray, C. J. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. The Lancet. 2019;393(10170):447-92.
15. Johnston JL, Fanzo JC, Cogill B. Understanding sustainable diets: a descriptive analysis of the determinants and processes that influence diets and their impact on health, food security, and environmental sustainability. Advances in nutrition. 2014;5(4):418-29.
16. BDA. Food Fact Sheet: Sustainable Diet.
17. WHO WHO. Breastfeeding [Available from: www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1.
18. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2009;49(1):112-25.
19. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, Berry EM, Lairon D, Ngo de la Cruz J, et al. Updating the mediterranean diet pyramid towards sustainability: Focus on environmental concerns. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(23):8758.
20. Food Loss and Food Waste [Available from: www.fao.org/food-loss-and-food-waste/flw-data.
21. Culliford A, Bradbury J. A cross-sectional survey of the readiness of consumers to adopt an environmentally sustainable diet. Nutrition Journal. 2020;19(1):1-13.
22. Türkiye. U. Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları [Available from: http://turkey.un.org/tr/sdgs.
23. WHO WHO. Obesity and overweight: World Health Organization. 2021.
24. FAO. Sağlıklı Beslenmek Önemlidir. Etkinlik Kitabı. [Available from: http://www.fao.org/publications/card/en/c/CA4694TR.
25. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. J Bulletin of the World health Organizatio. 2007;85:660-7.
26. Sürdürülebilir beslenmeyle ilgili on olgu

[Available from: www.deutschland.de/tr/topic/yasam/2021-beslenme-raporu-almanlarda-surdurulebilir-beslenme.

27. Alberdi G, Begiristain-Zubillaga M. The Promotion of Sustainable Diets in the Healthcare System and Implications for Health Professionals: A Scoping Review. Nutrients. 2021;13(3):747.

DİYABETLİ BİREYLERE DÜŞÜK KARBONHİDRATLI/YÜKSEK PROTEİNLİ BESLENME MODELİ ÖNERİLMELİ Mİ?

Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN
Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya

Diyabet özellikle de tip 2 diyabet beslenme alışkanlıklarındaki değişikler ve fiziksel inaktivitenin içinde yer aldığı yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak dünya çapında gün geçtikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1,2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre dünya genelinde 2021 yılında 20-79 yaş arasındaki diyabet prevalansı %10,5 (537 milyon) iken bu sayının 2030'da %11,3'e (643 milyon) ve 2045 yılında da %12.2'ye (783 milyon) yükseleceği öngörülmektedir. Yaklaşık iki bireyden birinin ise diyabet olduğundan haberdar olmadığı belirtilmektedir (3). Ülkemizde ise IDF verilerine göre durum çok daha ciddi boyutta olup, 2021 yılında 20-79 yaş arası yetişkinlerde diyabet prevalansının % 15.9 olduğu ve bu artış hızı ile devam edildiği takdirde de 2045 yılında en fazla diyabetli yetişkin sayısına sahip ülkeler arasında 10. sırada yer almamız (13.4 milyon) beklenmektedir (3).

Hatalı beslenme alışkanlıkları ve fiziksel inaktivite sonucunda oluşan pozitif enerji dengesi vücut ağılığı kazanımına, karaciğer, pankreas ve kasta yağ birikimine, bu durumda periferik dokularda insülin direnci ile pankreasta beta hücre disfonksiyonuna neden olarak tüm diyabet vakalarının %90-95'i olan Tip 2 diyabetin oluşumuna yol açmaktadır (2). Diyabetin dünya genelinde bu kadar hızlı artıyor olması yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanmasında etkili olan beslenme tedavisinde de farklı arayışların doğmasına neden olmuştur. Özellikle tip 2 diyabetli bireylerin %80-%90›ından fazlası aşırı kilolu veya obez ve insülin direncine sahiptir. Tip 2 diyabetlilerde vücut ağırlığı yönetimi, toplam vücut ağırlığının %5'i kadar küçük bir kayıpla bile kan basıncı, HDL kolesterol ve trigliserit gibi kardiyovasküler hastalık belirteçlerini ve glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirebilen diyabet tedavisinin önemli bir bileşenidir. Bu nedenle, tip 2 diyabetliler için uzun süreli vücut ağırlığı yönetiminin sağlanması şarttır (1, 4, 5). Diyabetin tıbbi beslenme tedavisinde hedef %5-15 kalıcı vücut ağırlığı kaybını sağlamaktır (2). Diyabetli hastalarda obeziteyi kontrol altına almak için sıklıkla obezite tedavisinde kullanılan düşük ve çok düşük enerjili diyetler, düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetler, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyetler ve aralıklı açlık diyetleri gibi popüler diyetlerin kullanılıp kullanılamayacağına yönelik çalışmaların başlamasına yol açmıştır (6-11).

Son yıllarda özellikle tip 2 diyabetli bireylerde düşük ve çok düşük karbonhidratlı beslenme modelinin HbA1c'yi ve antihiperglisemik ilaç ihtiyacını azalttığına, dolayısıyla gliseminin iyileşmesine katkı sağladığına dair kanıtlar gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları karbonhidrat kısıtlı beslenme modelinin özellikle de düşük karbonhidratlı (toplam enerjinin <%26'sı) olarak kabul edilenlerin kısa vadede HbA1c'yi düşürmede etkili olduğunu belirtmektedir (5, 12, 13). Tip 2 diyabetlilerde karbonhidrat kısıtlamasının kan glukozu seviyeleri ile insülinde azalma, yağ kütlesi ile vücut ağırlığında azalma, hepatik ve pankreatik yağda azalma, kan yağları ve kan basıncında

azalma, glukotoksisite ve insülin direncinde azalma ve açlıkta azalma gibi birçok olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (2, 14-18). Aslında insülinin 1921 yılında keşfine kadar çok düşük karbonhidratlı diyetler diyabetin bir tedavi seçeneği olarak görülmüş ve 1960'lara kadar önerilmeye devam eden çok düşük karbonhidratlı diyetler, 1971 ADA önerilerine kadar da kullanılmaya devam etmiştir (19). Düşük karbonhidratlı diyetlerde diyetin karbonhidrat içeriği azaldıkça, diyetin ya yağ içeriği ya da protein içeriği yükselmektedir.

Düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetlerin ise standart bir tanımı olmamakla birlikte genellikle toplam enerjinin %30'dan fazla protein içeren diyetler olarak tanımlanmaktadır. South Beach Diyeti, Stillman Diyeti, Zone Diyeti, Dukan Diyeti ve Paleolitik Diyet gibi diyetler yüksek proteinli popüler diyetlerdir (20-23). Bu diyetlerin protein içerikleri toplam enerjinin %28-64'u ve 2.3-4.3 g/kg/gün aralığında değişmektedir (20, 21).

Diyabetik bireylerde rehberlerin önerdiği tıbbi beslenme tedavileri ile yüksek proteinli diyetlerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ya da meta analizlerde sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Vaka kontrollü çalışmalarda düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetler vücut ağırlığı, BKİ, yağ kütlesi yüzdesi ve bel çevresinde azalma sağlasa da gruplar arasında fark olmadığı, karaciğer ve pankreastaki yağ yüzdelerinde ise anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (7, 12, 24). Aynı çalışmalarda düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetlerin glisemik kontrol üzerine etkileri karşılaştırıldığında HbA1c, açlık kan glukozu ve HOMA-IR anlamlı olarak azalırken, açlık insülinindeki azalma bazı çalışmalarda anlamlı bazılarında ise anlamlı bulunmamıştır (7, 12, 24). Ayrıca yüksek proteinli diyetlerin triaçilgliserol, serbest yağ asitleri, total kolesterol, VLDL kolesterol, ApoB ve TNF-α'da anlamlı azalmayla kardiyovasküler risk parametrelerinde iyileşme sağladığı (24, 25), bir başka çalışmada ise total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseritte fark olmadığı görülmüştür (24). Yüksek proteinli (%25-32) ve normal proteinli (%15-20) diyetlerin karşılaştırıldığı bir meta analizde yüksek proteinli diyetler vücut ağırlığı, HbA1c ve sistolik ile diyastolik kan basınçlarını azaltırken, açlık kan glukozu ile lipid profillerinde bir değişiklik yaratmadığı saptanmamıştır (26). Bir diğer meta analizde ise yüksek ve düşük proteinli diyetler karşılaştırılmış vücut ağırlığı kaybı, BKİ, yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi, diyastolik ve sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol arasında anlamlı fark yok iken, sadece yüksek proteinli diyette trigliserit değerlerinin anlamlı olarak daha fazla azaldığı; açlık kan glukozu, açlık insülini ve HbA1c arasındaki değişimlerde ise diyet etkilerinin benzer olduğu görülmüştür (1). Düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyet ile diğer diyetlerin karşılaştırıldığı meta analizde de vücut ağırlığı kaybı, yağ kütlesi kaybı, trigliserit ve açlık insülininde yüksek proteinli diyette anlamlı fark görülürken, yağsız kas kütlesi, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, HbA1c ve açlık kan glukozunda anlamlı fark gözlenmemiştir (27). Et, balık, kümes hayvanları, yumurta, meyve, sebze, yağlı tohumlar, kanola yağı, mayonez ve balın tüketildiği, süt ürünleri, baklagiller, tahıllar, patates ve potasyum klorür içeren besinlerden uzak durulan, tüketilen besinler nedeniyle protein ve yağ içeriği yüksek ve diyetteki besinlerin en az %60'ını çiğ tüketmeye dayanan Paleolitik diyeti ile ADA diyet önerilerinin karşılaştırıldığı çalışmada ise Paleo grubunda vücut ağırlığı kaybının benzer, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, açlık kan glukozu ve fruktozamindeki azalmaların ise anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmada paleolitik diyetin kısa süreli tüketiminin bile Tip 2 diyabetli bireylerde glikoz kontrolünü ve lipit profillerini iyileştirdiği belirtilmektedir (23). Düşük karbonhidratlı yüksek proteinli

diyetlerin renal fonksiyonlara olan etkisi incelendiğinde ise diğer diyetlerle GFR, albümin atımı, serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri ve BUN değerleri arasında farklılık olmadığı belirtilmektedir. Ancak konu ile ilgili yapılan çalışmaların kısa süreli olması nedeniyle böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenmemiş olabileceği düşünülmektedir (7, 28, 29). Özetle düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetlerin kısa dönemde (2 gün-10 hafta) glisemik dengeyi (özellikle postprandiyal) iyileştirmede, insülin ve ilaç gereksinimini azaltmada, kan lipitleriyle ilgili sonuçlar çelişkili olsa da TG üzerinde olumlu etkileri olduğu (30) ve böbrek yetmezliği olmayan tip 2 diyabetlilerde renal fonksiyonları olumsuz etkileyeceğine dair yeterli kanıt olmadığı söylenebilmektedir.

Proteinler genel olarak besinlerin termik etkisini ve yağsız doku kütlesini artırarak, negatif enerji dengesiyle enerji harcamasını artırmakta; GLP-1, peptid YY, kolesistokinin ve leptin gibi bazı gastrointestinal hormonların salınımını artırarak da tokluk hissi sağlayarak, besin alımını azaltmak yoluyla ağırlık kaybına yol açmaktadır (31-33).

Yüksek proteinli diyetlerde yüksek yağlı diyetlerde olduğu gibi vücut yağlarının lipolizine ve yağ asidi metabolizmasında ikincil ürün olarak keton cisimciklerinin oluşumuna, ketonlarda inatçı bulantı, kusma, ağız kokusu ve yorgunluk gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (33, 34). Ayrıca kas ve karaciğerdeki glikojen depolarının kullanımıyla vücuttan su kaybına ve dehidratasyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yüksek proteinli diyetlerin uzun süreli kullanımı hiperfiltrasyon, artmış glomerüler yük ve proteinüriye neden olmakta ve filtre edilmiş protein, böbrek tübüllerine zarar vermekte ve interstisyel dokuya girdikten sonra inflamasyona yol açmaktadır. Ayrıca artmış plazma ürik asidi de gut ve nefrolitiazis oluşumuna neden olabilmektedir (35). Proteinden zengin besinler aynı zamanda yağdan da zengin olduğu için yüksek proteinli diyetlerin uzun süre kullanımı yağ alımında artışa dolayısıyla dislipidemiye neden olarak, ateroskleroz ve insülin direncine zemin hazırlamaktadır (35). Dolayısıyla bu diyetlerin uzun süreli kullanımlarının böbrek ve karaciğer hastalıkları ile kardiyovasküler hastalıklara sebep olarak sağlığı tehdit edebileceği bildirilmektedir. Yüksek kırmızı et tüketimi sonucunda kolerektal kanser riskinde artış ve posa alımındaki azalmaya bağlı olarak konstipasyonla karşılaşılabilmektedir. Özellikle Paleo diyeti yapanlarda iyot, B grubu vitaminleri ve kalsiyum; yüksek proteinli diğer diyetleri yapanlarda ise C ve D vitamini, folik asit ve kalsiyum eksiklikleri görülmektedir. Kalsiyum eksikliğine bağlı olarak da kemik mineral kayıpları ile karşılaşılmaktadır (33, 35). Ayrıca yüksek proteinli diyetler ile yüksek protein alımı ve yetersiz posa alımı disbiyozise neden olarak birçok kronik hastalığın oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir.

Sonuç olarak, renal fonksiyonları normal olan diyabetli bireyler için önerilen protein alımı enerjinin %15-20'si olmakla birlikte yeni kanıtlar diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde bile glomerüler filtrasyon hızının düşme hızını değiştirmediği ve yetersiz beslenme riskini artırabileceğinden dolayı diyet protein miktarının 0,8 g/kg/gün altına düşürülmemesini önermektedir (36, 37).

Düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetler kısa dönemde glisemik kontrolü iyileştirirken, diyabetik bireylerde vücut ağırlığı kaybını sağlasa da bu faydaların uzun dönemde de görüldüğüne dair kanıtlar yetersizdir. Ayrıca ketoasidoz riski nedeniyle kullanımlarına dikkat edilmelidir. Dolayısıyla ağırlık kaybını sağlamak için yüksek proteinli diyetlerin özellikle hamile ve emziren kadınlar, böbrek hastalığı olanlar, yeme bozukluğu olan veya riski taşıyan diyabetikler ve potansiyel ketoasidoz riski nedeniyle insülin, sülfonilüre ve SGLT2 kullananlarda önerilmemesi

gerekmektedir. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabetin tedavisi ve komplikasyonları açısından net etkisi henüz bilinmemektedir. Ayrıca, protein açısından zengin besinler, özellikle doymuş yağlar ve diyet kolesterolü olmak üzere genellikle yağ açısından da zengindir ve bu diyetlerin kan lipidleri üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmediği için geniş örneklemli ve uzun süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabetli bireylere yaş, kültür, diyabet tipi ve süresi, eşzamanlı uygulanan tıbbi tedaviler, beslenme gereksinimleri, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, ekonomik durum, aktivite düzeyi ve tedavi hedeflerini dikkate alan bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisinin önerilmesi hastalığın yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Zhao WT, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao TT. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):e13754.
2. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jonsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ. 2021;372:m4743.
3. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation; 2021.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1).
5. Chester B, Babu JR, Greene MW, Geetha T. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(8):e3188.
6. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. Nutrients. 2019;11(5).
7. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54(4):731-40.
8. Wolfram T, Ismail-Beigi F. Efficacy of high-fiber diets in the management of type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2011;17(1):132-42.
9. Anton SD, Hida A, Heekin K, Sowalsky K, Karabetian C, Mutchie H, et al. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. Nutrients. 2017;9(8).
10. Saslow LR, Daunbenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P, Hecht FM. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. Nutr Diabetes. 2017;7(12):304.
11. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. Diabet Med. 2019;36(3):326-34.
12. Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA(1c) and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2019;62(11):2066-78.
13. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013;97(3):505-16.
14. Merrill JD, Soliman D, Kumar N, Lim S, Shariff AI, Yancy WS, Jr. Low-Carbohydrate and Very-Low-Carbohydrate Diets in Patients With Diabetes. Diabetes Spectr. 2020;33(2):133-42.
15. Dyson P. Low Carbohydrate Diets and Type

2 Diabetes: What is the Latest Evidence? Diabetes Ther. 2015;6(4):411-24.

16. Wheatley SD, Deakin TA, Arjomandkhah NC, Hollinrake PB, Reeves TE. Low Carbohydrate Dietary Approaches for People With Type 2 Diabetes-A Narrative Review. Front Nutr. 2021;8:687658.
17. Silverii GA, Botarelli L, Dicembrini I, Girolamo V, Santagiuliana F, Monami M, et al. Low-carbohydrate diets and type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2020;57(11):1375-82.
18. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-Carbohydrate Diets in the Management of Obesity and Type 2 Diabetes: A Review from Clinicians Using the Approach in Practice. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7).
19. Yamada S. Paradigm Shifts in Nutrition Therapy for Type 2 Diabetes. Keio J Med. 2017;26(66):33-43.
20. St Jeor ST, Howard BV, Prewitt TE, Bovee V, Bazzarre T, Eckel RH, et al. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. Circulation. 2001;104(15):1869-74.
21. High protein low card diet [Available from: https://healthjade.net/the-high-protein-diet/]
22. Wyka J, Malczyk E, Misiarz M, Zolotenka-Synowiec M, Calyniuk B, Baczynska S. Assessment of food intakes for women adopting the high protein Dukan diet. Rocz Panstw Zakl Hig. 2015;66(2):137-42.
23. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, Stratford S, Xiao A, Sebastian A, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr. 2015;69(8):944-8.
24. Liu K, Wang B, Zhou R, Lang HD, Ran L, Wang J, et al. Effect of combined use of a low-carbohydrate, high-protein diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018;108(2):256-65.
25. Alzahrani AH, Skytte MJ, Samkani A, Thomsen MN, Astrup A, Ritz C, et al. Effects of a Self-Prepared Carbohydrate-Reduced High-Protein Diet on Cardiovascular Disease Risk Markers in Patients with Type 2 Diabetes. Nutrients. 2021;13(5).
26. Dong JY, Zhang ZL, Wang PY, Qin LQ. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2013;110(5):781-9.
27. Clifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets--a systematic review and meta analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(3):224-35.
28. Sargrad KR, Homko C, Mozzoli M, Boden G. Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Diet Assoc. 2005;105(4):573-80.
29. Suyoto PST. Effect of low-carbohydrate diet on markers of renal function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(7):e3032.
30. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Erratum to "Nutrition Therapy": Canadian Journal of Diabetes 2018;42(S1):S64-S79. Can J Diabetes. 2019;43(2):153.
31. Mikkelsen PB, Toubro S, Astrup A. Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate. Am J Clin Nutr. 2000;75(5):1135-41.
32. Wilkinson M, Imran, S. Neuroendocrine Regulation of Appetite and Body Weight. In Clinical Neuroendocrinology: An Introduction. Cambridge Cambridge University Press.; 2019. p. 53-74.
33. Franz MJ. Protein and diabetes: much

advice, little research. Curr Diab Rep. 2002;2(5):457-64.

34. Navruz S, Tek, N.A. Yüksek proteinli diyet akımlarının vücut ağırlığının korunması ve sağlık üzerine kısa ve uzun dönemli etkileri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;3(1):656-73.
35. Kennedy RL, Chokkalingam, K., Farshchi, H.R. Nutrition in patients with Type 2 diabetes: are lowcarbohydrate diets effective, safe or desirable? Diabetic Medicine. 2005:821–32.
36. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022.
37. TÜRKDİAB. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi: Türk Diyabet Vakfı; 2021.

DİYABET VE MEVSİMLERİN İLİŞKİSİ

Prof. Dr. İnan ANAFOROĞLU
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Diyabet ve mevsimlerin arasında bir ilişki olabileceğine ilk olarak Adams Franklin tarafından 1926 yılında dikkat çekilmiştir. Hastalıkları ani olarak başlayan 317 'akut diyabetli' hastanın, büyük ihtimalle bu hastalar Tip 1 diyabetli (T1DM) idi, en çok sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında tanı aldığına dikkat çekmiş, bu durumun da T1DM etyolojisinde suçlanan viral enfeksiyonların bu aylarda daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (1). Diyabet ve mevsimlerin ilişkisi en çok T1DMli hastalarda çalışılmıştır.

T1DM'in oluşmasına sebep olan beta hücrelerinin otoimmün yıkımında pek çok genetik yatkınlık ve çevresel faktörler söz konusudur ancak bu faktörler tam olarak henüz ortaya konamamıştır. T1DM prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde değişmektedir; en yüksek oranda diyabet kuzey Avrupa ülkelerinde görülmektedir (45-65/100000 çocuk), Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran yaklaşık 22.3/100000 çocuktur (2). Dünya üzerindeki ülkelerde diyabet sıklığının arttığı da ayrıca bilinen bir gerçektir; 57 ülkedeki 112 merkezde, 14 yaş ve altındaki 84 milyon çocuğun 1990-1999 yılları arasındaki izleminde yıllık insidans artışı %2,8 olarak bulunmuştur. Çalışmanın ilk etabında 1990-1994 yılları arasındaki yıllık artış %2,4 (%95 CI 1.3-3.4), ikinci periyod olan 1995-1999 arasında ise yıllık artış %3,4 (%95 CI 2.7-4.3) olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 84 milyon çocukta 43.013 yeni T1DM vakası tespit edilmiştir (3).

Bu farkın mevsimlerle, çevresel faktörlerle, güneşe maruz kalınan süre, coğrafi konumla ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Mevsimlerle olan ilişkinin genel olarak belli mevsimlerde belli viral enfeksiyonların sayısının ve görülme sıklığının artması, insülin duyarlılığını, immün modülasyonu ve sistemik inflamasyonu etkileyebileceği düşünülen D vitaminine maruziyetin değişmesi, ortamın sıcaklığı, nem oranının değişmesi, buna bağlı olarak dehidratasyon veya çocuklarda aktivite oranının değişmesi gibi faktörlerin etkili olabileceği öne sürülmüştür.

Bu konudaki çalışmalar temel olarak T1DMli kişilerin hastalığının başlangıç zamanı ve T1DMli kişilerin doğum zamanına göre yapılmıştır. Doğumun gerçekleştiği mevsimin önemi bebeğin in utero dönem boyunca maruz kaldığı çevresel faktörlerle ilişkili olabilir; örneğin enfeksiyonlar, güneş ışığı dolayısıyla D vitamini alımı gibi. On dokuz Avrupa ülkesini kapsayan EURODIAB kohortunda 15 yaşın altında T1DM gelişen çocuklarda T1DM gelişme riski ve mevsim ilişkisi incelenmiş İngiltere hariç diğer Avrupa ülkelerinde bir ilişki bulunamamış, bu durumun diğer ülkelere göre İngiltere'nin coğrafi olarak daha az güneş ışığı alması ilişkili olabileceği öne sürülmüş (4). Buna rağmen bazı daha küçük ölçekli çalışmalarda ilkbahar ve yazın doğanlarda sonbaharda

ve kışın doğanlara göre daha yüksek bir insidans olduğu gösterilmiştir (5-7). Avrupa ülkeleri, Amerika, Avustralya ve İsrail'de T1DM gelişen çocuklar araştırıldığında mevsimsel paternin sadece etnik olarak homojen olan gruplarda (örneğin Aşkenaz Yahudileri, İsrailli Araplar, Afro-Amerikanlar) belirgin olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışma grubu çalışmaların gösterdiği farklı sonuçların popülasyonların farklı etnisitelere mensup olmaları ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (8). Diyabetin ortaya çıkış zamanı ile mevsimlerin ilişkisi de detaylı olarak araştırılmıştır. Finlandiya'da 4993 çocuk ve adölesanda yapılan bir çalışmada en çok vaka sonbahar ve kış aylarında en çok da Ocak ayında tanı almış. Kızlarla erkekler arasında bir fark bulunmamış, daha küçük yaşlarda mevsim etkisi daha belirginleşmiş. Bu durumun çocukluk çağında geçirilen o döneme özgün enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği konusunda yorum yapılmış. Ayrıca küçük çocukların daha az dışarı çıktığı ve ebeveynleri tarafından güneşten daha fazla korunmuş olabileceği ileri sürülmüş. Ayrıca yaz aylarında kişilerin zaten çok fazla susama hissetmeleri nedeniyle hastalığın semptomlarının tanınmamasına bağlı daha geç tanı almış olabileceği düşünülmüştür. Bir de yaz dönemi tatil dönemine denk geldiği için hekime-sağlık sistemine ulaşmada zorluk yaşanmış olabileceği de ileri sürülmüştür (10). Pittsburgh'da 1967-1976 yılları arasında tanı alan 901 vaka incelendiğinde 20 yaşın altındaki tüm vakalar değerlendirildiğinde bir fark bulunmamış ancak 5-9 yaş ve 10-14 yaşlarında tanı alan vakalarda bariz bir mevsimsel patern izlenmiştir. Ayrıca erkeklerin yaz aylarında daha az tanı aldığı gözlenmiştir (11). Cinsiyet farkının gözlendiği bir başka çalışma ise bu çalışmadan farklı olarak, İrlanda'da 1980-1996 yılları arasında doğan 951717 çocuğun incelenmesi ile yapılmış; bu dönemde görülen 303 yeni tanı T1DM vakasında yaz mevsiminde doğan erkek çocuklarında hastalığın daha sık görüldüğünü göstermiştir (12). Bu olası mevsimsel ilişkinin elbette D vitamini ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Avustralya'da 1980-2014 yılları arasında doğan 1819 T1DMli çocuk ile 27259 sağlıklı çocuğun her trimester için, hayatın ilk yılında maruz kaldığı toplam ambiyan eritemal ultraviyole radyasyonun (UVR) dozu NASA uydusundan alınan verilerle hesaplanmış ve 3. trimesterda anneleri en yüksek UVR'ye maruz kalan erkek bebeklerde T1DM riski en az maruz kalan grupla karşılaştırıldığında %42 daha az bulunmuştur. Hayatın ilk yılında yüksek UVR yine erkek çocuklarda daha düşük T1DM riski ile ilişkili bulunmuştur. UVR dozu ile T1DM gelişme riski arasında bir ilişki kız çocuklarda gösterilmemiştir (13). Normalde solar radyasyonun insan sağlığı üzerinde özellikle moleküler (DNA hasarı gibi) ve hücresel hasar (Langerhans ve dermal dentritik hücre göçü gibi) yapma gibi ciddi etkileri olabilir. Ancak D vitaminin insülin duyarlılığını artırma, sistemik inflamasyonda azalma ve immün modülasyon üzerine de etkileri olabileceği son yıllarda sıklıkla dile getirilmeye başlanmıştır. D vitamini reseptörlerinin (VDR) pankreasta beta hücrelerinde gösterilmesi ve insan insülin geninde D vitaminine cevap veren promoter bölgenin gösterilmesinin yanında D D vitaminin aynı zamanda T hücreli cevapları düzenlemede görev aldığı ve böylece beta hücrelerini immün bir saldırıdan koruyabileceği gösterilmiştir (14). Kalsitriol ve analoglarının IL-1 aracılı beta hücre fonksiyonu inhibisyonunu ve IFN-y aracılı beta hücrenin MHC-sınıf I-II ekspresyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (15). VDR'nin ayrıca tip 2 diyabet gelişiminde etkili olan en az dört mekanizmayı etkilediği de öne sürülmüştür; kalsiyum metabolizmasının değişimi, adiposit aktivitesinin düzenlenmesi, insülin sekresyonunun düzenlenmesi, sitokin üretiminin düzenlenmesi (16). D vitamini düzeyi ile diyabet-insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığı arasında bir ilişki

gösterilmiş olsa da dışarıdan verilen D vitaminin güneş ile sentezlenen D vitamini etkisini gösterip göstermeyeceği ise bir tartışma konusudur (17, 18). Bir hayvan modelinde hayvanlara verilen yüksek yağlı diyet sonucunda UVR'ye maruz bırakılan grupta metabolik sendrom gelişimi engellenmiş, sadece dışarıdan verilen D vitamini desteği aynı etkiyi göstermemiştir. UVR ile birlikte D vitamini verildiğinde bu hayvanlardaki etki özellikle yağlı karaciğer gelişiminin engellenmesinde daha etkili olmuştur. UVR'nin ciltten nitrik oksit salınımını artırdığı gözlenmiştir. Diyetteki vitamin D TNF-α düzeylerini baskılarken UV ile bu etki gözlenmemiştir (19). Bu konuda şüphesiz ki prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevsim sıcaklıklarının artmasının da diyabet sıklığını artırabileceği öne sürülmüştür. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1996-2009 yılları arasında ortaya çıkan diyabet vakaları izlenmiştir. Hava ısısındaki her 1°C artış yaşa göre düzeltilmiş diyabet insidansını her 1000 kişi için 0,314 (95% CI: 0,194–0,434) artırmış bulunmuştur. Bu ABD'de her yıl 100000 yeni vaka demekken dünya çapında glukoz intoleransı sıklığı 0,170% (95% CI: 0,107–0,234%) artmış bulunmuştur. Benzer değerler obezite için de benzer şekilde bulunmuştur (20). Yine İspanya'da yapılan 5.072 kişilik bir çalışmada daha yüksek hava sıcaklığına maruz kalma ile kan şekeri ve insülin direnci arasında korelasyon bulunmuştur (21). Dış ortam sıcaklığının artmasının glukoz metabolizmasını kahverengi yağ doku oranını azaltarak etkilediği öne sürülmüştür (20, 21). Ayrıca ortamın sıcak ve nemli olmasının dehidratasyonu ve hemokonsantrasyonu artırarak glisemi düzeylerini artırabileceği, yine sıcağa bağlı olarak aktivitenin azalmasının da bu duruma katkı sağlayabileceği düşünülmüştür (21).

Son yıllarda tüm dünyada gestasyonel diyabet sıklığının da arttığı gözlenmektedir. Klasik risk faktörleri yaşam tarzı, genetik faktörler, fiziksel inaktivite, obezite, parite, aile hikayesi iken son yıllarda bu artmış sıklıkta çevresel faktörler ve endokrin bozucuların da etkisi tartışılmaktadır. İklim değişiklikleri ve mevsimsel etkiler de yine son zamanlarda gündeme gelen konulardır. Preston ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları bu konuda yapılan 16 çalışmayı kapsayan bir derlemede yaz aylarında gebelik şekerinin daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Kış aylarında, gebelik aylarının çoğunun geçirildiği dönemde daha az güneş ışığına, doğal olarak daha az D vitaminine maruz kalma, yine ortam sıcaklığının artmasına bağlı olarak kahverengi yağ dokunun azalması etkili olabilecek faktörler olarak değerlendirilmiştir (22). Doğuran kadınların doğum mevsimleri ile gebelik şekeri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada 2014-2019 yılları arasında 79.292 kadın incelenmiş yazın doğan kadınlarla diğer mevsimlerde doğan kadınlar arasında GDM gelişme riski açısından fark olmadığı gösterilmiştir (23). Bu çalışmada 1985 yılından sonra doğan kadınların glukoz değerleri daha yüksek bulunmuştur (23).

Sonuç olarak;

T1DM gelişimin mevsimlerden etkilendiği söylenebilir, T1DM sıklığı yazın ve ilkbaharda doğan çocuklarda daha sıktır. Bu durum erkek çocukları ve 15 yaşın altındaki çocuklarda daha belirgin. UVR'ye maruziyet, D vitamini düzeyi ve viral enfeksiyonlar T1DM gelişimini etkileyebilir.

Tip 2 diyabet gelişiminde kahverengi yağ dokusuna bağlı olarak daha çok ortam ısısı etkili bir faktör gibi görünmektedir. Kişilerin D vitamini metabolik durumlarını etkileyebilmektedir. Ancak D vitaminini dışarıdan almak yerine güneş vasıtası ile sentezlemenin hastalığı önlemede daha etkili olabileceği söylenebilir. Gestasyonel diyabet gelişmesinde de mevsimlerin etkisi göz ardı edilmemelidir.

Bu konuların net olarak ortaya konabilmesi için daha fazla kontrollü, prospektif

çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Kaynaklar

1. The seasonal variation in the onset of acute diabetes. The age and sex factors in 1000 diabetic patients. Adams SF. 1926, Arch Intern Med; 37: 861-864
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. 2022, Pediatr Diabetes ;23(8): 1160
3. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. The DIAMOND Project Group. 2006, Diabet Med; 23: 857–866
4. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. Diabetologia 2001; 44:B67–B74.
5. Rothwell PM, Staines A, Smail P, Wadsworth E, McKinney P. Seasonality of birth of patients with childhood diabetes in Britain. Br Med J 1996; 312: 1456–1457
6. Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 289–296.
7. Laron Z. Interplay between heredity and environment in the recent explosion of type 1 childhood diabetes mellitus. Am J Med Genet 2002; 115: 4–7.
8. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. Isr Med Assoc J 2005; 7: 381–384.
9. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia 1999; 42: 51–54
10. Turtinen M, Taina Härkönen T, Ilonen J, Parkkola A, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes Register. Seasonality in the manifestation of type 1 diabetes varies according to age at diagnosis in Finnish children. Acta Paediatr . 2022 May;111(5):1061-1069.
11. Fishbein HA, LaPorte RE, Orchard TJ, Drash AL, Kuller LH, Wagener DK. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus registry: seasonal incidence. Diabetologia 1982 23: 83-85
12. Roche EF, Ley H, Hoey HMCV, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. J Pediatr Endocrinol Metab 2003 Jun;16(5):779-82.
13. Miller KM, Lucas RM, Davis EA, de Klerk NH. Higher ultraviolet radiation during early life is associated with lower risk of childhood type 1 diabetes among boys. Nature Sci Rep 2021 Sep 20;11(1):18597.
14. Marino R, Misra M: Extra-skeletal effects of vitamin D . Nutrients. 2019, 11:1460.
15. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al.: Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. Nutrients. 2019, 11:2185
16. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2008, 10:185-97.
17. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, Staten M. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;381:520-30
18. Autier P, Mullie P, Marcau A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M.Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic

review of meta-analyses and randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Dec;5(12):986-1004.

19. Geldenhuys S, Prue HH, Endersby R, Jacoby P, Feelisch M, Weller RB, Matthews V, Gorman S.Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. Diabetes . 2014 Nov;63(11):3759-69.
20. Blauw LL, Aziz NA, et al., BMJ Open Diabetes Research and Care 2017 205 e000317
21. Valdes S, Doulatram-Gamgaram V, Lago A, Torres FG, Badia-Guillen R, Olveira G, Goday A, Calle-Pascual A, Castano L, Castell C, Delgado E, Menendez E, Franch-Nadal J, Gaztambide S, Girbes J, Gomis R, Ortega E, Galan-Garcia JL, Aguilera-Venegas G, Soriguer F, Rojo-Martinez G. Ambient temperature and prevalence of diabetes and insulin resistance in the Spanish population: Di@bet.es study. Eur J Endocrinol. 2019 1; 180 (5):273-280.
22. Emma VP, Eberle C, Brown FM, James-Todd T. Climate factors and gestational diabetes mellitus risk - a systematic review Environ Health. 2020 Nov 9;19(1):112.
23. Yang D, Oiu J, Qin A, Chen L, Yang Y, Huang Z, Qian J, Zhu W.Blood Glucose Level, Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Birth Season: A Retrospective Cohort Study Front Endocrinol (Lausanne) 2021 16;12:793489.

DİYABETİK OTONOMİK NÖROPATİDE SUDOMOTOR TUTULUM

Doç. Dr. Kader UĞUR
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinin yaşamları süresince, diyabetik nöropati geliştirdikleri öngörülmektedir. Diyabetik nöropati artmış morbidite ve mortalite, azalmış yaşam kalitesi ve neden olduğu diyabetik ayak gibi tedavisi uzun ve zorlu bir süreç olan komplikasyonla ekonomik açıdan topluma büyük yük getiren önemli bir sağlık problemidir. Sıklığı diyabetin süresi ve glisemi değerlerinin yüksekliği ile yakın ilişki halindedir. Otonomik nöropatinin bir tulumu olan sudomotor disfonksiyonda terleme bozuklukları, sıcaklık intoleransı ve termoregülasyonda azalma görülmektedir. Tanısında kullanılan, sural sinir trasesinden intraepidermal sinir lif dansite ölçümü ve kobalt II bileşiğinin maviden pembeye renk değişimine neden olan indikatör plaster gibi testler kullanılmakla birlikte ne yazık ki kesin tedavisi bulunmamaktadır. Ortam ısısının uygun olarak düzenlenmesi, giysileri soğutmak ve sıcak ortamlardan kaçınmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri semptomları iyileştirebilir. Tedavisi titiz ayak bakımını içermektedir. Sonuç olarak diyabetin kontrol altında tutulması gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde en önemli faktörlerden biri olarak durmaktadır.

Giriş

Diabetes mellitus (DM), tüm dünyada sıklığı giderek artan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetin artış hızıyla birlikte görülen kronik komplikasyonlarla özellikle de mikrovasküler komplikasyonlardan birisi olan diyabetik nöropati ile sık karşılaşılmaktadır. Sinir sisteminin tutulduğu bölgeye göre farklı kliniklerle karşımıza çıkmaktadır. Genellikle diyabetin ileriki yıllarında ve distal periferik nöropati ile birlikteliği sıktır. Diyabetik nöropati, diyabetin en önemli ve sık komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık %50'sinin yaşamları süresince, diyabetik nöropati geliştirdikleri öngörülmektedir. Nöropati prevalansı diyabetin süresi ve glisemi değerlerinin yüksekliği ile yakın ilişki halindedir. En sık görülen nöropati formu simetrik distal nöropatiler ve otonom nöropatilerdir (1). Sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik nöropatiyi önlemede nispeten etkili olsa da, tip 2 diyabette yeterince etkili olduğu gösterilememiştir (2). Diyabetik otonom nöropati çoklu organ tutulumu ve sinsi seyirli olması nedeniyle genellikle geç tanı konulmakla birlikte tam tersine semptomlar ayrıntılı incelenmeden nöropati tanısı ile izleme alınan hastalarda olası diğer tanıların atlanmasına neden olabilmektedir (3, 4). Bu çalışmada diyabetik nöropatinin alt grubu olan otonomik nöropatide sudomotor tutulumun tanı, tedavi ve takibi güncel bilgiler eşliğinde yakından tartışılacaktır.

Etyopatogenez

Diyabetik nöropatinin etyopatogenezini açıklamak üzere birçok faktör üzerinde durulmuştur. Kronik hiperglisemiden

dolayı biriken sorbitol sonucu NADH/NAD oranının artışı, NADPH azalışı ve nihayetinde reaktif oksijen türevlerinin ortamdaki artışı gerçekleşmektedir. Bu durum da protein kinaz C aktivitesinin ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artışını ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca aldoz redüktazın kofaktör olarak NADPH kullanması, aynı kofaktörü kullanan glutatyon redüktaz yolağı için glutatyonun azalmasıyla oksidatif stresin daha da artmasına neden olmaktadır. Bunun dışında nörotropik büyüme faktörlerinin azalması ve esansiyel yağ asitlerinin eksikliği sonucunda endonöronal kanlanmanın azalması ve nöronlarda hipoksiye yol açmaktadır. Sonuçta diyabet patogenezinde olduğu gibi diyabetik nöropatinin de patolojisi oldukça komplekstir (5,6,7). Diyabetik otonomik nöropati (DON) sempatik ve parasempatik sistemin etkilenmesi sonucu, otonom sistemin etkilenmesine bağlı otonomik bulguların izlendiği periferik nöropati tipidir (8). Otonom nöropatilerde sadece otonom bulgular olabileceği gibi motor ya da duysal bulgular da eşlik edebilir (9,10). Semptomlar tutulan sisteme göre değişmekle birlikte ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, diyare, mesane ya da cinsel disfonksiyon, terleme bozuklukları şeklinde olabilir. Otonomik nöropatiler pek çok nedenle ortaya çıkabilir. En sık neden diğer polinöropatilerde olduğu gibi DM'dir (9). Patofizyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte hiperglisemi, mikrovasküler hasar, oksidatif stres, protein glikolizasyonu ve immün mekanizmalar suçlanmaktadır (11). Hastalarda otonomik disfonksiyon gelişme riski hastalık süresi, hastanın yaşı, kötü glisemik kontrol, mikrovasküler komplikasyonların varlığı, hiperlipidemi ve hipertansiyon varlığı ile artmaktadır. Prevelansı net olarak bilinmemekle birlikte diyabetik otonom nöropati sıklığı yapılan çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. Bunun nedeninin hasta seçimine, tanı kriterlerine, yapılan testlere, çalışmanın yapıldığı merkezin kaçıncı basamak olduğu gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Büyük hasta popülasyonuyla yapılan bazı çalışmaların sonucunda oranın %16,7 ile 34,3 arasında saptandığı bildirilmiştir (4,12). Tip 2 diyabetik hastalarda nöropati sıklığı %45 iken, tip 1 diyabette %54-59 olarak rapor edilmiştir (4,6). Sempatik disfonksiyonun diğer bulguları olan sudomotor disfonksiyona ait olarak özellikle kranial ve trunkal bölgelerde şiddetli terleme şeklinde izlenebilir (13). Diyabetik otonomik nöropati sıklıkla kronik süreçli olmasına karşın akut formlarda da izlenebilir ancak sadece diabetes mellitusun kendisi değil birlikte olabilecek otomimmün ganglionöropati ve diabetes mellitus tedavisi ile tetiklenen nöropatilerde de otonomik tutulumlar olabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda otonomik tutulum gözlendiğinde diğer faktörler de gözden geçirilmelidir. Diyabetik polinöropatinin tüm tutulumlarında olduğu gibi otonomik nöropatide de en uygun tedavi stratejisi iyi glisemik kontroldür (14). Ayrıca risk faktörleri olarak; Yetersiz glisemik kontrol, kadın cinsiyet, ileri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabetin süresi, hiperlipidemi, vasküler bozukluklar, sigara, aşırı alkol kullanımı, genetik yatkınlık: HLA-DR 3/4 fenotipi, otoimmun faktörler, D vitamini eksikliği ve uzun boy da sayılabilir (15).

Diyabetik nöropatinin çok sayıda alt grubu tanımlanmıştır (Tablo 1).

Ayırıcı Tanı

Otonom nöropatinin tanısı diğer olası nedenler dışlandıktan sonra konur. Ayırıcı tanıda idiopatik ortostatik hipotansiyon, adrenal yetersizlik, karsinoid sendrom, feokromasitoma, nöroendokrin tümörler, antikolinerjik ilaçlar, alkol kullanımı, üremi, çevresel toksinler, monoklonal gamapati, multiple myelom, Waldenström's makroglobulinemi gibi paraproteinemik nöropatiler, B12, B1, B6 vitamin eksiklikleri, kronik inflamatuar demyelinizan polinöropati, edinsel nöropati, paraneoplastik nöropatiler, vaskülit, bağ doku hastalıkları

Diffüz Simetrik Polinöropati

A. Diffüz Nöropati
Primer küçük lif nöropatisi
Primer kalın lif nöropatisi
Mikst küçük ve kalın lif nöropatisi
Otonomik
Kardiyovasküler: İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, ani ölümler
Gastrointestinal: Diyabetik gastroparezi, diyabet enteropatisi, kolon hipomotilitesi
Ürogenital**:** Diyabetik sistopati, erektil disfonksiyon, kadın cinsel disfonksiyonu
Sudomotor disfonksiyon: Distal hipohidrozis/anhidrozis, gustatuar terleme, hipogliseminin farkında olmama, anormal pupiller fonksiyon

B. Mononöropati (Mononöritis Multipleks)
(Atipik formları)
İzole kranial veya periferik sinir tutulumu
(3. kranial sinir, ulnar, median, femoral, peroneal)
Mononöritis mültipleks

C. Radikülopati veya poliradikülopati (Atipik formları)
Radikülopleksus nöropatisi
(Lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amiyotrofi)
Torasik radikülopati

Tablo 1: Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA)'nin Diyabetik Nöropati Sınıflaması (6)

ve diğer immün aracılıklı hastalıklar bulunmaktadır (3,16,17). Elektrofizyolojik ve diğer fonksiyonel testler tanıda kullanılabilir ancak sensitivite ve spesifiteleri yüksek değildir. Diyabetik otonom nöropatinin bir alt başlığını da sudomotor tutulum oluşturmaktadır.

Tanım

Sudomotor sistem, çeşitli çevresel ve bireysel faktörlere yanıt olarak otonom sinir sistemi tarafından ter bezi aktivitesinin kontrolünü ifade etmektedir. Periferik sempatik kolinerjik sistem ter fonksiyonu ve vücut ısısını düzenlemektedir (18,19). Ter bezleri sudomotor, postgangliyonik, ince, miyelinsiz kolinerjik sempatik C-lifleri tarafından innerve edilir (20) Afferent ve somatik nöronlar olan C sınıfı ve A delta liflerinin lateral spinotalamik yolla hipotalamusun preoptik nükleusuna sinyal iletimi gerçekleşmektedir. Efferent yollar ipsilateral olarak omuriliğin intermediolateral kolonundaki preganglionik sempatik kolinerjik nöronlara ulaşmakta, paravertebral sempatik ganglionlardaki kolinerjik sudomotor nöronlarla sinaps yapmaktadır.

Sonuçta oluşan aksiyon potansiyeliyle asetilkolin salınmakta, hücre içi kalsiyum depolarının salınımı ve klorür, sodyum ve suyun kanal lümenine hareketiyle ter oluşumu sağlanmaktadır (21,22,23).

Klinik

Ekrin ter bezleri sempatik kolinerjik otonom sinirlerce innerve edilmektedir. Diyabetik otonomik nöropatide vücudun alt kısmında terleme azlığı olurken, kompansatuar olarak üst kısımda aşırı terleme olur. Özellikle yemek yerken veya stresli durumlarda yüz, baş, boyun bölgesinde ve omuzlarda görülen aşırı terlemeler otonom tutulumun bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca eldiven-çorap tarzı terleme bozuklukları karakteristik özelliğidir. Ekstremitelerin üst kısmı, karın bölgesi ve daha sonra bütün vücutta terleme kaybı görülebilir. Sonuçta termoregulatuar sistemde bozulma sıcak intoleransına ve trunkal ve fasial terlemenin artmasına (gustator terleme) neden olur. Gustatuar terlemenin mekanizması kesin bilinmemekle birlikte sempatik postganglionik liflerin denervasyonu ardından hedeften sapmış parasempatik liflerin reinnervasyonu olarak düşünülmektedir. Ek olarak, kutanöz mikrovasküler kan akışındaki değişiklikler, cilt kalitesi ve yapısında bozulmalar, kallus oluşumu, ciltte ragatlar, termoregulasyonda bozulma ve hipertermi ile sonuçlanabilir. Ağrı, gerginlik, kramp, kaşıntı, terlemede artış mantar enfeksiyonu ve tırnak kaybı da görülmektedir (19,24). Ayrıca yara iyileşmesini geciktiren periferik ödem, kuru cilt ayak ülserasyonuna ve Charcot artropatisinin (nöroartropati) oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Diyabetin çok önemli bir komplikasyonu gibi görünmese de hastanın yaşam kalitesini bozarak sosyal anksiyete bozukluklarına neden olan bir durumdur (16,25,26). Diyabet süresi uzun olan hastalarda termoregulatuar mekanizmanın bozulmasına bağlı olarak hastalarda hipertermi görülebilir. Ciltte kaşıntı, nasır oluşumu, karıncalanma gibi belirtiler olabilir. Ayrıca periferik otonomik nöropati diyabetik ayak ülseri oluşum riskini artırabilir.

Tanı

Sinir ileti hızı çalışmaları esas olarak büyük lifli nöropatiyi gösterebildiğinden, küçük lifleri tutan nöropati deri biyopsisi kullanılarak değerlendirilebilir. Teşhis için altın standart, punch cilt biyopsilerinden ölçülen intraepidermal sinir lifi yoğunluğudur (IENFD), ancak bu prosedür invazivdir ve uzun süreli takip için uygun değildir (27,28). İntraepidermal sinir lif dansite ölçümü (IENFDM): Lateral malleolun yaklaşık 10 cm üzerinden sural sinir trasesinden 3mm punch biyopsi alınır. Dokuda, protein gene peptide 9.5 (PGP) için immün boyama uygulanır. En az 3,50 μm alanda, milimetreye düşen liflerin sayısı raporlanır. Duyarlılık %60-95, özgüllük %90-95 bildirilmiştir. Avantajı tüm dünyada normalize veri tabanları ve standardize edilmiş bir prosedür olmasıdır (29). İndikatör plaster (Neuropad): Sudomotor aktiviteyi değerlendirmek için hasta başı kullanılan bir testtir. 10 dakika terlemeye maruz kalan ayak tabanında kobalt II bileşiğinin maviden pembeye renk değişimine dayanan hızlı, basit bir yöntemdir. Testin duyarlılığını artırmak için sudometrik görüntü analiz algoritimleri geliştirilmiştir (30). Sudoscan: El ve ayak terinde klor iyonları arasında elektrokimyasal iletiyi (ESC) elektrotlar vasıtasıyla ölçmeye yarayan bir yöntemdir. Duyarlılığı %77-78, özgüllüğü %67-92 olarak bildirilmiştir. Sudoscan test sonuçları, ESC ölçümü ve sağ-sol taraf arasında gözlenen asimetri miktarının ölçülmesi yoluyla kullanılmaktadır. QSART (Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi): Deride asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği akson refleks testidir. Uyarı verildikten sonra oluşan aksiyon potansiyeli ile sinir uçlarından asetilkolin salınması ve terlemeye sebep olması sonucunda ter hacmini ölçen bir sensör ile kaydedilmektedir.

Normal olması, postgangliyonik sempatik sudomotor bütünlüğü belirtmektedir. Özel ekipman gerektirir ve pahalıdır (31,32). Otonom fonksiyonu vücut pozisyonu, ruh hali, alınan gıdalar ve ilaçlar gibi birçok faktör etkilemektedir. Diyabetik otonom nöropatiye ait testler yapılırken; Kafein ve nikotin testten en az 3-4 saat, alkol ise 8 saat önce kesilmeli, ayrıca sempatomimetik ilaçlar testten 24-48 saat önce, antikolinerjikler 48 saat süreyle kesilmesi önerilir. Hasta uygun oda koşullarında test öncesi 30 dakika yatar ya da oturur pozisyonda dinlendirilmelidir.

Tedavi

Diyabetik nöropatinin ve otonomik nöropatinin kesin tedavisi bulunmamaktadır. Glisemik kontrol sağlamak, mevcut risk faktörlerinin giderilmesi, diğer nedenlerin dışlanması ve hastaya açıklama yapmak ve destek sağlamak köşe taşlarını oluşturmaktadır. Hipertermi riskini artırdığından proksimal kompansatuar hiperhidrozu tedavi etmekten kaçın**ıl**malıdır. Ortam ısısının uygun olarak düzenlenmesi, giysileri soğutmak ve sıcak ortamlardan kaçınmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri semptomları iyileştirebilir. Banyo, egzersiz sınırlaması yanında tedavisi, titiz ayak bakımını içermektedir (27). Sosyal olarak rahatsızlık verici bir durum olan hiperhidrozis bazı durumlarda, triheksifenidil, propantelin ve skopolamin gibi antikolinerjik ajanlarla tedavi edilebilir. Tedavi için sıklıkla yüksek doz uygulama gereklidir ve başağrısı, halsizlik, ağız kuruluğu, **üriner** retansiyon ve konstipasyon gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Diyabetik hastalarda gustatuar terlemede topikal glikopirolat (antikolinerjik) faydalı olabilir, Ek olarak lokal botillinum toksini tip A enjeksiyonu da tedavide kullanılmaktadır (33,34). Topikal alüminyum klorür solüsyonu ve topikal glikopirolat, kraniyofasiyal terleme için birinci basamak tedavidir. Botulinum toksin enjeksiyonu (onabotulinum toxin A), aksiller, palmar, plantar veya kraniyofasiyal hiperhidroz için birinci veya ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Avuç içi ve ayak tabanlarındaki hiperhidroz tedavisi için iyontoforez düşünülmelidir. Oral antikolinerjikler, diğer tedaviler başarısız olduğunda ciddi hiperhidroz vakalarında yararlı yardımcı ajanlardır. Hipohidrozis için vazelin; İçerdiği parafinin alerjik özelliği minimum olduğu için nemlendirici olarak sık tercih edilmektedir. Üre, gliserin, seramid ve lanolin içeren nemlendiriciler kullanılmaktadır. Dirençli terlemelerinde torasik gangliyonik torakoskopik sempatektomi tercih edilen yöntemdir (35).

Diyabetik otonom nöropati diyabet süresi uzun olan, oluşum mekanizmaları net olarak bilinmeyen hem etyopatogenezi hem de tedavi protokolleri üzerinde çalışmaların devam ettiği morbidite ve mortalitesi yüksek bir kronik komplikasyondur. Kötü kan şekeri kontrolü, uzun diyabet süresi tanımlanmış risk faktörleri arasındadır. Buna paralel olarak sıkı kan şekeri regülasyonunun bazı sistemlerde otonom nöropatiye engel olurken bazılarında etkisiz ne yazık ki bazılarında da olumsuz sonuçlara neden olabileceği rapor edilmektedir. Kesin tedavisi bilinmemektedir. Patogenez üzerine etkili alfa-lipoik asit, allopurinol ve nikotinamid üzerinde çalışmalar mevcuttur (36). Diyabet tanısı olanlarda otonomik nöropati açısından erken dönemde sorgulamaların yapılmasının komplikasyon oluşmadan önleminin alınması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; Sudomotor tutulum doğrudan diyabetle ilişkili maliyetli bir komplikasyondur. Otonomik nöropatinin mortalite ve morbiditesi yüksektir. Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyon patogenezde bulunmaktadır. Kesin tedavisi bulunmamakla birlikte yaşam tarzı değişikliği, sıkı glisemik kontrolün sağlanması ve risk faktörlerinin önlenmesi esastır. Yaşam kalitesini bozan ve diyabetik ayak gelişimini kolaylaştıran sudomotor tutulumun önlenmesinde

diyabetin kontrolü temel hedef olmalıdır. Gereğinde hasta konforunu artıracak tedavilerin uygulanması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? Diabet Med. 2011; 28(6):643-651
2. Kayar T, İlhan A, Kayar NB et al. Relationship between the poor glycemic control and risk factors, life style and complications. Biomedical Research. 2017; 28: 1581-1586
3. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003; 26: 1553-1579.
4. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28: 956-962
5. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. FASEB J. 1999 Jan;13(1):23-30. YERİNE Chung SS, Ho EC, Lam KS et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 233-236
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017; 40: 136-154
7. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. Lancet Neurol. 2017; 16: 934-944
8. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Neurol Clin. 2007; 25: 277-301
9. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve. 2003;27:646-66. YERİNE Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. Muscle Nerve. 2021; 63: 22-30
10. Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Brain. 2010; 133: 2881-2896
11. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010; 33: 2285-2293
12. Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. Endocr Pract. 2007 Sep;13(5):550-66. YERİNE Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, Deerochanawong C. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. J Diabetes Investig. 2021 Apr;12(4):464-475. doi: 10.1111/jdi.13401. Epub 2020 Oct 11. PMID: 32918837; PMCID: PMC8015839.
13. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani AA, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 665-677
14. Arıcı Düz Ö, Aysal F. Otonomik nöropatiler. Taşdemir N, editör. Periferik Sinir Hastalıkları.1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.p.59-66
15. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. J Neural Transm (Vienna). 2020; 127: 589-624
16. Ertürk E. Diyabetik Otonom Nöropatiler. Türkiye Klin J Endoc-Special Topics 2008; 1: 16-23
17. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep. 2009; 9: 423-431
18. Gagnon D, Crandall C. Handbook of Clini-

cal Neurology 2018; 156: 211-23

19. Sharma JK, Rohatgi A, Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. J R Coll Physicians Edinb. 2020; 50: 269-273
20. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System-A Review. Front Neurol. 2019; 10: 53
21. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol. 2013; 115: 115-136
22. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. Temperature (Austin). 2019; 6: 211-259
23. Lee JB, Kim TW, Shin YO et al. Effect of the Heat-exposure on Peripheral Sudomotor Activity Including the Density of Active Sweat Glands and Single Sweat Gland Output. Korean J Physiol Pharmacol. 2010; 14: 273-278
24. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P et al. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. Diabet Med. 2009; 26: 302-305
25. Tarsy D, Freeman R. The nervous system and diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed Lea&Febiger Penn-sylvenia; 1994.p.794-816.
26. Nathan DM, Cagliero E. Diabetic neuropathy. In: Endocrinology&Metabolism. Ed: Felig P. 4th ed Mc Graw Hill Inc. New York; 2001. P:904-908
27. Sharma JK et al. J R Coll Physicians Edinb 2020; 50: 269–73…25252525252525
28. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G et al. Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol. 2012; 8: 369-379
29. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2010; 17: 903-912
30. Ponirakis G, Fadavi H, Petropoulos IN et al. Automated Quantification of Neuropad Improves Its Diagnostic Ability in Patients with Diabetic Neuropathy. J Diabetes Res. 2015;2015:847854
31. Low VA, Sandroni P, Fealey RD et al. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. Muscle Nerve. 2006; 34: 57-61
32. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res. 2009; 19: 79-87
33. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K et al. A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. Diabetologia. 1997; 40: 299-301
34. Restivo DA, Lanza S, Patti F et al. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. Neurology. 2002; 59: 1971-1973
35. Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. Rev Diabet Stud. 2015; 12: 63-83
36. Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial.

Diabetologia. 2013;56: 1835-1844.

BESLENME TANISININ SAPTANMASI

Dr. Öğr. Üyesi Kübra TEL ADIGÜZEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Beslenme tedavi süreci (BTS), diyetisyenlerin beslenme tedavisini yapabilmelerini sağlamak için kullandıkları sistematik bir yöntemdir. BTS, tıbbi beslenme tedavisi olarak da adlandırılan tedavi metodolojisinin uygulama aşamalarını ifade etmektedir ve genel amacı beslenme tedavisinin uygun kalite ve standartta karşılanmasıdır (1). Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisine göre Tıbbi Beslenme Tedavisi "beslenme değerlendirmesi, beslenme tanısı, beslenme müdahalesi ile beslenme izlem ve değerlendirme aşamalarından birinin veya birkaçının sağlanarak, hastalıkların önlenmesi, yavaşlatılması veya yönetimi" olarak ifade edilmektedir. BTS hastalar veya hasta grupları için bireyselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin tutarlılığını artırmak, kalitesini iyileştirmek, tedavi sonuçlarının öngörülebilirliğini geliştirmek için tasarlanmıştır. BTS'de amaç hastaların beslenme tedavisini standartlaştırmak değil, hastanın beslenme tedavisini yapabilmek için standartlaştırılmış bir süreç oluşturmak ve tedavi aşamalarını bu süreçler üzerinden yürütmektir. BTS modeli, sağlık çalışanlarına hem birey hem de toplum sağlığı uygulamalarında iş akış şemaları sunarak BTS'yi tanımlamaya çalışmaktadır. BTS modelinin uygulanması beslenme tedavisi ve araştırmalarında ortak terminolojinin kullanımı, eleştirel düşünme becerisinin geliştirilmesi, yapılan beslenme uygulamalarının daha doğru şekilde kayıt altına alınması, beslenme tedavi sürecinin diğer sağlık çalışanları tarafından daha çok bilinen ve kabul gören bir metod haline getirilmesi ve kanıta dayalı uygulamaların daha fazla artması gibi birçok avantajı beraberinde getirmektedir (2,3).

Beslenme tedavi süreci ve modeli bilimsel kanıtları birleştirerek, sağlık profesyonellerinin deneyime dayalı uygulamalarını, kanıta dayalı uygulamalara dönüştürmelerini amaçlar. Kaliteli ve tutarlı uygulama yapılabilirse, BTS ve modeli, uygulayan kişiden bağımsız olarak tedavi sürecinden benzer sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Bu sayede beslenme tedavisinin kalitesi artarken, sağlık uygulamalarının sonuçları iyileşecektir.

Beslenme tedavi süreci modeli, mesleki seviyesinin her aşamasındaki sağlık çalışanları tarafından benzer sonuçlara ulaşabilecek yüksek kaliteli bir pratik uygulamayı hedeflemektedir. BTS modeli tutarlı bir şekilde uy1eli (Nutritional Care Process and Model-NCPM), dört ana basamaktan oluşmaktadır. Bu basamaklar arasında:

1. Beslenme Değerlendirmesi
2. Beslenme Tanısı
3. Beslenme Müdahalesi
4. Beslenme izlemi ve değerlendirmesi yer almaktadır (5).

Beslenme tedavi süreci modeli her ne kadar beslenmenin değerlendirilmesinden beslenme tanısına doğru olduğu gibi tek yönlü gibi tarif edilmiş olsa da günlük pratikte bu model hem eleştirel düşünmenin gereği hem de dinamik olması gerektiğinden çok yönlüdür. Bu durum hastanın bakımı açısından çok önemlidir. Hasta

hakkında yeni bilgiler toplandıkça, sağlık profesyoneli beslenme tanısını kaldırmak, tanı eklemek veya tanıyı değiştirmek, müdahaleleri ayarlamak veya hedefleri ve izleme verilerini değiştirmek için sürecin önceki adımlarını yeniden gözden geçirebilir (3).

Beslenme tedavi süreci ve modeli iki ana bileşene ayrılmıştır: problem tanımlama ve problem çözme. Bu ayrım uygulama açısından önem taşımaktadır. Beslenme değerlendirmesi ve beslenme tanısı problem tanımlama bileşeninde yer alırken, beslenme müdahalesi, beslenme izlemi ve değerlendirmesi problem çözme bileşeninde yer almaktadır. Özellikle BTS'yi yeni uygulamaya başlayanların süreci iki ana bileşen üzerinden uygulamaya koyması daha yararlı olmaktadır. Uygulamada bir sonraki aşamaya geçmek için bir öncekinin tamamlanması çok önemlidir. Herhangi bir aşamada iken yeni bir bilgi saptandığında, uygulayıcılar beslenme tanısını yeniden değerlendirmek, güncellemek, hedefleri değiştirmek ve sonuç ölçütlerini izlemek için önceki adımları tekrar gözden geçirebilirler. Bu aşamada, hasta ile diyetisyen arasında iyi bir iletişim ve iş birliği gerekmektedir. BTS modelini uygulayan diyetisyenin beslenme ve diyetetik bilgisi üst düzeyde olmalı, eleştirel düşünme becerisi olmalı, uygulamalarını kanıta dayalı yapmalı ve tedavi boyunca tüm aşamaları dokümante ederek tedavi etkinliğini değerlendirmelidir (6).

Değerlendirme aşaması, bireyin beslenme durumunu ortaya koymak, varsa beslenme sorununu ve bunun nedenlerini açıklayabilmek için veri toplama, sınıflama ve işlemeden oluşan sistematik bir yaklaşımdır. Değerlendirme aşaması hastanın diyetisyene yönlendirilmesi ile başlamış olur. İlk değerlendirmede hastanın kabul edilmiş standartlara, antropometrik çizelgelere, beslenme rehberlerine ve bireysel ihtiyaçlarına göre durumu karşılaştırılmalıdır ve bu değerlendirme aşaması sürekli olmalıdır. Sürekli değerlendirme yapılması ve elde edilen verilerin bir önceki ile karşılaştırılması davranış değişikliği geliştirilmesini sağlayacaktır. Her ne kadar sağlık çalışanları beslenme değerlendirmesi yapmaya alışık olsalar da bu kısımda sistematik bir yaklaşım uygulanması ve bunun standart terminoloji ile uygun şekilde dokümante edilmesi hem eleştirel düşünmeyi teşvike eder hem de hasta ile sağlık çalışanları arasındaki iletişimi ve işbirliğini güçlendirir (7). Bu aşamada veriler doğrudan hastadan alınabileceği gibi, ailesinden de alınabilir. Yapılacak gözlemler, antropometrik ölçümler, hasta dosyasından ve takip eden hekimden alınacak veriler ile hasta hakkında gereken bilgiler toplanabilecektir (8). Elde edilecek veriler biyokimyasal veriler, laboratuvar verileri, ilaç kullanım özgeçmişi, fiziksel bulgular, beslenme öyküsü, emosyonel durum başlıkları altında kategorize edilebilir (9). Elde edilen veriler, sağlık çalışanının tecrübesi ile de ilişkili olarak beslenme tanısının saptanmasında kullanılacak olup, bu aşamada eleştirel düşünmenin öne çıkarılması gerekmektedir (10). Ara değerlendirmeler ve verilerin karşılaştırılması ile de beslenme tanısının değişip değişmediği, ortadan kalkıp kalkmadığı ortaya konacaktır. Bunun sağlanabilmesi için değerlendirmenin sürekli olması gerekmektedir.

Beslenme tanısı bir diyetisyenin, tedavi etmekten sorumlu olduğu mevcut bir beslenme sorunu/sorunlarını tanımlamasıdır. Beslenme tanısı basamağı, değerlendirme aşamasından sonra başlar. Değerlendirme aşamasından elde edilen veriler sayesinde, diyetisyen bir beslenme problemi olup olmadığını değerlendirir ve tanı konulması gereken bir durum var ise beslenme tanısını koyar. Burada bahsedilen beslenme tanısı, hekimler tarafından konulan tıbbi hastalık tanılarından farklıdır. Beslenme tanısı (tanıları), beslenme müdahalesi yoluyla çözülebilecek veya iyileştirilebilecek belirli bir sorunu veya sorunları tanımlar ve açıklar. Beslenme tanısı (örneğin, uygunsuz karbonhidrat alımı), tıbbi

bir teşhisten (örneğin, diyabet) farklıdır. Hasta, yapılan beslenme müdahalelerine yanıt verirse, beslenme tanısı düzelebilir veya tamamen ortadan kalkabilir. Beslenme tanısı/tanıları, beslenme tedavisinin hedeflerini belirlemek, uygun müdahaleleri seçmek ve gelişimi/iyileşmeyi izlemek için temel oluşturacaktır (11).

Beslenme tanısı, sorun/sorunların tanımlanması, etiyoloji/nedenin belirlenmesi, belirti/bulguların ortaya konulması gibi üç aşamaya ayrılabilir. Öncelikle diyetisyen, tedavisinden sorumlu olduğu hastanın beslenme sorunu/sorunlarını tanımlar. Beslenme tanısını doğru şekilde ifade edebilmek hem diğer diyetisyenlere hem de diğer sağlık çalışanlarına koyulan tanıyı doğru iletebilmek adına, beslenme tanısının 'beslenme tanı ifadesi' veya 'PES' ifadesi adı verilen yapılandırılmış bir cümlede özetlenmesi gerekmektedir. 'Beslenme tanısı ifadesinin 3 bileşeni vardır. P, problem ya da beslenme tanısı terimi; E, etiyoloji; S, belirti ve/veya bulgu. Problem veya beslenme tanısı terimi hastanın beslenme durumundaki değişikliği tarifler. Bu problem/sorunlar 'aşırı karbonhidrat alımı' gibi tanımlanabilir. Bu tanımlama sonrasında hastanın beslenme sorununa yol açan etiyoloji/neden ortaya konulmalıdır. Etiyoloji/neden olarak ifade edilen durumlar, beslenme değerlendirmesi sırasında belirlenen ve patofizyolojik, psikososyal, gelişimsel, kültürel ve/veya çevresel açıdan hastaya ait sorunları artıran/ortaya çıkaran faktörlerdir. Buna örnek olarak 'akşam yemeğinin ev dışında tüketilmesi' verilebilir. Etiyolojinin tam olarak belirlenmesi, beslenme sorununun altında yatan nedeni çözmeye yönelik en uygun beslenme müdahalesini seçebilmek için çok önemlidir. Etiyoloji ifade edilirken örnek olarak 'akşam yemeğinin ev dışında tüketilmesi ile ilişkili…' ifadesi kullanılabilir. Son aşama ise belirti/bulguların ortaya konulmasıdır. Diyetisyen, belirlemiş olduğu beslenme tanısının hem etiyolojisini hem de bu tanıyla ilgili belirti ve bulguları tanımlar (5,12). Belirti, hastanın ifade ettiği yakınmaları iken, bulgu diyetisyenin yaptığı değerlendirme neticesindeki bireysel gözlemleridir. Bunu sağlayabilmek için hastanın ifade ettiği belirtiler kayıt altına alınırken, diyetisyen kendi tecrübesi ile detaylı sorgulama yapabilmeli ve örneğin 'akşam yemeği sonrasında bireyin tokluk kan glukozunda yükselme ve bu durumun diyabetli bireyde neden olduğu huzursuzluk ve endişe ile ortaya konulan' şeklinde not etmelidir. Yukarıda bahsedilen örnek üzerinden gidilecek olur ise 'akşam yemeği sonrasında bireyin tokluk kan glukozunda yükselme ve bu durumun diyabetli bireyde neden olduğu huzursuzluk ve endişe ile ortaya konulan, akşam yemeğinin ev dışında tüketilmesi ile ilişkili aşırı karbonhidrat alımı' şeklinde bir beslenme tanısı ifadesi ortaya çıkacaktır (5).

Benzer bir örnek tip 1 diyabetes mellitusu olan bir hasta ile verilecek olur ise 'beslenme ilişkili laboratuvar değerlerinde bozulma' problem olarak tanımlanabilir. Bu probleme yol açan etiyoloji/nedene bakıldığında yanlış insülin dozu uygulamasının buna neden olduğu belirlenmiştir. Belirti/bulgu olarak ise öğle yemeklerinden önce glisemi değerlerinin sürekli 250 mg/dl'nin üzerinde ölçülmesi tespit edilmiştir. Bütün bu bilgiler ışığında, beslenme tanısı 'öğle yemeğinden önce glisemi değerlerinin sürekli ≥250 mg/dL ölçülmesi ile ortaya konulan yanlış insülin dozu uygulaması ile ilişkili, beslenme ilişkili laboratuvar değerlerinde bozulma problemi' olarak ifade edilebilir (13).

Beslenme tedavisini dokümante etmek için BTS'yi ayrıntılı olarak açıklayan bir terminoloji gerektiği anlaşılmıştır. Bu nedenle beslenme tedavisinde kalite ve hasta güvenliğini artırabilmek ve dünya çapında bu alanla ilgilenen diyetisyenlerin sistematik bir şekilde aynı dili konuşabilmelerini sağlamak için bir terminoloji çalışması yapılmıştır. İlk olarak 2003'te bu çalışma başlatılmış ve 2009'da basılı bir kılavuz yayınlanmıştır. 2014 yılında

ise Uluslararası Diyetetik ve Beslenme Terminolojisi, eNCPT adı verilen elektronik bir doküman şeklinde yayınlanmıştır. eNCPT şu anda birçok dilde kullanımdadır ancak şu anki bilgimize göre Türkçe kullanımı bulunmamaktadır. Bu terminoloji esasen beslenme tedavi sürecini hangi ortamda olursa olsun belgelemek için yapılmış olsa da esası elektronik dokümantasyona dayanmaktadır. Bu nedenle de oluşturulacak belgelerin elektronik sağlık kayıtlarına doğrudan entegrasyonu hedeflenmektedir (5). Buna göre terminolojik bir ifade ile beslenme tanısı için üç ana başlık değerlendirilmelidir: besin alım miktarları (NI:intake) (oral diyet veya beslenme desteği yoluyla enerji, besin, sıvı, biyoaktif madde alımı ile ilgili sorunlar), klinik (NC:clinic) (tıbbi veya fiziksel koşullarla ilgili olarak tanımlanan beslenme bulguları/sorunları), davranışsal-çevresel (NB:behavioral) (bilgi, tutum/inanç, fiziksel çevre, besine erişim veya besin güvenliği ile ilgili tanımlanmış beslenme bulguları/sorunları). Ana başlıklar da kendi içerisinde bölümlere ayrılmaktadır. Besin alımının alt başlıkları enerji dengesi, oral veya beslenme desteği alımı, sıvı alımı, biyoaktif bileşenler besin ögeleri iken klinik ana başlığı fonksiyonel, biyokimyasal ve vücut ağırlığı alt başlıklarından oluşmaktadır. Davranışsal-çevresel ana başlığı ise kendi içerisinde bilgi ve inançlar, fiziksel aktivite ve fonksiyon, besin güvenliği ve ulaşılabilirliği şeklinde alt bölümlere ayrılmaktadır (11).

Beslenme tanısı ile ilgili ifadelerin açık, net olarak anlaşılır ve doğru olması, hastaya özel olması (toplumsal/kültürel merkezli), güvenilir ve doğru değerlendirme verilerine dayanıyor olması gerekmektedir. Ayrıca ortaya konulan beslenme tanısının hasta için en doğru tanı olup olmadığını belirlemek için, spesifik Beslenme Tanısı tanımını gözden geçirmek büyük önem taşımaktadır (5).

Diyetisyenin BTS'yi uygulayabilmesi, beslenme tanısını doğru saptayabilmesi için eleştirel düşünme becerisine sahip olması gerekmektedir. Bu düşünce şekli sayesinde hastadan alınan veriler ve olası nedenler arasındaki ilişkilerin saptanması, her bir sorunun kendi başına açık ve net biçimde ortaya çıkarılması, spesifik tanıların kabul edilmesi/dışlanması, müdahale ile çözülebilecek, azaltılabilecek veya yönetilebilecek bir etiyolojinin belirlenmesi, ölçülebilir veya değişimleri izlenebilir olan belirti ve semptomların belirlenmesi ve belirlenen sorunların önceliklerinin ortaya konulması mümkün olabilecektir. Mesleki tecrübesi az da olsa, tüm diyetisyenlerin eleştirel düşünme tekniklerini kullanarak beslenme tanısını net bir şekilde ve o probleme özel olarak ortaya koyması beklenmektedir. Daha ileri tecrübe seviyelerinde ise tanıyla ilişkili ek yorumlar da yapılabilecektir. Bu aşamada sonuç olarak tüm kariyer aşamalarındaki diyetisyenlerin eleştirel düşünme görevlerini yerine getirebilmeleri arzu edilmektedir (14). Diyetisyen tarafından ilk aşamada (değerlendirme aşaması) elde edilmiş olan verilerin konulan beslenme tanısını destekleyip desteklemediği, yine aynı şekilde tanıyla ilişkili etiyolojiyi, belirti ve bulguları destekleme durumu gözden geçirilmelidir. Eğer eksiklik görülür ise değerlendirme yeniden yapılmalı ve eksiklikler giderilerek tanı süreci devam ettirilmelidir (5,8).

Tanı aşamasının ardından üçüncü basamak olan beslenme müdahalesi aşaması gelmektedir. Müdahale planlanırken, sağlık profesyoneli ve hasta arasında iş birliği yapılarak birlikte planlanmalıdır. Sağlık profesyoneli, beslenme sorununun ciddiyetini, hastanın taleplerini, değerlerini ve güvenliğini de göz önüne alarak, beslenme tanılarının önceliklerini de düşünerek bir müdahale planı oluşturur. Müdahale aşaması birbiri ile ilişkili iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda sağlık profesyoneli ve hasta erişilebilir ve ölçülebilir hedefler koyar. Sonraki kısım ise belirlenen amaçlar doğrultusunda beslenme müdahalesini belirlemektir (11).

Beslenme müdahalesi, hastayı belirlenen hedefe yönlendirmek için planlanan, yürütülen ve denetlenen bir dizi davranış modeli ve/veya eylem olarak tanımlanabilir. Planlanan müdahaledeki amaç beslenme tanısını ortadan kaldırmak ya da çözmektir. Hasta ve sağlık profesyoneli hedefler üzerinde anlaştıklarında, beslenme müdahalesini uygulamak için harekete geçilir (5). Müdahale planlanır-

ken mutlaka medikal tedaviler ile ilişkili bir plan yapılmalı, aynı zamanda beslenme öz yönetim eğitimleri de verilmelidir (15-17).

Beslenme müdahalesi aşamasından sonra izlem ve değerlendirme aşaması başlamaktadır. Bu değerlendirmenin ne zaman yapılacağına sağlık profesyoneli karar verir. İzlem ve değerlendirmede hedefler ile ilgili sonuç ölçütleri kullanılır. Antropometrik veriler, laboratuvar verileri gibi bilgiler kullanılarak süreç hakkında yorum yapılır. Sağlık profesyoneli Beslenme Tanısının düzelip düzelmediğine, ortadan kalkıp kalkmadığına bakar ve yeniden değerlendirme ihtiyacına karar verir (5,18).

Beslenme tedavisini yapabilmek amacıyla geliştirilen BTS'nin klinik uygulamaya ne kadar yansıdığına dair Alkhaldy ve ark.'nın araştırmasında BTS'nin uygulanması sırasında karşılaşılan en büyük zorluğun, sürecin dokümantasyonu olduğu, süreç basamaklarından ise en çok beslenme tanısının saptanması kısmında zorlanıldığı bildirilmiştir (19). Lövestam ve ark.'nın araştırmasında ise beslenme tedavi süreçlerinin uygulama düzeyini tanımlamak ve karşılaştırmak amacıyla, 10 farklı ülkeden 6719 diyetisyenin tutumları incelenmiş, %43'ünün beslenme tanısını devamlı olarak saptadıkları ortaya konulmuştur (20). Aynı araştırmada, beslenme tanısı terminolojisini en çok Avusturalya'daki ve Yeni Zelanda'daki diyetisyenlerin kullandığı, Avusturalya, Kanada, ABD ve Yeni Zellanda lisans eğitim müfredatında BTS ile ilgili dersler bulunduğu bildirilmiştir (20).

Beslenme tanısının saptanması, beslenme müdahalelerine yol göstereceği için BTS'nin en önemli basamaklarından birisidir. Bu basamakta yapılacak olan değerlendirmelerin, konunun uzmanı olan tüm diyetisyenler tarafından anlaşılabilir, ölçülebilir ve izlenebilir olabilmesi için, aynı standart dilin kullanılmasına özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Academy of Nutrition and Dietetics Definition of Terms List, Accessed: 1st December 2022, https://www.eatrightpro.org/-/media/files/eatrightpro/practice/academy-definition-of-terms-list-feb-2021.pdf
2. Hakel-Smith N, Lewis NM. A standardized nutrition care process and language are essential components of a conceptual model to guide and document nutrition care and patient outcomes. J Am Diet Assoc. 2004;104(12):1878-1884.
3. Thompson KL, Davidson P, Swan WI, et al. Nutrition care process chains: The "missing link" between research and evidence-based practice. J Acad Nutr Diet. 2015;115(9):1491-1498.
4. International Confederation of Dietetic Associations. "Dietetics around the World: The Newsletter of the ICDA." 2011;18(2):2.
5. Swan WI, Vivanti A, Hakel-Smith NA, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management. J Acad Nutr Diet. 2017;117(12):2003-2014. .
6. IDF Diabetes Atlas Nineth Edition, Accessed: 2nd December 2022, https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
7. Vivanti A, Ferguson M, Porter J, O'Sullivan T, Hulcombe J. Increased fa- miliarity, knowledge and confidence with Nutrition Care Process Terminology following implementation across a state- wide health-care system. Nutr Diet. 2015;72(3):222-231.
8. Nutrition assessment snopshot, Accessed: 29th November 2022, https://www.ncpro.org/nutrition-assessment-snapshot.
9. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: Systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and Recommendations for Integration into the

Nutrition Care Process. J Acad Nutr Diet. 2017;117(10):1659-1679.

10. Charney P, Peterson SJ. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Critical thinking skills in nutrition assessment and diagnosis. J Acad Nutr Diet. 2013;113(11):1545.
11. Academy of Nutrition and Dietetics. Nutrition Terminology Reference Manual (eNCPT): Dietetics Language for Nutrition Care. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2016.
12. Nutrition Care Process and Model part I: The 2008 update. J Am Diet Assoc. 2008;108(7):1113-1117.
13. Escott-Stump, Sylvia. Nutrition and Diagnosis-Related Care. 8th ed., Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015.
14. Shiner R, Tanner E, Collins C. RDN practice level and application of the Nutrition Care Process. J Acad Nutr Diet. 2015;115(9):A25.
15. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı. Ağustos 2019-Ankara.
16. Franz MJ, Reader D, Monk A. Implementing Group and Individual Medical Nutrition Therapy for Diabetes. American Diabetes Association. Alexandria, Virginia, 2002.
17. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Rehberi 2019. İstanbul; 2019.
18. Nutrition monitoring and evaluation snapshot, Accessed: 29th November 2022, https://www.ncpro.org/nutrition-monitoring-and-evaluation-snapshot.
19. Alkhaldy A, Allahyani MN, Alghamdi NA et al. Status of nutrition care process implementation in hospitals in Jeddah, Saudi Arabia. Clinical Nutrition ESPEN, 2020;36:53-59.
20. Lövestam E, Steiber A, Vivanti A et al. Use of the nutrition care process and nutrition care process terminology in an international cohort reported by an online survey tool. J Acad Nutr Diet. 2019;119(2):225-241.

OTONOM NÖROPATİ YÖNETİMİ-GİS TUTULUMU

Doç. Dr. Mehtap EVRAN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

Giriş

Diyabetes mellitus (DM) çok sayıda komplikasyonla seyreden metabolik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde körlüğün, son dönem böbrek hastalığının ve travmatik olmayan alt ekstremite ampütasyonlarının temel nedenidir. Diyabetik nöropati diyabetin kronik komplikasyonları içinde en sık görülenidir. Diyabetik otonom nöropati ise, diyabetli hastalarda nörofizyolojik testler ile saptanabilen, birçok farklı organ sistemini etkileyebilen ve tedavisi zor olan bir klinik durumdur. Bu nedenle önlemek veya bir kez oluştuğunda ilerlemesini yavaşlatmak önem arz etmektedir. Bu hastalarda semptom ve bulgular subklinik veya klinik olabilir. Spesifik bazı şikayetleri diyabetik otonom nöropati ile ilişkilendirmek için aşağıdaki ilkelere dikkat etmek gereklidir:

1. Genellikle bir dışlama tanısıdır ve bu nedenle ayırıcı tanı çok önemlidir.
2. Şiddetli diyabetik otonom nöropati semptomları en sık, uzun süreli ve kötü metabolik kontrollü hastalarda görülür. Otonom sinir liflerinde ileri düzeyde hasar, yeni tanı alan DM'lü ve hedefte HbA1C olan hastada nadirdir. Tip 1 DM' de optimal glisemik kontrol, mevcut nöropatinin şiddetini önemli ölçüde azaltır (Tip 2 DM'de daha az azaltır)
3. Genellikle diğer komplikasyonlar, özellikle mikroanjiyopati eşlik eder
4. Otonom sinir liflerinin bir kısmı kardiyovasküler sistemi (KVS) kontrol edenlerle paylaşıldığından, hastaların önemli bir kısmı KVS nöropati bulguları da (taşikardi, ortostatik hipotansiyon, fiziksel aktivite intoleransı ve asemptomatik akut koroner sendromlar) gösterir.
5. Muayenede, polinöropatinin (PNP) en yaygın şekli olan distal simetrik polinöropati (DSPN) semptomlarına da dikkat edilmelidir.

Gastrointestinal sistemin (GİS) otonom nöropatisi ise, gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) artması, gastroparezi (GP), diyare, alışılmış kabızlık ve fekal inkontinans gibi çok sayıda komplikasyonun gelişmesine yol açan önemli bir tablodur.

Prevalans

Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda GİS semptom prevalansları farklılık göstermektedir. Genellikle diyabetiklerde GİS semptom prevalansı non diyabetiklere göre daha yüksektir. Ayrıca uzun süreli tip 1 DM'de semptom prevalansının daha yaygın olabileceği bildirilmiştir. Tip 2 DM'de özafagus motor disfonksiyonu prevalansı %63 civarında iken,

GP'in gerçek prevalansı bilinmemektedir. Üçüncü basamak hastanelerde yapılan eski çalışmalarda uzun süreli tip 1 DM ve GİS semptomları olan hastaların % 60'ında diyabetik GP bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar yoğun insülin tedavisinin kullanılmasından önceye dayanmaktadır. Popülasyona dayalı bir çalışmada, tip 1 ve

2 DM'li hastalarda 10 yıllık semptomatik GP insidansı sırasıyla % 5 ve % 1 bulunurken, non diyabetiklerde insidans %0,2 bulunmuştur. Diyabetik diyare prevalansının tahminen % 8-22 arasında olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte gerçek insidansının daha düşük olabileceği bildirilmektedir. Örneğin, popülasyona dayalı bir çalışmada, tip 2 DM, tip 1 DM veya sağlıklı kontroller arasında diyare prevalansında farklılık saptanmamıştır. Bir diğer çalışmada ise tip 2 DM'lü 134 hastanın 59'unda diğer Gİ semptomlarla anlamlı örtüşme gösteren diyare saptanmıştır.

Patogenez

Gastrointestinal sistemin doğru fonksiyon göstermesi, iyi koordine edilmiş peristaltik hareketlere bağlıdır. Bu hareketlilik, bireyin zihin kontrolü altında, sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından düzenlenerek, gıdanın çıkarılıncaya kadar uygun şekilde geçmesine izin verir. Submukozal bantlar, glandüler sekresyonun düzenlenmesinden ve mukozanın lamina muskularis kontraktilitesinden sorumludur. Bununla birlikte, periferik ve uzunlamasına kasların katmanları arasında yer alan Auerbach pleksusu peristaltik hareketleri kontrol eder. Gastrointestinal sistem boyunca yer alan sinir lifleri, otonom sempatik ve parasempatik sistemlerin duyusal (afferent) ve efferent lifleri ile merkezi sinir sistemine bağlanır. Ek olarak, Cajal'ın interstisyel hücreleri (ICC), spontan olarak sistolik uyarılar oluşturan GİS'in tüm uzunluğu boyunca bulunur ve işlevleri, kalbin sinoatriyal düğümündeki kalp pili hücreleriyle karşılaştırılabilir. Nöronal olmasa da, mide ve bağırsakların yavaş dalga peristaltik hareketini kolaylaştıran düz kas hücrelerine elektriksel uyarılar üretir. Böylece, merkezi sinir sisteminin kontrolü altında olan sindirim sistemi, hareketliliğini düzenlemede önemli ölçüde bağımsızlığa sahiptir.

Metabolik olarak kontrolsuz diyabet seyrinde, bağırsak disfonksiyonuna yol açan birçok patojenik mekanizma vardır. Kandaki glikoz konsantrasyonunun aşırı olması, glikozun glikoz taşıyıcıları (esas olarak GLUT-3) tarafından hücrelere aşırı emilmesine neden olur. Hücrelerin içinde, uygun şekilde metabolize edilmiş bir glikoz molekülü, 6 adet su ve karbondioksit molekülüne ayrılır. Bu, başlangıçta sitoplazmada glikoliz ve daha sonra sitrik asit döngüsü ve mitokondri içindeki solunum zinciri yoluyla gerçekleşir. Fazla glikoz ile bazı moleküller alternatif yollarla (örneğin poliol, heksozamin, metilglisin, diaçilgliserol yeniden sentezi) metabolize edilir. Ortaya çıkan moleküller kendilerini proteinlere veya yağlara bağlayarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşumuna neden olur. AGE'ler sinir hücrelerinin yapısına zarar verir ve işlevlerine müdahale ederler. Merkezi sinir sistemi nöronlarının ve ICC'nin sayısında bir azalmaya ve düz kas hücrelerinde hasara neden olarak kasılmalarının azalmasına neden olur. ICC'lerinin diyabetik hastaların jejunumlarında sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Nöropati, sinirleri besleyen küçük damarlardaki (vasa nervorum) hasar, ozmotik stres ve inflamatuar süreçler gibi diğer patojenik mekanizmalar tarafından da desteklenir. Bütün bu bozukluklar ise, GİS'in bozulmasına neden olur. Hiperglisseminin mide boşalmasına (gastrik emptying; GE) etkilerini inceleyen çalışmalarda sağlıklı bireylerde öglisemi (5-8 mmol/L) ile karşılaştırıldığında hiperglisemi (≥10 mmol/L) antral motiliteyi azaltmıştır. Yine Tip 1 DM'lü hastalarda görülen daha şiddetli hiperglisemi (16-19 mmol/L), antral motiliteyi ve GE'yi azaltmıştır. Sağlıklı kişilerde ve tip 1 DM hastalarında hiperglisemi ile, şişkinlik sırasında mide kompliyansında artış ve GE' i kolaylaştırabilecek duodenal basınç aktivitesinde azalma saptanmıştır. Antral kasılmanın yiyeceği daha küçük parçacıklara dönüştürdüğü düşünüldüğünde, hiperglisseminin yol açtığı antral motilite inhibisyonunun GE'yi geciktirebileceği düşünülebilir. Ancak bu çalışmada,

Diyabetin Gİ belirtileri	İlişkili hastalıklar	Klinik belirtiler
Safra kesesi motilitesinde azalma		Safra taşı, kolesistit
Antral hipomotilite ve pilorospazm	Gastroparezi	Gastrik staz, bezoar
↓ Gastrik uyum		Dispepsi
Enterositlerde ↓ α_2-Adrenerjik kasılma	Ekzokrin pankreas yetmezliği	İnce barsakta sıvı ve elektrolitlerin yetersiz absorbsiyonu
İnce barsak dismotilitesi	Çölyak hastalığı, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SİBO)	Hızlı veya yavaş ince bağırsak geçişi
Kolonik dismotilite	Safra asidi malabsorbsiyonu	Kabızlık veya diyare
Anorektal disfonksiyon		Düzensiz defekasyon veya fekal inkontinans

Tablo 1. Diyabetik hastalarda GİS Otonom Nöropatisinin Klinik prezentasyonları

katıların antral motilitesi ile GE arasındaki korelasyon bulunmamıştır.

Klinik

Tablo 1'de diyabetik hastalarda GİS otonom nöropatisinin klinik prezentasyonları gösterilmiştir. Aşağıda en sık görülen klinik durumlardan ve bunların tanı ve tedavisinden bahsedilecektir.

1.Gastroözefagiyal reflü hastalığı (GÖRH)

Gastroözefagiyal reflü hastalığı (GÖRH), alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncının azalması, hiperglisemiye sekonder geçici alt özefagus sfinkter gevşemelerinin sayısında artma, tübüler özofagusun klirens fonksiyonunda bozulma veya otonomik nöropatiye bağlı GE'de gecikme ile oluşabilen bir durumdur. Kötü glisemik kontrol GÖRH ve özofagus dismotilite sıklığını artırabilir. Fizyolojik reflü epizodları postprandiyal, kısa ömürlü, asemptomatik ve nadiren uyku sırasında olurken, patolojik reflüde semptomlar mukozal yaralanma ile ilişkilidir ve sıklıkla gece ortaya çıkar. Eroziv özefajit (EÖ) ise diyabetik nöropatili hastalarda (%66.7), diyabetik nöropatisi olmayanlara (%33) göre daha sık görülmektedir. Hatta tip 2 diyabetik hastalarda periferal nöropati varlığı EÖ için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Eroziv özefajit, bu hasta grubunda asemptomatik olabilir; bu nedenle bu hastalara gastroskopi kontrolü önerilir.

En sık semptomlar, mide ekşimesi (piroz) ve regürjitasyondur, ancak hastalar ciddi ekstraözefagiyal belirtilerle de (bronkospazm, larenjit ve kronik öksürük) başvurabilirler. Disfaji, DM'de nadir görülebilir, ancak uzun süreli pirozda disfaji yaygındır ve sıklıkla reflü özofajite bağlanabilir ve özofagus darlığının göstergesi de olabilir. Odinofaji, GÖRH'da alışılmadık bir semptomdur ve varlığı, özofagus ülserinin bir göstergesi olarak düşünülmelidir. Göğüs ağrısı; anjina pektorisi taklit edebilir

(tipik olarak substernal yerleşimli ve sırt, boyun, çene veya kollara yayılan sıkışma veya yanma şeklinde). Ağrı dakika-saatlere kadar sürebilen, postprandiyal, uykudan uyandıran, emosyonel stresle artabilen, kendiliğinden veya antasitlerle düzelebilen bir şekildedir. Su sıçraması (hipersalivasyon), reflüye tepki olarak ağızdan köpürerek tükürük salgısıdır (10 mL/dk'ya kadar) ve GÖRH'ın sıra dışı bir semptomu olarak kabul edilir. Globus hissi, bazı çalışmalarda GÖRH ile ilişkili olan boğazda (yutkunmadan bağımsız olarak) neredeyse sürekli bir yumru algısıdır. Bulantı, GÖRH ile nadiren bildirilir, ancak başka türlü açıklanamayan mide bulantısı olan hastalarda GÖRH tanısı düşünülmelidir

Klasik semptomların varlığında, tanı klinik bulgulara dayanır. Hastalarda %40-90 semptomlar proton pompa inhibitörlerine (PPİ) yanıt verir ancak bu bulgunun nesnel tanı testleri ile korelasyonu olmadığı için tanısal değeri yoktur. Seçilmiş hastalarda üst Gİ endoskopi, özefagus manometrisi, ayakta özofagus pH izleme yapılabilir. Klasik semptomlar yok ise (globus, göğüs ağrısı, öksürük varsa) altta yatan şüpheli kardiyak nedenler mutlaka ekarte edilmelidir.

Prensip olarak PPİ'leri hastalığın semptomlarını tedavi etmek için kullanılır. Özellikle bu grup hastalarda nonfarmakolojik önerilere uyulması önemlidir. Bu öneriler; fazla kilolu veya obezlerde vücut ağırlığının normalleştirilmesi, belirli yiyeceklerden kaçınmak (örneğin kahve, alkol, kızarmış ve kavrulmuş ürünler), yemekten sonra yatay konumdan kaçınılması ve başı yüksek tutarak uyuma.

2. Gastroparezi

Diyabetin en sık GİS komplikasyonlarından biridir. Mekanik obstrüksiyon olmadan gastrik retansiyon bulguları ile karakterizedir. Gecikmiş GE tip 1 DM'de %27-65, tip 2 DM'de %30 civarında görülmektedir. Kadın/erkek oranı 4/1 civarındadır. Diyabetik nöropatisi olan tip 2 DM'lü hastalarda GP semptomlarının görülmesinde obezite bağımsız belirleyici bir faktördür. Semptomların şiddeti diyabet süresi ve kötü glisemik kontrolle ilişkili olmakla birlikte bireysel değişkenlik gösterir. Akut hiperglisemi GE hızını azaltır ve mide doygunluk hissini doğrudan artırır. Aslında hiperglisemi GE'yi geciktirebilirken, GE bozuklukları da glisemik kontrolü (ve belki de değişkenliği) etkilemektedir. Kan şekeri kontrolü sık sık bozulan ve hipo-hiperglisemik atakları olan hastalarda GP akla gelmelidir. Özellikle yüksek HbA1C, 10 yıldan uzun süreli diyabet varlığı ve diyabetin mikro-makrovasküler komplikasyonlarının gelişmiş olması diyabetik GP için risk faktörleri olarak kabul edilir.

Bulantı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, şişkinlik ve üst karın ağrısı genel semptomları oluşturmaktadır. Tipik semptom, bir önceki gün yedikleri gıdaları sabah erkenden sindirilmemiş olarak kusabilirler. Böylece zamanla beslenme bozuklukları ve kilo kaybı ortaya çıkabilir. Hastaların %53'ünde kilo kaybı, %18-24'ünde kilo artışı görülürken, 1/3 olguda periyodik tekrarlayan; 1/3 olguda kronik ilerleyici semptomlar görülür.

GP tanısında, öncelikle anamnez ve fizik muayenede PNP ve otonom nöropati bulguları olup olmadığı araştırılmalıdır. Yemekten bir saat sonra meydana gelen epigastrik dolgunluk olup olmadığı sorgulanmalıdır. Tanıda özellikle mekanik obstrüksiyonu ekarte etmek için Gastroskopi yapılmalıdır. Hastada ciddi karın ağrısı varlığında özellikle biliyer kolik varlığını ekarte etmek açısından batın ultrasonografisi (US) yapılmalıdır. Endoskopide 12 saatlik açlık sonrasında, mide çıkış darlığı olmamasına rağmen midede gıdaların bulunması tanıyı destekler. Tc 99- sintigrafi ile GE ölçümü GP için altın standart yöntemdir. Kantitatif, kullanımı yaygındır ancak uygulama ve yorumlamada standardizasyon önemlidir. Yapılan çalışmalarda GE sintigrafik sonuç-

Grade 1: Hafif	Semptomlar kolaylıkla kontrol edilebilir Düzenli diyet/diyette küçük değişiklikler
Grade 2: Kompanse	Prokinetikler ve antiemetiklerle kontrol edilebilen ılımlı semptomlar Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile beslenme ve bakım Hastaneye seyrek yatış oranı
3. Gastrik yetersizlik	Dirençli semptomlar Yetersiz beslenme Beslenme desteği ve tedavi için hastaneye yatış ihtiyacı Cerrahi veya endoskopik girişim veya pacemaker gerekebilir

Tablo 2. Diyabetik GP semptom ve bulgularının derecelendirilmesi ve tedavi yaklaşımları

ları ile klinik semptomlar arasında zayıf ilişki varken, dolgunluk/erken doyma ve bulantı/kusma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu yöntem ince bağırsak/ kolonik geçiş süresini ölçmek için kullanılabilir. Nefes testi GE için kullanılabilir ki, bu testte sindirilebilir bir maddeye bağlı non-radyoaktif 13C izotopu (en yaygını oktanoik asit) kullanılarak yapılır. 13C oktanoik asit, katı bir yemekle karıştırılır ve yutulur, proksimal ince bağırsaktan emilir. Karaciğerde 13C, CO2'ye metabolize edilir ve solunan nefeste ölçülebilir. Sintigrafiye kıyasla iyi alıcı operatör özellikleri gösterir (%89 duyarlılık ve %80 özgüllük).

Tanıda manometri kullanımı incelenecek olursa; geleneksel manometri kateterleri ile özefagus boyunca sürekli basınç izlenememektedir ve bu kateterlerlerin kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Tip 2 diyabette yüksek çözünürlüklü özofagus manometrisi kullanılarak yapılan yeni bir çalışmada GE ve özofagus motilitesinin genel olarak değişmediği saptanmıştır. Günümüzde diyabetiklerde daha iyi bakım standartları olduğu ve iyi glisemik kontrol nedeniyle bu sonuçların elde edildiği sonucuna varılmıştır.

Kablosuz hareket kapsülü, GE ölçmek için alternatif yöntemlerden biridir. Bu kapsül, GİS'den geçerken sürekli olarak basınç, sıcaklık ve pH'ı ölçen sindirilemeyen bir kapsüldür. Hasta standart bir yemekle kapsülü alır ve veriler kapsül dışarı atılana kadar hasta tarafından giyilen bir alıcı birime kablosuz olarak iletilir. 2006' da FDA tarafından onaylanmıştır.

Radyoopak markerlar (ROM); hastalar tarafından yutulan ve plastik boncuklar veya halkalar içeren kapsüllerdir. Ardından düz karın grafisi çekilir. Alınacak kapsül sayısı ve radyografi sayısı açısından çeşitli protokoller mevcuttur. Tüm bağırsak geçiş süresini ve kolonik geçiş süresini belirlemek için yararlı bir yöntemdir. ROM ile bir GE testi, diyabetiklerde gecikmiş GE'ni tespit etmek için yaygın olarak kullanılır ve pozitif bir sonuç güvenilirdir. Normal bir ROM testi gecikmiş GE'i dışlamaz ki, GE şüphesi devam ederse sintigrafi yapılmalıdır

Tedavi, semptomları hafifletmeye yöneliktir. Tablo 2' de diyabetik GP semptom

ve bulgularının derecelendirilmesi ve tedavi yaklaşımları gösterilmiştir. Non farmakolojik tedavide primer öneri, iyi bir glisemik kontrol sağlamaktır. Otonom nöropatinin diğer semptomlarından farklı olarak GP, stabil glisemik kontrol ile bir miktar iyileşebilir. Hastalara mutlaka iyi bir diyet danışmanlığı sağlanmalıdır. Özellikle GE arttırmak için, protein takviyesi, düşük çözünür lif, düşük yağlı ve küçük hacimli yemekler yemesi tavsiye edilmelidir. Şiddetli vakalarda postpilorik enteral tüple beslenmenin rezervasyonu ile sıvı ve homojenize besin takviyeleri ve küçük partikül boyutlu diyet başlatılabilir. Diğer tüm beslenme modaliteleri başarısız olduğunda parenteral beslenmeye başlanabilir. GE'i geciktiren pramlintid ve GLP-1A gibi inkretin bazlı tedaviler, GP için tıbbi tedaviye başlamadan önce kesilmelidir.

Prokinetiklerle tedavi sonrası semptomlardaki iyileşme ile gastrik motilitedeki değişiklikler arasında mutlak bir ilişki olmadığı ve çoğu prokinetik ilacın (özellikle D2-reseptör antagonistleri), irreversıbl tardive diskinezi riski nedeniyle kısa süreli kullanımla sınırlı olduğu unutulmamalıdır ki, bu ilaçlar FDA ve EMA'dan kara kutu uyarılarına tabidir. Bir 5-HT4 reseptör agonisti ve D2-reseptör antagonisti olan metoklopramid, 3 hafta boyunca günde 4x10 mg dozunda kullanımda semptomlarda –özellikle bulantıda- %20 oranında azalma sağlamıştır. Yine 90. dakikada katı gıda retansiyonunda önemli azalmalar yaptığı gösterilmiştir. Metoklopramid tedavisine eritromisin eklendiğinde (3x250 mg) ise semptomlarda %50 den fazla azalma, domperidon 4x20 mg eklenmesi ile semptomlarda %40'larda azalma görülmüştür. Ancak istemsiz hareketler (ekstrapiramidal bozukluklar), sersemlik hissi, bilinç bozuklukları, zihin bulanıklığı, hallüsinasyon ve kardiyak problemler gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır.

Bir D2-reseptör antagonisti olan domperidonun GP'li hastalarda semptomlar ve GE üzerindeki etkinliğine ilişkin seçilmiş çalışmalarda; 4 hafta kullanımda semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artma ile 100 ve 120.dk katı gıda retansiyonunda azalma gösterilmiştir. Ancak bu ilacın GP hastalarında kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) yetersiz olması ve baş ağrısı, ağız kuruluğu, karın krampları, ishal ve yüksek prolaktin seviyelerine yol açması gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. Özellikle uzamış QT aralığı varlığında kullanımından kaçınılmalıdır.

Motilin reseptör agonisti ve kolinerjik reseptör agonisti olan eritromisinin 3x250 mg dozunda kullanımı etkin tedavi sağlasa da, klinik etkinlik genellikle taşiflaksi nedeniyle 2-4 hafta sonra azalmaktadır. Prokinetik etki muhtemelen bir ilaç sınıfı etkisidir ve daha az toksisiteye sahip diğer makrolidler kullanılabilir (azitromisin, klaritromisin), ancak kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar eksiktir.

Diğer ilaçlar incelendiğinde, retro-spektif çalışmalarda düşük doz nortriptilin, amitriptilin ve desipramin, kronik kusma ve prokinetiğe yetersiz yanıtı olan diyabetik hastalarda semptomları azaltmıştır. İdiyopatik GP olan erişkinlerde çok merkezli RKÇ'da 15 hafta boyunca 75 mg/gün nortriptilin tedavisinin genel semptom skorunu iyileştirmediği gösterilmiştir. 5-HT(4) reseptör agonisti prucalopride şu anda kabızlıkta kullanım endikasyonu olan bir ilaçtır ve diyabetik GP için faz III çalışmaları devam etmektedir. Seçilmiş vakalarda endikasyon dışı kullanılabileceği belirtilmektedir. Velusetrag (TD-5108), sağlıklı gönüllülerde, idiyopatik ve diyabetik GP'de GE'yi hızlandırmıştır.

Farmakolojik dozlarda ghrelin, sağlıklı insanlarda ve idiyopatik GP'de gastrik motiliteyi desteklemektedir. Diyabetik GP'de iki ghrelin agonisti (TZP-102 ve relamorelin) mevcuttur. Bunlardan TZP-

102'nin bir faz 2b çalışması, ilaç etkisiz olduğu için erken sonlandırılmış, ancak subkutan uygulanan bir ghrelin reseptör agonisti olan relamorelin (RM-131) ile ilgili iki büyük faz 2 çalışması yapılmıştır. 204 hasta ile yapılan ilk çalışmada (faz 2a), kusma sıklığında %60 azalma (plaseboya karşı önemli ölçüde) ve GE yarılanma süresinde %23 hızlanma saptanmış ve şişkinlik, karın ağrısı, erken doyma ve mide bulantısını iyileştirdiği görülmüştür. Faz 2b çalışmada, orta -şiddetli diyabetik GP olan 393 hastada (%93 DM) GE yarılanma süresini %12 kısaltmış ve şişkinlik, mide bulantısı, postprandiyal dolgunluk, karın ağrısı ve bileşik Gİ semptom skorunu önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür (birincil son nokta olan kusma sıklığı etkilenmemiştir). Yan etkileri plasebodan sık olmamakla birlikte diyabetiklerin %15'inde glisemik kontrol kötüleşmiş ve 5 hastada hiperglisemik komplikasyonlarla hastaneye yatışa (3 hastada ketoasidoz) neden olmuştur. Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Tedavide endoskopik işlemleri inceleyecek olursak; GP'de çoğu prosedür pilora yöneliktir ve amaç pilor spazmlarının semptomlara ve gecikmiş GE'e katkısını araştırmaktır. Botulinum toksininin intrapilorik enjeksiyonu ise idiyopatik ve diyabetik GP'de GE' de geçici iyileşme sağlamış, ancak sağlanan faydanın 1 ay sonra plasebodan üstün olmadığı görülmüştür. Transpilorik stentleme ve pilorun endoskopik miyomektomisi ile ilgili vaka sayıları azdır ve semptom skorlarında iyileşme oranları değişkenlik göstermektedir.

Cerrahi tedavi olarak ise, gastrik elektrik stimülasyonu ile, diyabetik veya idiopatik GP'de dirençli semptomları olan hastalarda %60'a varan yanıt oranı (kontrolsüz çalışma) saptanmıştır ve FDA onayı olan bir işlemdir. Kontollü bir çalışmada tedavi edilenlerde semptom skorları değişmemiş, ancak deneme implantasyon öncesi döneme göre bulantı-kusma ataklarında uzun vadeli azalma görülmüştür. Total veya subtotal gastrektomi ise, multidipliner ve kapsamlı bir değerlendirme sonrası son çare tedavi olarak düşünülmelidir.

3. Alt GİS Otonom Nöropati

Otonom nöropatiye bağlı miyenterik sinir pleksusundaki hasar, intestinal kas tabakalarındaki fibroza bağlı bağırsak içeriğinin stazı ve azalmış bağırsak motilitesi sonucunda kabızlık ve bazen de taşma inkontinansı oluşur. Staz sonucunda ince bağırsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma sonucunda diyare gelişir. Yaygın semptomları, tekrarlayan kabızlık ve diyare ataklarıdır. Diyare tipik olarak ağrısızdır, fekal inkontinansla ilişkili olabilir ve gündüz veya daha çok geceleri ortaya çıkar. Diyabetik hastalarda diyabetik enteropati tanısı konulmadan önce diyarenin diğer nedenleri dışlanmalıdır.

İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma sendromu (SIBO); kolon bakteri florasının jejunumda aşırı çoğalma bozukluğudur. Fizyolojik koşullar altında jejunumda bakteri miktarı azdır. İnce bağırsağın nispi sterilitesi şunlarla sağlanır:

1. Mide ve pankreas salgısının bakterisidal etkisi,
2. Bakteri hücrelerinin yapışmasını engelleyen bir İgA mukoza,
3. Gıda içeriğini kolon yönünde hareket ettiren ince bağırsağın peristaltik hareketleri ve
4. İleo çekal valf mevcudiyeti

Diyabetli hastalarda SIBO oluşumu %50'nin üzerindedir. Patogenezde esas mekanizmalar şunlardır: İnce bağırsak peristaltizm bozuklukları, tip 3 diyabet (pankreas salgı üretiminin azalması) sırasında pankreatik parankim hasarı, tip 2 diyabetli obez hastalarda PPİ'lerinin uzun süreli kullanımına bağlı mide pH'ının artmasıyla SİBO artabilir. Semptomlar, bağırsak villuslarının zarar görmesi, B12 ek-

sikliği (bakteriler tarafından kullanılır) ve yağların sindirim bozukluğu ve yağda çözünen vitaminlerin emilim bozukluğundan kaynaklanır. Şişkinlik, karın ağrısı, yağlı ishal ve vitamin A, D, E ve B12 eksikliği semptomları esas belirti ve bulguları oluşturur. Tedavisinde öncelikle antibiyotik (örn. metronidazol, rifaximin) ve yüksek fermantasyon potansiyeline sahip ürünlerin kısıtlandığı bir diyet önerilmelidir.

Kabızlık uzun süreli diyabette görülme sıklığı %60 civarındadır. Şiddetli kabızlığa bağlı nadiren megakolon ve kolonda psödo-obstrüksiyon görülebilir. Sterkoral ülser, perforasyon ve taşmaya bağlı ishal seyrektir. Fekal inkontinans otonom nöropatiye sekonder olarak, iç ve dış sfinkter yetersizliği nedeniyle daha çok geceleri olan bir semptomdur.

Alt GİS otonom nöropati tanısında endoskopik muayene, US, bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle diğer tanıları dışlamada önemlidir. SİBO için; aspirasyon ve jejunumdan direkt kültür altın standart yöntemdir. İşlem sırasında orofarengeal kontaminasyon riski ve yama tarzında aşırı çoğalma alanları nedeniyle tek kültürün yetersiz olması negatif yönleri oluşturur. Non invaziv test olarak Nefes testi yapılabilir (özgüllüğü %80, duyarlılığı %40). Endoanal US ve anorektal manometri fekal inkontinans tanısı için kullanılabilir. Yüksek çözünürlüklü kolon manometrisi kabızlığı olan hastalarda external nöral yolakların aracılık ettiği gastrokolonik yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır.

Diyare/ kabızlıkta tedavide en önemli adımlar sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme, glisemik kontrol, altta yatan diğer nedenlerin düzeltilmesidir. Anti-diyare ajanlar toksik megakolon riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Rifaksimin, per-oral kullanılan, emilimi düşük, gram (+)/ gram (-), aerobik/anaerobik etkinliği olan, bakteriyel direnç riski düşük (% 84 bakteriyel aşırı çoğalmayı eradike etmiştir) bir ilaçtır. Amoksisilin-klavulanik asit, metronidazol, siprofloksasin, neomisin, doksisiklin ve norfloksasin kullanılabilir. İnatçı sekretuvar diyarede Somatostatin reseptör ligandları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Loperamid fekal inkontinansta yararlı olabilir. Kabızlıkta hızlı hidrasyon, düzenli egzersiz ve diyet içeriğindeki lif miktarı artırılır. Ciddi vakalarda laktuloz ve osmotik laksatifler gerekebilir. Kronik kabızlık tedavisinde yeni ilaçlardan prucalopride ve lubiprostone kullanılabilmektedir.

Sonuç olarak, GİS'in diyabetik nöropatisi sırasında gözlenen bozuklukların klinik tezahürü çok geniş bir yelpazede ele alınmalıdır. Teşhislerin farklılığı nedeniyle karmaşık bir tablo ortaya çıkabilir. Önerilen tedavi, hastada bildirilen semptom ve saptanan bulgulara özeldir. Ancak, nedensel tedavi olanaklarının sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Gastrointestinal nöropati tedavisinin ilk ve en önemli yöntemi hala diyabetin doğru metabolik kontrolüdür.

Kaynaklar

1. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012 Jan;107(1):82-8.
2. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, Mullan B, Talley NJ. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology. 2009 Apr;136(4):1225-33.
3. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1983 Mar;98(3):378-84.
4. Maxton DG, Whorwell PJ. Functional bowel symptoms in diabetes--the role of autonomic neuropathy. Postgrad Med J. 1991 Nov;67(793):991-3.
5. Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H,

Kaneko S, Koketsu Y, Yamamotoya T, Kikuchi T, Sakoda H, Suzuki R, Kadowaki T. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. World J Gastroenterol. 2017 Sep 28;23(36):6694-6704.

6. Kuźnik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. Prz Gastroenterol. 2020;15(2):89-93.
7. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, Drewes AM, Brock C. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. J Diabetes Res. 2018 Sep 16;2018:3827301.
8. Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. Anat Rec. 2001 Jan 1;262(1):125-35.
9. Bharucha, A. E., Camilleri, M., Veil, E., Burton, D., & Zinsmeister, A. R. Comprehensive assessment of gastric emptying with a stable isotope breath test. Neurogastroenterology and Motility, 2013; 25(1), e60-e69.
10. Halland M, Bharucha AE. Relationship Between Control of Glycemia and Gastric Emptying Disturbances in Diabetes Mellitus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;14(7):929-36.
11. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, Hasler WL, McCallum RW, Olden KW, Parkman HP, Parrish CR, Pasricha PJ, Prather CM, Soffer EE, Twillman R, Vinik AI. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil. 2006 Apr;18(4):263-83.
12. Olausson EA, Brock C, Drewes AM, Grundin H, Isaksson M, Stotzer P, Abrahamsson H, Attvall S, Simrén M. Measurement of gastric emptying by radiopaque markers in patients with diabetes: correlation with scintigraphy and upper gastrointestinal symptoms. Neurogastroenterol Motil. 2013 Mar;25(3):e224-32.
13. Boronikolos GC, Menge BA, Schenker N, Breuer TG, Otte JM, Heckermann S, Schliess F, Meier JJ. Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. Diabetologia. 2015 Jun;58(6):1175-82.
14. Dinning PG. A new understanding of the physiology and pathophysiology of colonic motility? Neurogastroenterol Motil. 2018 Nov;30(11):e13395.
15. Farmer AD, Scott SM, Hobson AR. Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. United European Gastroenterol J. 2013 Dec;1(6):413-21.
16. Parkman HP, Van Natta ML, Abell TL, McCallum RW, Sarosiek I, Nguyen L, Snape WJ, Koch KL, Hasler WL, Farrugia G, Lee L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Hamilton F, Pasricha PJ. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial. JAMA. 2013 Dec 25;310(24):2640-9.
17. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, Sweetser S, McKinzie S, Burton D, Wong S, Kitt MM, Li YP, Zinsmeister AR. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. Neurogastroenterol Motil. 2010 Jan;22(1):42-9, e7-8
18. Zatorski H, et, al. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society 2017; 68(6):797-805.
19. Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. J Clin Gastroenterol. 2021 Apr 1;55(4):279-299.
20. Chedid V, Camilleri M. Relamorelin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. Expert Opin Investig Drugs. 2017 Oct;26(10):1189-1197.
21. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, Zaccardi F, Scaldaferri F, Gigante G, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Small

bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Nov-Dec;13(6):419-23.

22. Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the Small Intestine. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017 Dec;15(4):490-507.

23. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol. 2008 Feb;103(2):416-23.

DİYABETTE KLİNİK ATALET

Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Günümüzde tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmakta olan Diabetes mellitus kronik bir sağlık sorunudur. Yol açtığı akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbiditesi fazladır hem bireye hem topluma maliyeti yüksektir. Sorunun çözümünde üzerinde durulması gereken ana sorunlar, görülme sıklığındaki artışı azaltmak yanısıra eşlik eden komorbid durumları ve komplikasyonları araştırmak ve yaşamın farklı durumlarında yanıtları yeterli, uygun tedavileri sağlamak olmalıdır.

Zamanında, kanıta dayalı ve güvenli yapılan tedavi ile optimal metabolik kontrolün sağlanabildiği; böylelikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılabildiği hatta önlenebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle diyabet bakımını yönlendirici pek çok ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları hazırlanmıştır. Hepsinde tedavi algoritmalarında ulaşılması gereken hedefler, klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilen ilaç seçenekleri belirtilmekte, hedef değerlere ulaşılamadığında klinik tablonun periyodik aralıklarla olarak, gözden geçirilmesi önerilmektedir. American Diabetes Association (ADA) ve International Diabetes Federation (IDF) ortak görüşü klinik tablonun en az 3 ayda bir aralıklarla gözden geçirilmesi yönündedir.

Buna rağmen pek çok ülkede, çok sayıda hastada, tedavi basamaklarının her aşamasında klinik kontrolün sağlanamadığı; hastaların büyük çoğunluğunda yalnızca glukoz değerlerinin değil, arter basıncı ve lipid düzeylerinin de hedef değerlerin altında kaldığı görülmektedir. 2005'ten beri onaylanan kırktan fazla ilaç ve mücadele yöntem seçeneklerine rağmen gerçek yaşam verilerinde A1c <7% hedefini yakalayan hasta oranı azalmaktadır; hedefe erişen hasta oranı en iyimser yönüyle %50'dir; morbidite ve mortalite **yüksek olup** kabul edilemez düzeylerdedir ve diyabetin sosyal ve ekonomik yükü global olarak artış göstermektedir.

ABD'de T2DM hastaların yaklaşık yarısı Bazal insülin tedavisi ile ≤%7,0 hedeflerine ulaşabilmekte, ama geri kalan yarısında glisemik kontrol sağlanamamaktadır. Bazal insülin tedavisi alan hastaların da yaklaşık %50-%70'inde birinci yılın sonunda glisemik kontrolün bozulduğu bildirilmektedir. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen bireysel hedefe erişen hasta oranı yıllar içerisinde %69.8'den %63,8'e gerilemiş; A1c >%9 olan hasta oranı %12,6 dan %15,5 düzeyine yükselmiştir.

Avrupa ülkelerinde A1c<%7 hedefine erişemeyen hasta oranı ortalama %37,6'dır.

Ülkemizde de yapılan farklı klinik çalışmaların verilerine göre her iki diyabet hastasından birinde cinsiyet, bölge ya da yaş gözetmeksizin glisemik kontrol iyi değildir; hastaların %70 gibi büyük çoğunluğu hedef A1c değerlerine ulaşamamaktadır.

Tüm dünyada ve ülkemizde hedefe ulaşamama sebepleri, çoğunlukla A1C tetkiki yapılamayışı nedeniyle klinik takiplerde Açlık Kan Şekeri (AKŞ) takibi ile yetinmek, Tokluk Kan Şekeri (TKŞ) yüksekliğinin öneminin gözardı edilmesi ve Klinik Atalet'tir.

Klinik atalet, tedavide başarısızlığa ve diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açan en önemli sebeptir. Atalet, eylemsizlik, gevşeklik anlamındadır. "Klinik Atalet", kanıta dayalı kılavuzlarla uyumlu olarak yeterli ve uygun bir tedavi başlanamaması ya da tedavinin yoğunlaştırılmasında geri kalınması olarak tanımlanmaktadır.

İlk tanımlayan Klinik eczacı, J. Daniel Allen olup bu kavramı "Tedavilerin komplikasyonları azalttığı, hastalığın doğal gidişini iyileştirdiğini bildiğimiz halde etkili tedavi yapılamamasıdır. Üç faktörden (hekim, hasta, sağlık sistemi) kaynaklanır" şeklinde ifade etmiştir.

2015 yılında Gérard Reach'in tanımlamasında klinik atalet kavramını "Yazılı ya da örtük Uzman kılavuzu vardır, hekim bunun farkındadır, uygulamak için yeterli kaynaklara sahiptir; inandığı/bildiği algoritmayı hastaya uygular; ancak uygulama hasta bazında bireyselleştirilememiştir. 'Belirgin klinik atalet' tanımında hasta ve sistem kaynaklı faktörler ağır basmaktadır" şeklinde ifade etmiştir. Başka bir deyişle klinisyen hastada mevcut durumu görür, kontrolsüzlüğü saptar fakat uygun tedaviyi başlamaz ya da sürdüremez ise klinik atalet ortaya çıkar.

2017 yılında Kamlesh Khunti, zamanında ve yeterli medikal tedavi yapamamayı "Teröpatik atalet" olarak yorumlamış; "Klinik atalet" kapsamına, hastalığı tarama başarısızlığı, uygun yönlendirmeler yapamama, risk faktörlerini ve komplikasyonları yönetememe başlıklarının da dahil edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

"Klinik atalet"ten bahsederken diyabet tedavisinde başarısızlığa yol açan faktörler arasında hep tedavideki gecikmeyi vurgularız; halbuki unuttuğumuz bir başka sebep de tedavinin geciktirilmesi değil fakat aşırı yapılmasıdır. Gerektiğinde, özellikle yaşlı hastalarda, diyabet tedavisini kesebilme ya da yoğunluğu azaltabilme göz ardı ettiğimiz bir eylemsizliktir ve tedavi başarısızlığına davetiye çıkaran başka bir faktördür; atalet tanımına başka bir yönden bakış gerektirir. Bu nedenle son yıllarda terminolojide medikal tedavinin zamanında, yeterince artırılmaması yanı sıra tedavi yoğunluğunun gerektiğinde azaltılmaması da klinik atalet olarak tanımlanmaktadır.

İlk tanımlandığı yıllarda, ilk kez 20 yıl önce, insülinin yeterince ve zamanında başlanmaması olarak yorumlansa da, terminolojide "klinik atalet" ifadesi diyabetin doğal seyrindeki korunma mücadelesinde de karşımıza çıkmaktadır. Örneğin aşağıda gösterilen diyabetten korunma mücadelesinde yapılan gecikmeler; yani

- Primordiyal korunmada, yani diyabet riski olanların oranını azaltmaya yönelik çabalar,
- Primer korunmada, yani preklinik dönem (IGT/ IFG) diyabet oranını azaltmaya yönelik çabalar,
- Sekonder korunmada, yani klinik seyrinde diyabeti kontrol altında tutabilme çabaları,
- Tersiyer korunmada, yani diyabetik komplikasyonları erken tanımaya yönelik çabalar esnasında ortaya çıkan gecikmeler "klinik atalet" olarak yorumlanabilir.

Klinik atalet tüm dünya ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Amerika kıtasında; Kanada'da 1. Basamakta hastaların %49'u hedef değerlerin üzerindedir, hedefte olmayanların %79'unda yaşam tarzı uyumsuzluğu saptanmıştır, %56'sında agresif, yoğun tedavi gerekliliği mevcuttur. ABD'de 6 aylık periyodlarda bakılan hastaların A1c> %7 olan hastalarda tedavi yoğunlaştırmasında atalet %62,9 oranındadır.

Avrupa kıtasında; İngiltere Birleşik Krallık'ta izlenen ve A1c >%8 olan hastalarda bu yüksek A1C düzeyine rağmen tedavide bir ilaçtan ikincisine geçme süresi 3 yıl, tedaviye insülin eklenme süresi ortalama 7 yıl olarak bildirilmiştir. İspanya'da A1C >%7 olan hastaların %26,2'sinde tedavi

yoğunlaştırılması yapılmamış; tedavi yoğunlaştırma kararı verilirken oral antidiyabetik (OAD) başlamak için A1C düzeyi %8.7±1, insülin başlamak için A1C düzeyi %9,4±1,5 olduğu; tedavi yoğunlaştırma sürecinde geçen sürenin 4,2 yıl olarak bildirilmiştir. Yoğunlaştırma kararında etkili faktörler, A1C düzeyi, DM süresi, erkek cinsiyet, komorbid durumlar, kronik böbrek yetersizliği, mikrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanmıştır.

Asya ülkelerinde de klinik atalet mevcuttur. Tayland'ta poliklinik takibindeki hastaların %26,2'sinde klinik ataletin mevcut olduğu; tedavide insülin bulunmayan, A1C düzeyi düşük olan, fazla sayıda ilaç kullananlarda ve dislipidemisi olanlarda ve pratisyen hekim takibinde olan hastalarda ataletin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çin'de diyabetli hastaların yarısının kabul edilebilir kontrollü olduğu, egzersiz, diyet, ilaç uyumu az olan, evde şeker takibi sıklığı ve yıllık A1C tetkik sıklığı daha az olanlar ile insülin kullanım oranı yüksek olanlarda kontrolün daha kötü olduğu bildirilmiştir. Japonya'da da her tedavi basamağında iki hastadan biri yeterli kontrolde değildir. OAD tedavi başlanması geç olup, DM başlangıcından itibaren 8,9-12,1 yıl geçmektedir; OAD başlanması sırasındaki A1C düzeyi yüksek olup, % 7,7-8 olarak bildirilmiştir. Tedavi yoğunlaştırmasında da yeni tedaviye geçiş süresi gecikmelidir.

Uygun ve yeterli diyabet tedavisinde gecikme, yalnızca antidiyabetik ilaçlar ile sınırlı değildir. Pek çok ülkede, çok sayıda hastada, tedavi basamaklarının her aşamasında yalnızca glukoz değerlerinin değil, arter basıncı ve lipid düzeylerinin de hedef değerlerin altında kaldığı, antihipertansif ve antilipidemik tedavi başlanması ve sürdürülmesinde atalet görülmektedir. Glukoz, tansiyon ve lipid düzeylerinde üçlü hedefi yakalayan hasta oranı çok düşük olup %20-23'tür.

Ülkemizde de tedavi başlangıcında ya da yoğunlaştırmada A1C ortalaması %7,7; hedefe ulaşma oranı %40, üçlü hedefe ulaşma oranı %10'dur. Özetle, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de uygun ve yeterli diyabet tedavisinde gecikmekteyiz.

"Klinik atalet" tanımına yön veren sebepler Tablo 1'de gösterildiği gibi, multifaktöriyel ve karmaşık olup; bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte, başlıca sağlık profesyonelleri, hasta ve sağlık sisteminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca sigorta sistemleri ile ilaç, cihaz ürünleri üreten endüstrinin de sorumluluğu vardır.

Bu sebeplerin en önemlilerinden bir tanesi, hasta-hekim iletişimsizliğidir. Yapılan bir çalışmada hasta vizitinde: yeni ilaç adının söyleyen hekim oranı: %74, verilen ilacın amacını anlatan hekim oranı: %87, dozları açık ve yazılı talimatla veren hekim oranı %55-58 ve ilaçların yan etkilerini gözden geçiren hekim oranı: %35 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde atalete yol açan sebepler arasına en önemlileri hastaların hastalığı reddetmesi, doğal gidişatın farkında olmaması, hastalığın ciddiliğini kabul etmemesidir. Ayrıca semptomsuz olmak, sorunlu sağlık okuryazarlığı, ilaca uyumsuzluk (çoklu, kompleks tedavi rejimi, yan etki, fiyat, yaşam tarzı), ilaç değişikliğine, özellikle insüline geçişte psikolojik direnç ve sistemden destek alınamaması diğer etkenlerdir.

Tedaviye uyumsuzluk, hastaneye yatış ve mortalite artışı yanısıra total maliyet, akut komplikasyonlarda ve acil hospitalizasyonda artış demektir. Klinik atalet, artan morbidite ve mortalite riskleri ile birlikte hastada düşük yaşam kalitesi, akut komplikasyonlar nedeniyle akut sağlık sorunu artışı ve yüksek maliyet demektir. O nedenle üstesinden gelebilmek için karmaşık ve multidisipliner yaklaşımlı organizasyonlara, eğitim ve öğretim stratejilerine ihtiyaç vardır.

Klinik Atalet gelişmesinde ve azaltılmasında rolü olan unsurların en önemlisi sağlık sistemidir. Ülkemizde bu konudaki

Klinisyen ile ilişkili sebepler	Hasta ile ilişkili sebepler	Sağlık sistemi ile ilişkili sebepler
Vizit zamanının yetersizliği	Hastalığı reddetmek, doğal seyrinin farkında olmamak	Yönlendirici klinik kılavuzların ve algoritmaların sayısı/ zorlukları
Aşırı iş yükü	Hastalığın ciddiliğini kabul etmemek	Hastalık kaydı tutulmaması, hastaya aktif erişimin kısıtlılığı
Kılavuz ve güncel bilimsel kanıt bilgisi yetersizliği; yeniliklere aşina olmamak	Semptomsuz olmak	Yeni ilaçlar ile ilgili bürokratik zorluklar
Yardımcı personel eksikliği	Sorunlu sağlık okur-yazarlığı	Teknoloji desteği yetersizliği
Net hedefler belirlemede başarısızlık	İlaca uyumsuzluk (Çoklu tedavi rejimi, yan etki, fiyat, yaşam tarzı)	Kaynak kısıtlamaları
Tedaviye başlayamama	İlaç değişikliğine, özellikle insüline geçişte psikolojik direnç	Sistem değişikliğine direnç gösterilmesi
Tedavi titrasyonunda başarısızlık	Depresyon/madde alışkanlığı	Ziyaret planlaması olmayışı
Kompleks enjektabl tedavileri yönetme güçlüğü	Kognitif, emosyonel, davranışsal takıntılar	Hastalara aktif erişim olmayışı
Yan etkilerden korku/ üstesinden gelmekte güçlük çekmek	Hasta-hekim iletişiminde yetersizlik,	Karar desteği olmayışı
Klinik karar verme eksikliği	Sistemden destek alamamak	Bakımda ekip yaklaşımı olmaması
Komorbid durumları tanımak ve üstesinden gelmekte güçlük		Doktor ve personel iletişiminde yetersizlik
Proaktif bakım yerine reaktif kalmak		Yapılandırılmış eğitim aktivitesi olmayışı
Hastanın ihtiyaçlarını küçümsemek		Eğitime ulaşılabilirlik sorunu
Yetersiz hasta-hekim iletişimi		Reçetelere sadık kalınmaması

Tablo 1: Klinik atalet sebepleri

sorunları yeni ilaçlar ile ilgili bürokratik zorluklar, teknoloji desteği yetersizliği, kaynak kısıtlamaları, diyabet bakımında ekip yaklaşımı olmayışı, doktor ve personel iletişim zayıflığı, yapılandırılmış eğitim aktivitesi olmayışı, eğitime ulaşılabilirlik olmayışı, reçetelere sadık kalınmayış olarak sıralayabiliriz.

Klinik ataleti azaltmak için kullanılabilen etkili, organizasyonel stratejilere ihtiyaç vardır. Bunları, ortak ve paylaşılan bir dil ile çalışabilen çok profesyonel ekiplerin oluşturulması, eğitim faaliyetlerinin planlanması, belirli ve ortak tanı-tedavi yollarının var edilmesi ve uygulanması, hasta kayıtlarının oluşturulması, hekim performanslarının değerlendirilmesi gibi göstergeler olarak sıralayabiliriz. Tablo 2'de özetlenen çözüm önerilerinin uygulanması ile klinik bakım sonuçları düzeltilebilir, komplikasyonlar ve sağlık maliyetleri azaltılması sağlanabilir, hastaların yaşam

süresi ve kalitesi iyileştirilebilir.

Sonuç olarak klinik atalet hasta, sağlık profesyonelleri ve sağlık siteminden kaynaklanan, yaygın görülen; akut/kronik bakım harcamaları dahil toplam medikal maliyeti arttıran bir durumdur. Sağlık sistemlerini daha sürdürülebilir hale getirmek, diyabetlilerin yaşam kalitelerini iyileştirmek için klinik ataletin etrafındaki sorunları ele almaya açık bir ihtiyaç vardır. Çözüm arayışında izleyeceğimiz planda öncelikle sebepleri (hasta/hekim/ sistem) aramalıyız; ortak ve paylaşılabilen bir dil ile çalışan profesyonel ekipler oluşturmalıyız. Düzeltmeye yönelik strateji geliştirmeliyiz (eğitim toplantıları, eğitim materyali, hasta/ hekim odaklı eğitim, hasta geri bildirim ölçekleri, sistemin performans gözlemi) ve bu stratejilerde tıp öğrencilerine, asistanlara ve pratisyen hekimlere odaklanmalıyız. Stratejilerin çoğunda hedef (hasta, sağlık ekibi, hasta ve hekim, hasta ve sistem, hekim ve sistem, hasta-hekim-sistem) gözetilerek öncelikle eğitim (Birebir, grup, kitle iletişim; aktif ya da pasif uygulamalı) planlamalıyız.

Hekim kaynaklı ataleti azaltmak için hekimin eğitimi için tedavi seçenekleri sunan kılavuzlara, yeniliklere (teknoloji, bilgisayar programları, retinal kamera imajları v.s) ve güncel bilgilere ulaşım sağlanması gereklidir. Tedavi yoğunlaştırılmasında gecikme riski yüksek olan hastaların belirlenmesi, tedavide yoğunlaştırma sürecini hızlandırmak için aktif geri dönüşüm ve spesifik bilgi aktarımı sağlanması ve hasta katılımını sağlayarak, multidisipliner ekip yaklaşımıyla, proaktif davranması çözüm önerileridir. Klinisyenler bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunan tedavi kılavuzları ile yeterli eğitim kazandığında kendi performanslarını belirleyebilir, hasta katılımını sağlayarak proaktif tutumla uygun stratejileri benimseyebilir ya da klinik karar verme sürecinde yarar- zarar dengesini düşünerek, kanıta dayalı tıp ilkeleri doğru uyguladığında aşırı tedaviyi de önleyebilir. Multidisipliner ekip yaklaşımıyla hasta davranışlarını değiştirebilir.

Hasta kaynaklı ataletin çözümünde esas olan, hastaların kendi kendilerini yönetme yeteneklerini ve sorumluluklarını geliştiren yapılandırılmış ve devamlı eğitim aktivitesi yapmaktır. Farkındalığı arttıran, hastalıkla başetme yollarını öğreten farklı eğitim tarzları [bireysel/grup/ hemşire veya teknolojik (telemedicine, CGM, smart watch) yöntemlerle yardım] ile hasta eğitimleri ve hatırlatıcı sistemler, cep telefonu bilgi uygulamaları ile hastanın uyumunu artırabilir.

Sağlık sistemi kaynaklı atalet için çözüm önerileri, Ortak ve paylaşılan bir dil ile çalışan multidisipliner merkezler kurmak, eğitim ve öğretim stratejileri belirlemek ve birinci basamak ve uzman iletişiminde kolaylaştırıcı organizasyonlar yapmak ve Telemedicine ile bilgi ve veri değişiklikleri yaparak hasta ve sağlık bakımı arasında köprüler kurmak ve yenilikçi tedavilere

Klinisyene yönelik stratejiler	**Hastaya yönelik stratejiler**	**Sağlık sistemine yönelik stratejiler**
Eğitim toplantıları	Eğitim materyali	Uygulama ve ayar
Hasta odaklı eğitim	Kan glukoz takip eğitimi	Organizasyon kültürü
Eğitim materyali	Eğitim toplantıları	Sağlık koşulları
Hasta geri bildirim ölçütleri	Eğitim ulaşılabilirliği sağlamak	Performans gözlemi

Tablo 2: Klinik atalete yönelik çözüm stratejileri

ek maliyet korkusu ile değil, yaşam süreci ve kalitesine katkıları göz önünde bulundurularak yatırımlarda yer vermek olarak sıralanabilir.

Önerilen stratejilerin çoğunda eğitim girişimi varsa da davranış değişikliğine yönelik hususlarda hala büyük boşluklar mevcuttur. Bakımda EKİP eksikliği mevcuttur. Birinci basamak sistemi, hastane bakımına entegre eden "Proaktif tutum" yoktur. Son yıllarda ADA klinikteki tedavi eylemsizliğinin üstesinden gelebilmek için kampanya teklif etmiş ve "İlişkili" olduğu faktörleri tanımlamak ve araştırmak, engelleri ve çözümlerini ortaya koymak ve uzun dönem sonuçlara etkisini göstermek amacıyla kampanya "Overcoming Therapeutic Inertia (OTI)" başlatmış, çalışmanın sonuçlarına göre iyi eğitime, net tedavi stratejisine ve iletişim için daha çok zamana ihtiyacımız gerektiği ortaya çıkmıştır.

Kaynaklar

1. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-time to reappraise the terminoloji? Prim Care Diabetes 2017; 11: 105-6
2. Makam AN, Nguyen OK. An evidence-based medicine approach to anti-hyperglycaemic therapy in diabetes mellitus to overcome overtreatment. Circulation 2017; 135: 180-95
3. Andreozzi F, Candido R, et all. Clinical İnertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. Diabetology & Metabolic Syndrome 2020; 12: 52
4. Gabbay RA, Kendall D, et all. Addressing therapeutic inertia in 2020 and beyond: A 3-year inititiative of American Diabetes Association. Clinical Diabetes 2020; 38: 371-81
5. L. Karam S, Dendy J, Polu S, and Blonde L. Overview of therapeutic inertia in diabetes: Prevalence, causes and consequencies. 2020 by American Diabetes Association. https: //doi.org/ 10.2337/ds19-0029
6. McCoy R. G. Overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes care- Timing, context and appropriateness of tratment intensification. JAMA Network Open. 2021; 4(10); e2130926. Doi:10.100/jamanetworkopen. 2021.30926
7. Kaewbut P, Kosaachunhanun N. et all. An observational study of clinical inertia among patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital. Arch Medicine Sci DOI:https://doi.org/ 10.5114/aoms. 2020.98196
8. Bando H. Recent perspectives for clinical inertia for diabetes mellitus. International Medicine 2021; 3(4): 107-109
9. Wrzal P.K, Bunko A, Myageri V, Kukaswadia A, Neish C; Ivers N.M. Strategies to overcome therapeutic inertia in type 2 diabetes mellitus: A scoping review. Canadian J Diabetes 2021; 45: 273-281
10. Inzucchi SE, R M Bergenstal, J B Buse, M Diamant, E Ferrannini, M Nauck, A L Peters, A Tsapas, R Wender, D R Matthews. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia 2012;55: 1577-96.
11. Casagrande SS, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1c, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013:1-9. doi: 10.2337/ dc12-2258.
12. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. for the 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007; 357: 1716-1730.
13. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia.

2008; 51:408-416. DOI 10.1007/s00125-007-0911-x.

14. Carls G, Huynh J, Tuttle et all. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. Diabetes Ther 2017; 8:863–873

15. 15. K. Ali, Bullard KM , Saaddine JB., Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW.. Achievent of Goals in US Diabetes Care , 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368:1613–1624.

16. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, Wood I, Simon D . Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:47–56.

17. Satman İ, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, Hilary King, TURDEP group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study. Diabetes Care 2002 Sep; 25(9):1551-6.

18. Satman İ, Imamoglu Ş, Yilmaz C. ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. Diabetes Research and Clinical Practice. October 2012; Vol 98, issue 1, Pages e1-e8, 1-172

19. Raccah D, Chou E, Colagiuri S, Gaàl Z , Lavalle F, Mkrtumyan A, Nikonova E, Tentolouris N, Vidal J, Davies M. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Mar;33(3):e2858. doi: 10.1002/dmrr.2858.

20. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, Çömlekçi A, Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Turkey's 5th Wave Results. Turk J Endocrinol Metab 2016;20:88-96Imdps 5

21. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, et all on behalf of the TEMD Study GroupTEMD Study Group. Turkish nationwide survEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study) Diabetes Research Clinical Practice Dec 2018, 146: 138-147

22. Gabbay RA , Kendall D, Beebe C, Cuddeback J, Hobbs T, Khan ND , Leal S, Miller E, Novak LM, N Rajpathak S, Scribner P, Meneghini L, Khunti K. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association . Clinical Diabetes 2020 Oct;38(4):371-381. doi: 10.2337/cd20-00532020

23. Wan KS, Moy FM, Mohd Yusof K, Mustapha FI, Mohd Ali Z, et al. (2020) Clinical inertia in type 2 diabetes management in a middle-income country: A retrospective cohort study. PLOS ONE 15(10): e0240531. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240531.

OTONOM NÖROPATİ YÖNETİMİ: GENİTOÜRİNER TUTULUM

Doç. Dr. Nusret YILMAZ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Hem diyabetin hem de ürolojik hastalıkların prevelansı ve insidansı yaşla beraber artmaktadır. Diyabet; erken ortaya çıkan, maddi kayıplara neden olan ve yaşam kalitesini etkileyen ürolojik komplikasyonlarla ilişkilidir. Otonom nöropati diyabetin sık görülen bir komplikasyonu olup klinik veya subklinik olarak kendini gösterebilir. Genitoüriner sistem otonom nöropatinin sık görüldüğü sistemlerdendir. Genitoüriner sistemde görülen otonom sistem tutulumu temel olarak mesane disfonksiyonu ve seksüel disfonksiyon olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir.

Mesane disfonksiyonu

Diyabetik mesane disfonksiyonu; aşırı aktif mesane ve urge inkontinansı gibi depolama problemlerini, yetersiz boşalma veya overflow inkontinansı gibi idrar yapma problemlerini ve azalmış duyum ve artımış kapasite gibi klinik olarak daha az tanımlanmış fenotipleri kapsayan bir klinik semptom grubunu tanımlar (1). Mesane disfonksiyonunun diyabetik bireylerde görülme sıklığı %43 ile %87 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2, 3). Diyabet süresinin ciddi inkontinans ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu raporlanmıştır. Diyabetik mesane disfonksiyonu diğer diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir Diyabetik retinopati ve nefropatinin mevcudiyetinin detrusordeki düşük aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Sadece diyabetik retinopatisi olanlarda, detrusor hiperaktivitesi ve bozulmuş kontraktilite daha sıktır. Periferik nöropatili hastaların yaklaşık %75-100'ünün mesane disfonksiyonuna sahip olduğu raporlanmıştır (5). İleri yaş, menopoz, diyabet, hipertansiyon ve yüksek BMI hiperaktif mesane ile ilişkili risk faktörleridir (6). Hiperaktif mesane Tip 2 diyabet hastalarında normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Yüksek HbA1C düzeyi, diyabetik hastalarda hiperaktif mesane için bağımsız bir risk faktörüdür (7). Urge inkontinansın, insülin kullanan hastalarda insülin dışı anti diyabetik alan hastalara oranla daha sık olduğu bildirilmiştir (OR 3.5, 95% CI 1.6–7.9) (8).

Mesane disfonksiyonunu patofizyolojisinde; detrussor fizyolojisindeki değişiklikler, hiperglisemi ve onun tetiklediği oksidatif stress, nöronal değişiklikler, ürotelyal disfonksiyon, üretral disfonksiyon ve poliüri önemli rol oynamaktadır. Mesane disfonksiyonunun erken evresi, mesane ve detrusor overaktivitesinin sonucu olarak ortaya çıkan depolama sorunlarıyla kendini gösterir. Bu durum klinik olarak kendisini urgency, urge inkontinans gibi klinik bulgularla gösterir (9). Mesane disfonksiyonunun geç fazı ise mesanenin boşaltılamaması ile sonuçlanan dekompanze detrusor aktivitesi ile ilişkilidir (9). Diyabetik otonom nöropatide mesanenin motor fonksiyonu bozulmamıştır; ancak afferent lif hasarı azalmış mesane hissi ile sonuçlanır. Mesane hissi kaybı, azalan işeme sıklığı ile kendini gösterir. Mesane normal boyutunun üç katından fazla büyüyebildiği için hastalar göbeklerine kadar dolu mesane mevcut olmasına rağmen herhangi bir rahatsızlık hissetmezler. Bu dönemlerde ortaya çıkan işeme sorunları klinikte kendini işeme sonrası fazla rezidü idrar ve taşma inkontinansı olarak gösterir.

İşeme sonrası 150 cc'den daha fazla idrar kalması rezidüel sistopati için tanı koydurucudur.

Mesane disfonksiyonu olan hastalarda görülen yaygın semptomlar dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma, noktüri ve yetersiz mesane boşalmasıdır. Diğer semptomlar arasında seyrek işeme, yetersiz idrar akımı, işemeyi başlatmakta tereddüt, tekrarlayan sistit, stres ve urge inkontinans yer alır (5).

Diyabetik hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, piyelonefrit, inkontinans veya palpabl mesane yönünden değerlendirilmelidir. Erkek hastalar benign prostat hiperplazisi ile ilişkili acil inkontinans ve alt üriner sistem semptomları yönünden sorgulanmalıdır. Alt üriner sistem semptomları olan hastalar mikroskobik idrar tahlili ve kültür ile değerlendirilmelidir (10). Vezikoüretral disfonksiyonu indükleyebilecek veya şiddetlendirebilecek diğer hastalıklar ve durumlar da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, diabetes mellitusta görülen üriner semptomları taklit edebilen nörolojik bozuklukların ve lomber disk bozukluklarının ekarte edilmesi önemlidir (11). Diyabetik mesane disfonksiyonu başlangıçta post-void rezidü ile değerlendirilmeli ve gerekirse daha sonra tam ürodinamik inceleme yapılmalıdır. Diyabetik hastalarda en sık görülen ürodinamik bulgular, mesane duyusunda bozulma, işeme sonrası rezidü idrar hacminde artış ve detrusor kontraktilitesinde azalmadır (3). Asemptomatik diyabetik hastaların incelendiği çalışmada; ilk işeme duyusu sırasında artmış mesane hacmi olduğu, artmış işeme sonrası rezidüel hacimle sonuçlanan detrusor kontraktilitesinde azalma olduğu ve hastaların %25'inde detrusor aşırı aktivitesi olduğu saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada kadın hastaların %34,9'unda detrüsör yetersizliği, %14'ünde detrüsör aşırı aktivitesi ve %12,8'inde mesane çıkış obstrüksiyonu olduğu, hastaların sadece %38,4'ünün normal detrusor fonksiyonlarına ve ürodinamik bulgulara sahip olduğu saptanmıştır (13).

Tedavinin ilk aşamasında, invaziv olmayan yönetim stratejileri düşünülmelidir. Kilo verme, diyet, sıvı alımındaki değişiklikler ve mesane eğitimini içeren yaşam tarzı değişikliği diyabetik hastalarda semptomları önemli ölçüde iyileştirebilir (14-16). Kilo kaybı, obez hastalarda üriner inkontinansı iyileştirebilir ve inkontinansın konservatif tedavisinin bir parçası olarak ilk adım olarak düşünülmelidir. Hastalar sıvı alımını sınırlandırarak, yatmadan önce idrar yaparak ve mesane tahriş edici maddelerden kaçınarak noktüriyi en aza indirmeleri için eğitilebilirler. İki ila dört saatte bir idrar yapmak da üriner inkontinansın önlenmesine yardımcı olabilir. Pelvik taban egzersizleri veya Kegel egzersizleri, mesane ve üretra yapılarını destekleyen pelvik taban kaslarını güçlendirmek için faydalıdır. Bu egzersizler stres, urge ve karışık inkontinans için faydalıdır. Hastalara uygun kasları tanımlamaları ve kasmaları için bazı basit talimatlar verilebilir. Pelvik taban fizyoterapisinde uzmanlaşmış bir fizyoterapiste başvurmak, hastaların doğru tekniği öğrenmesine yardımcı olabilir. Yapılan sistematik değerlendirmeler pelvik taban kas eğitimi ve mesane eğitiminin çoğu kadında üriner inkontinansı çözdüğünü göstermiştir (17). Hipotonik veya atonik mesanesi olan hastalarda, Crede'nin alt karına manuel kompresyonu veya valsalva manevrası da işemeyi kolaylaştırabilir (18). Antimuskarinik ajanlar, aşırı aktif mesane ile başvuran hastalarda tedavinin temel taşını oluşturur. Bu ajanlar, detrusor düz kas hücreleri ve mesane duvarındaki diğer yapılar üzerindeki muskarinik M2 ve M3 reseptörlerinde asetilkolinin bağlanmasını inhibe ederek, normal işemeyi bozmadan detrusor kasının kasılmalarını azaltır ve istemsiz detrüsör kasılmalarını kontrol eder. Genel olarak antikolinerjik ilaçlar ağız kuruluğu, bulanık görme, uyuklama, baş dönmesi, bilişsel problemler ve kabızlığa neden olur (19). Hastalar, izlemde retansiyon ve işeme sonrası rezidü idrar açısından izlenmelidir. İmipramin, aşırı aktif mesane tedavisinde

yaygın olarak kullanılan ve inkontinans gibi diyabetik otonom disfonksiyonun yönetiminde faydalı görünen bir trisiklik antidepresandır (20). Bu ilaç, noradrenalin ve serotoninin adrenerjik sinir uçları tarafından yeniden alımını inhibe ederek, noradrenalinin üretral düz kas üzerindeki kasılma etkilerinin artmasına ve detrusor kas gevşemesinin artmasına neden olmaktadır. İmipramin ayrıca artan depolama fonksiyonuna katkıda bulunabilecek doğrudan düz kas gevşetici bir etkiye de sahiptir (21). İmipraminin kronik uygulamasının, artan istirahat sfinkter tonusu ile eş zamanlı olarak detrusor basıncında bir azalma ile fonksiyonel mesane kapasitesini iyileştirmede klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, imipramin de dahil olmak üzere, trisiklik antidepresanlar ciddi yan etkilere neden olabileceğinden (bağımlılık ve kardiyovasküler riskler dahil) inkontinans ve aşırı aktif mesane tedavisinde bu ilaçların riskleri ve faydaları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Farmakoterapinin detrüsör arefleksi tedavisinde sınırlı bir rolü vardır. Parasempatomimetik ilaçların uygulanmasıyla detrusor kasını simüle etmek için girişimlerde bulunulmuştur. Bu tür ilaçlar, otonom efektör hücreleri ve postganglionik parasempatik reseptörleri uyararak intravezikal basıncın artmasına ve mesane kapasitesinin azalmasına neden olur. Kolinerjik ajanların yan etkileri (terleme, tükürük salgılaması, taşikardi, kızarma gibi) bunların günlük kullanımını sınırlar. Tutarlı rezidüel hacimleri 100 ml'nin üzerinde ancak 500 mL'yi aşmayan hastalarda, bethanechol (10-20 mg oral yoldan günde üç ila dört kez) ile tedavi faydalı olabilir. Yan etkiler ortaya çıkarsa, bethanechol'ün takviye dozları (haftada iki kez ağızdan 30-60 mg) eşit derecede etkili olduğu kanıtlanmıştır (22). Genişletilmiş sfinkter gevşemesi, doksazosin gibi bir alfa-1 bloker ile sağlanabilir. İşeme bozukluğu ve şiddetli üst üriner sistem disfonksiyonu ile birlikte belirgin detrusor kontraktilite bozukluğu vakalarında, mesane boşalmasını sağlamak ve böbrek fonksiyonunu korumak için temiz aralıklı kateterizasyon gerekli olabilir. Seçilmiş vakalarda cerrahi müdahaleler de gerekebilir. Uygulanabilecek cerrahi tedaviler arasında mesane boynu insizyonu, selektif pudendal sinir bloğu ve sakral nöromodülasyon yer almaktadır (18, 23).

Seksüel disfonksiyon

Seksüel disfonksiyon erkeklerde erektil disfonksiyon, libido azalması ve anormal ejekülasyon, kadınlarda cinsel istekte azalma, disparoni ve vajinal kayganlıkta azalma şeklinde prezente olabilir. Erektil disfonksiyonun diyabetik erkekleri %90'a varan oranlarda etkilediği ve hayat kalitesini bozduğu bilinmektedir (5). Uzun diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, nefropati ve retinopati varlığı artmış erektil disfonksiyon riski ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (24-28). Erektil disfonksiyon, kardiyovasküler olayların bir göstergesidir ve tip 2 diyabette sessiz miyokard iskemisi ile ilişkilidir (29). Erektil disfonksiyonun patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Nöropati ve arter hastalığı, diyabetik erektil disfonksiyonun patogenezinde önemli bir yer almaktadır. Büyük damar hastalığı ile ilişkili yapısal değişiklikler erektil disfonksiyon ile ilişkilidir. Diyabetik nöropati ereksiyon için gerekli olan hem otonom hem de somatik sinirleri etkilemektedir. Diyabetik erkeklerde, erektil disfonksiyonun otonom nöropati ve endotelyal disfonksiyona bağlı nitrik oksit kaynaklı düz kas gevşemesinin başarısızlığından kaynaklandığına dair kanıtlar vardır (30). Düşük testosteron düzeyi cinsel isteği düşürerek direkt veya indirekt olarak erektil disfonksiyona neden olabilir (31). Diyabetin bir sonucu olarak, kavernozal düz kasın ilerleyici fibrozis ile yer değiştirmesi tam erektil başarısızlığa yol açabilir (32).

Seksüel disfonksiyon kadınlarda da sıktır. Kadınlarda seksüel disfonksiyon prevelansı %18-42 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (33). Kadın cinsel işlev

bozukluğu biyolojik, psikolojik ve sosyal belirleyicilerle ilişkilidir. Prevalans; yaş, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser, histerektomi ve nörolojik durumlarla artmaktadır (33). Daha fazla diyabetik komplikasyonu olan kadınlar daha fazla cinsel işlev bozukluğuna sahiptir. Depresyon, diyabete uyum ve eş ilişkisinin kalitesi gibi psikolojik faktörler diyabetli kadınların cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Kadın genital yapılara yeterli kan akımının sağlanması normal seksüel fonksiyonlar, vajinal konjesyon ve lubrikasyon artışı için gereklidir. Vajinal kan akımının bozulması vajinal atrofi ve disparoni ile sonuçlanmaktadır. Vajinal konjesyon, cinsel ilişkide rahatlık ve genital hassasiyet için önemlidir. Bu genital yanıt nörolojik hastalık, şiddetli vasküler hastalık veya östrojen eksikliği ile kesintiye uğrayabilir. Vajinal lubrikasyon kaybı olan hastalar klitoriste his kaybı tanımlamaktadır. Ayrıca androjen yoksunluğu, genital cinsel duyarlılık kaybıyla da ilişkili olabilir, ancak bu kanıtlanmamıştır. Azalmış nitrik oksit düzeyi diyabetik hastalarda vasküler komplikasyon riskini arttırmakta ve muhtemelen vajinal kan akımını azaltmaktadır (34).

Erektil disfonksiyonun potansiyel nedenleri tüm hastalarda değerlendirilmelidir. Alkol tüketimi, endokrin disfonksiyon, depresyon, fonksiyonel (psikojenik) bozukluklar, vasküler hastalıklar, ilaçlar ve otonom nöropati gibi olası nedenler araştırılmalıdır. Hastaların tıbbi öyküsü ayrıntılı alınmalı ve risk faktörleri değerlendirilmelidir. Kapsamlı bir cinsel öykü, ilaç (beta bloker, tiazid vb.) ve uyuşturucu madde kullanımı, sigara içme alışkanlıkları alınmalı ve ayrıca fiziksel ve psikolojik muayeneler eksiksiz yapılmalıdır. İlk laboratuvar taramaları HbA1c seviyesini içermelidir. Erektil disfonksiyon kardiyovasküler riskin bir belirtisi olduğundan, erektil disfonksiyon ile başvuran tüm erkeklerde kan basıncı ölçümü yapılmalı, lipid profili ve mikroalbüminüri değerlendirilmelidir. Düşük serum testosteron seviyeleri orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde yaygın bir bulgudur ve düşük serum testosteronunu düzeltmenin erektil disfonksiyon tedavilerine yanıt oranını iyileştirebileceğine dair bazı kanıtlar da mevcuttur (35). Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5-I) ile tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da total testosteron düzeyi değerlendirilmelidir. Vasküler yetmezliğin değerlendirilmesi için penil doppler ultrason yapılabilir (10). Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi gibi onaylanmış anketler erektil disfonksiyonun semptomlarının sıklığını ve şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir (36).

Erektil disfonksiyonda reversibl nedenler bulunup tedavi edilmelidir. Erektil disfonksiyonu arttıran medikal tedaviler değiştirilmelidir. Ancak eşzamanlı antihipertansif ilaçlar erektil disfonksiyona katkıda bulunabilse de ilaca başlama ile erektil disfonksiyonun başlangıcı arasında açık bir zamansal ilişki olmadıkça ilaç değiştirmek sonuçsuz kalabilir. Glikozun sıkı kontrolü, tip 1 diyabetiklerde daha düşük erektil disfonksiyon insidansı ile ilişkilidir (37). Tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerinin kontrolü ile erektil disfonksiyon düzelebilir (37). İlk sıra tedavi fosfodiesteraz 5 inhibitörleridir. Fosfodiesteraz 5 inhibisyonu, kavernozal dokularda cGMP seviyelerini yükselterek düz kas gevşemesine, arteriyel kan akışının artmasına, venöz daralmaya ve ereksiyona yol açmaktadır. Diyabetik deneklerde, diyabeti olmayan deneklere kıyasla daha az etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle, diyabetik hastalar sıklıkla bu oral ajanların daha yüksek dozlarına ihtiyaç duyarlar (38). Fosfodiesteraz inhibitörlerinde ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri sıktır. Unstabil anjina, yeni miyokard infarktı, aritmiler ve kötü kontrollü hipertansiyonda kullanımları kontrendikedir (39). Tadalafil kardiyak hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır(39).Nitrat kullananlarda kullanılmamalıdırlar (39). Alfa bloker, alfa ve beta bloker etkisi olan ilaç kullanan

hastalarda dikkat edilmelidir (hipotansif etki artışı) (39). PDE5-I kullanılamayan veya PDE5-I yanıtsız hastalarda intrakavernöz enjeksiyonlar, intraüretral alprostadil, vakumlu konstriksiyon cihazları veya penil protez implantasyonu önerilebilir (5).

Antidiyabetik ilaçların erektil disfonksiyon üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsülin direnci olan ve sildenafile zayıf yanıt veren 30 erkek üzerinde yapılan çift kör bir pilot çalışmada metformin uygulaması BMI'da, HOMA indeksinde ve IIEF-5 puanlarında iyileşme ile sonuçlanmıştır (40). Orta-şiddetli erektil disfonksiyonu olan ve sildenafil'e zayıf yanıtı olan erkeklerde yapılan çalışma pioglitazonun, sildenafil yanıtında ve erektil fonksiyonda plaseboya oranla önemli ölçüde iyileşme sağladığını göstermiştir (41). Deneysel modellerde empagliflozinin, kavernöz sinirin elektriksel stimülasyonuna yanıt olarak erektil işlevi ve PDE5-I'e duyarlılığı önemli ölçüde iyileştirebileceği gösterilmiştir (42). DPP-IV inhibitörleri ile SGLT-2 inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını düzelterek ve anti-aterojenik etkileri ile erektil disfonksiyonu düzeltebilirler (43-45). GLP-1 reseptör agonistlerinin de kilo kaybı, bel çevresinde azalma ve testosteron düzeylerinde artış yoluyla erektil disfonksiyonu azaltabileceği bildirilmiştir (43, 46, 47). İnsülin ile tedavi edilen sıçanların, kontrol grubuna göre daha yüksek intrakavernöz basınca sahip oldukları gösterilmiştir(48). İnsülin tedavisi, diyabetli sıçanlarda seks hormonu reseptör geninin ve protein ekspresyonunun modülasyonu yoluyla erektil fonksiyonu düzeltmiştir (49).

Kadınlardaki seksüel disfonksiyonun birinci basamak tedavisi; vajinal tablet, krem veya silastik halka şeklinde östrojenin lokal uygulamasıdır. Sistemik tedavi, yakın zamanda menopoza giren bazı kadınlarda genital uyarılma bozukluğu için alternatif bir seçenektir. SERM'lerden lasofoxifene'in vajinal atrofiyi ve disparoniyi iyileştirdiği gösterilmiştir. PDE5I'nin vajinal konjesyonu arttırdığı ve genital uyarılma sorunlarına iyi geldiği bildirilmiştir (50).

Diyabetik erkeklerde görülebilecek diğer bir komplikasyon retrograd ejakülasyondur. Retrograd ejakülasyon, orgazmı takiben ejakülatın posterior üretrada biriktikten sonra mesaneye retrograd hareket etmesi olarak tanımlanır. Retrograd ejakülasyon ile diyabet arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Diyabetli erkeklerde retrograd ejakülasyon prevalansının yaklaşık %34 olduğu tahmin edilmiştir (51) (Electronic. Retrograd ejakülasyon, mesane boynundaki iç üretral sfinkterin işlev bozukluğu nedeniyle oluşur. Normal ejakülasyon sırasında internal üretral sfinkter alfa 1-adrenerjik sempatik kontrol altında kasılarak mesane boynunun yüksek basınçla kapanmasına neden olur. Ejakülat daha sonra en az dirençli yolu takip ederek antegraddan geçer (51,52). Bu boşalma refleksine müdahale, mesane boynunun yüksek basınçla kapanamamasına ve dolayısıyla ejakülatın mesaneye geçmesi için düşük bir basınç yolu oluşmasına neden olur. Diyabet, normalde boşalma sırasında internal üretral sfinkterin kasılmasına aracılık eden superior hipogastrik pleksustan kaynaklanan sempatik lifleri etkileyen otonom nöropatiye neden olabilir (51,52). Pelvik veya spinal cerrahi sırasında bu sempatik sinirlerin hasar görmesi de retrograd ejakülasyona neden olabilir. Hastalar orgazmı takiben bulanık idrar bildirebilir. Retrograd ejakülasyon tanısı, boşalma sonrası idrar örneğinde spermatozoa varlığı ile doğrulanır (53). İmipramin ve psödoefedrin gibi adrenerjik etkiye sahip sempatomimetiklerle yapılan tıbbi tedavinin, retrograd ejakülasyonu olan bazı diyabet hastalarında fayda sağladığı gösterilmiştir (52,54).

Kaynaklar

1. Liu, G. and F. Daneshgari, *Diabetic bladder dysfunction.* Chin Med J (Engl), 2014. 127(7): p. 1357-64.
2. Frimodt-Moller, C., *Diabetic cystopathy:*

epidemiology and related disorders. Ann Intern Med, 1980. 92(2 Pt 2): p. 318-21.

3. Lee, W.C., et al., *Effects of diabetes on female voiding behavior.* J Urol, 2004. 172(3): p. 989-92.
4. Majima, T., et al., *Urodynamic analysis of the impact of diabetes mellitus on bladder function.* Int J Urol, 2019. 26(6): p. 618-622.
5. Kempler, P., et al., *Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes.* Diabetes Metab Res Rev, 2011. 27(7): p. 665-77.
6. Chen, G.D., et al., *Prevalence and correlations of anal incontinence and constipation in Taiwanese women.* Neurourol Urodyn, 2003. 22(7): p. 664-9.
7. Chiu, A.F., et al., *Higher glycosylated hemoglobin levels increase the risk of overactive bladder syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus.* Int J Urol, 2012. 19(11): p. 995-1001.
8. Jackson, R.A., et al., *Urinary incontinence in elderly women: findings from the Health, Aging, and Body Composition Study.* Obstet Gynecol, 2004. 104(2): p. 301-7.
9. Daneshgari, F., et al., *Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge.* J Urol, 2009. 182(6 Suppl): p. S18-26.
10. Scheinberg, N., et al., *Treatment of Diabetic Autonomic Neuropathy in Older Adults with Diabetes Mellitus.* Consult Pharm, 2016. 31(11): p. 633-645.
11. Golbidi, S. and I. Laher, *Bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Front Pharmacol, 2010. 1: p. 136.
12. Ueda, T., et al., *Urinary incontinence among community-dwelling people aged 40 years or older in Japan: prevalence, risk factors, knowledge and self-perception.* Int J Urol, 2000. 7(3): p. 95-103.
13. Lee, W.C., et al., *Investigation of urodynamic characteristics and bladder sensory function in the early stages of diabetic bladder dysfunction in women with type 2 diabetes.* J Urol, 2009. 181(1): p. 198-203.
14. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.
15. Subak, L.L., et al., *Does weight loss improve incontinence in moderately obese women?* Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. 13(1): p. 40-3.
16. Brown, J.S., et al., *Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program.* Diabetes Care, 2006. 29(2): p. 385-90.
17. Shamliyan, T.A., et al., *Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women.* Ann Intern Med, 2008. 148(6): p. 459-73.
18. Fedele, D., *Therapy Insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus.* Nat Clin Pract Urol, 2005. 2(6): p. 282-90; quiz 309.
19. Chapple, C., et al., *The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis.* Eur Urol, 2005. 48(1): p. 5-26.
20. Duby, J.J., et al., *Diabetic neuropathy: an intensive review.* Am J Health Syst Pharm, 2004. 61(2): p. 160-73; quiz 175-6.
21. Hunsballe, J.M. and J.C. Djurhuus, *Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence.* Urol Res, 2001. 29(2): p. 118-25.
22. Ziegler, D., *Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy.* Curr Diab Rep, 2001. 1(3): p. 216-27.
23. Daniels, D.H., et al., *Sacral neuromodulation in diabetic patients: success and complications in the treatment of voiding dysfunction.* Neurourol Urodyn, 2010. 29(4): p. 578-81.
24. Johannes, C.B., et al., *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study.* J Urol, 2000. 163(2): p.

460-3.

25. Kupelian, V., et al., *Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction? Results from the Massachusetts Male Aging Study.* J Urol, 2006. 176(6 Pt 1): p. 2584-8.
26. Bacon, C.G., et al., *Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men.* Diabetes Care, 2002. 25(8): p. 1458-63.
27. Lu, C.C., et al., *Association of glycemic control with risk of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes.* J Sex Med, 2009. 6(6): p. 1719-1728.
28. Zheng, H., et al., *Predictors for erectile dysfunction among diabetics.* Diabetes Res Clin Pract, 2006. 71(3): p. 313-9.
29. Gazzaruso, C., et al., *Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients.* Circulation, 2004. 110(1): p. 22-6.
30. Saenz de Tejada, I., et al., *Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence.* N Engl J Med, 1989. 320(16): p. 1025-30.
31. Morelli, A., et al., *Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy?* J Endocrinol Invest, 2007. 30(10): p. 880-8.
32. Nehra, A., et al., *Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure.* J Urol, 1996. 156(4): p. 1320-9.
33. Enzlin, P., et al., *Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research.* Diabet Med, 1998. 15(10): p. 809-15.
34. Steinberg, H.O., et al., *Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women.* Circulation, 2000. 101(17): p. 2040-6.
35. Price, D. and G. Hackett, *Management of erectile dysfunction in diabetes: an update for 2008.* Curr Diab Rep, 2008. 8(6): p. 437-43.
36. Tesfaye, S., et al., *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments.* Diabetes Care, 2010. 33(10): p. 2285-93.
37. Patel, K., H. Horak, and E. Tiryaki, *Diabetic neuropathies.* Muscle Nerve, 2021. 63(1): p. 22-30.
38. Papanas, N. and D. Ziegler, *Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015.* Rev Diabet Stud, 2015. 12(1-2): p. 48-62.
39. Gareri, P., et al., *Erectile dysfunction in the elderly: an old widespread issue with novel treatment perspectives.* Int J Endocrinol, 2014. 2014: p. 878670.
40. Rey-Valzacchi, G.J., et al., *Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study.* J Androl, 2012. 33(4): p. 608-14.
41. Gholamine, B., et al., *Effects of pioglitazone on erectile dysfunction in sildenafil poor-responders: a randomized, controlled study.* J Pharm Pharm Sci, 2008. 11(1): p. 22-31.
42. Assaly, R., et al., *The Favorable Effect of Empagliflozin on Erectile Function in an Experimental Model of Type 2 Diabetes.* J Sex Med, 2018. 15(9): p. 1224-1234.
43. Corona, G., et al., *Male and female sexual dysfunction in diabetic subjects: Focus on new antihyperglycemic drugs.* Rev Endocr Metab Disord, 2020. 21(1): p. 57-65.
44. Harmar, A.J., et al., *Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1.* Br J Pharmacol, 2012. 166(1): p. 4-17.
45. Matsubara, J., et al., *A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice.* J Am Coll Cardiol, 2012. 59(3): p. 265-76.
46. Shao, N., et al., *Short-term combined treat-*

ment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. Andrologia, 2018. 50(7): p. e13039.

47. Jensterle, M., et al., *Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men.* Endocr Connect, 2019. 8(3): p. 195-202.
48. Yamanaka, M., et al., *Diabetes induced erectile dysfunction and apoptosis in penile crura are recovered by insulin treatment in rats.* J Urol, 2003. 170(1): p. 291-7.
49. Shirai, M., et al., *Androgen, estrogen, and progesterone receptor gene regulation during diabetic erectile dysfunction and insulin treatment.* Urology, 2004. 64(6): p. 1244-9.
50. Meston, C.M. and D.M. Buss, *Why humans have sex.* Arch Sex Behav, 2007. 36(4): p. 477-507.
51. Gaunay, G., H.M. Nagler, and D.S. Stember, *Reproductive sequelae of diabetes in male patients.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2013. 42(4): p. 899-914.
52. Ralph, D.J. and K.R. Wylie, *Ejaculatory disorders and sexual function.* BJU Int, 2005. 95(9): p. 1181-6.
53. Kam, J., V.H. Tsang, and V. Chalasani, *Retrograde Ejaculation: A Rare Presenting Symptom of Type 1 Diabetes Mellitus.* Urol Case Rep, 2017. 10: p. 9-10.
54. Arafa, M. and O. El Tabie, *Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy.* J Sex Med, 2008. 5(1): p. 194-8.

GLP-1 VE BEYİN

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER
Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

ÖZET

Glukagon benzeri peptid 1'in glukoz bağımlı insülin sekresyonu, beta hücre proliferasyonu, glukagon sekresyon inhibiyonu ile hepatik glukoz çıkışının azalması gibi metabolik etkilerinin yanında kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkiler, gastrointestinal motilitede yavaşlama, immunomodülasyon gibi etkileri olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda santral sinir sistemi üzerine de belirgin etkiler gösterdiği saptanmıştır. Santral etkiler esas olarak iştah regülasyonu ve metabolizma üzerine olan etkilerin dışında beyin enerji kullanımının düzenlenmesi, nörodejenerasyonun önlenmesi ve düzeltilmesi, iskemik nöron hasarına karşı koruma ve organizmanın strese olan cevabının düzenlenmesi şeklinde sıralanabilir. Burada glukagon benzeri peptid 1'in santral sinir sistemi üzerine olan etkileri tartışılacaktır.

ABSTRACT

Glucagon-like polypeptide-1 has specific effects on the central nervous system, including regulation of glucose metabolism, positive cardiovascular effects, slowing intestinal motility, immune modulation, and regulation of appetite and energy expenditure. Recently, positive effects of GLP-1 on brain energy utilization, inhibition and restoration of neurodegeneration, response to stress, and protection against ischemic neuron damage have been demonstrated. Herein, the effects of glucagon-like polypeptide-1 on the central nervous system will be discussed.

Glukagon like peptid 1 (GLP-1)in glukoz bağımlı insülin sekresyonu, beta hücre proliferasyonu ve adacık hacmi artışı, glukagon sekresyon inhibiyonu ile hepatik glukoz çıkışının azalması yanında kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkiler, barsak motilitesinde ve mide boşalmasında yavaşlama , immun fonksiyonda modülasyon, iştah ve enerji harcanmasının regülasyonu gibi etkilerin dışında santral sinir sistemi üzerinde belirgin etkiler gösterdiği izlemlenmiştir

Santral etkiler esas olarak iştah regülasyonu ve metabolizma üzerine olan etkilerin dışında beyin enerji kullanımının düzenlenmesi , nöroproteksiyon, nörogenez, immunmodulasyon ve antiinflamasyon gibi etkilerle nörodejenerasyonun önlenmesi ve düzeltilmesi , iskemik nöron hasarına karşı koruma ve organizmanın strese olan cevabının düzenlenmesi üzerine olumlu katkıları yakın zamanda tanımlanmıştır.

Dolaşımdaki GLP- 1 kan-beyin bariyerinden serbestçe geçebilir ancak dolaşımdaki yarı ömrü çok kısa olduğundan bu miktarın %20 si kadarının beyne geçebildiği düşünülmektedir. Endüstriyel olarak üretilen GLP-1 resptör agonistlerinin (GLP-1 RA) de aynı şekilde kan beyin bariyerini serbestçe geçebilirken , DPP-4 inhibitörlerinin geçemediği gösterilmiştir. Beyinde GLP-1'in önemli etkileri olduğu son za-

manlarda keşfedilmiştir. Nükleus Tractus Solitarii deki preproglukagon eksprese eden nöronların beyindeki GLP-1 in esas kaynağı olduğu tespit edilmiştir. Bu hücreler besin uyarısıyla uyarılan intestinal enteroendokrin hücrelerinin aksine gastrik gerilme, sistemik kolesistokinin , lipopolisakkarid veya lityum klorid uygulanmasıyla yada lokal leptin ve kolesistokinin uyarısıyla aktive olurlar. Yine periferik dolaşımdaki GLP-1 inde NTS deki GLP-1 üreten nöronları uyarabilme potansiyeli vardır. İntestinden salgılanan GLP-1 in hem lokal etkiyle hemde portal venöz sistem üzerindeki GLP-1 reseptörlerini (GLP-1 R)uyarmak suretiyle vagal eksitasyon yapabilme kabiliyeti vardır. Vagal eksitasyon NTS deki preproglukagon nöronlarını uyaracak ve lokal GLP-1 salınımını sağlayacaktır(nöral yolak). Portal vene GLP-1 enjeksiyonu pankreastan insülin sekresyonunu artırıcı etki gösterirken hepatik vagotomi ve ya vagal aferentlerdeki GLP-1 reseptör knocdown edilmesi sonrası bu etki kaybolur. Bu durum GLP-1 in insülinotropik etkisini sadece beta hücresi üzerine olan direkt etkiyle değil aynı zamanda merkezi etkiyle de oluşturabileceğini göstermiştir (nöroinkretin etki).

Hem dolaşımdaki, hem de beyindeki aktif GLP-1 , GLP-1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Farklı merkezlerdeki GLP-1 reseptörlerinin uyarılması farklı cevaplar doğurur. Beyinde GLP-1 reseptör aktivasyonu sonucu iştah modulasyonu, bulantı ,ödül ve motivasyon merkezi regülasyonu, enerji homeostazı, nöroproteksiyon, nöronal insülin duyarlılığında artış, nöral plastisite ve hafıza formasyonu ve immun modülasyon gibi fizyolojik süreçler meydana gelir.GLP-1 analogları ile yapılan experimental çalışmalarda ARC(arcuat nucleus), PVN(paraventriculary nucleus) ve laterahipotalamik alan üzerine olan etkiyle başlıca POMC/CART anoreksijenik nöronları üzerindeki GLP-1 reseptörlerinin uyarıldığı ve bunun yanında GABAerjik sinyaller üzerinden indirekt olarak NPY/AgRP oroxijenik nöronların inhibe olduğu gösterilmiştir. Keza ödül-motivasyon merkezi olarak da bilinen ventral tegmental alandaki GLP-1 R uyarımı ile mezolimbik dopaminerjik sinyallerin kontrolü gerçekleşmiş böylelikle yemekten keyif alamama ya yol açtığı izlenmiştir. Ayrıca GLP-1 analoglarının ventromedial hipotalamustaki nöronlara etkisiyle santral sempatik aktivitenin artarak kahverengi yağ dokusunda glukoz ve trigliserid tutulumu ile termogenezin arttığı ve beyaz yağ dokusunun kahverengileştiği gösterilmiştir.

GLP-1 beyin üzerindeki etkilerini antiinjflamatuar, antiapoptotik , antioksidan ve nörotropik temel etkiler üzerinden gösterir. GLP-1 beyindeki insülin direncini azaltıp tersine döndürebilir.

GLP-1 beyinde glukoz kullanımını arttırarak bilişsel fonksiyonları düzeltir.GLP-1 mikroglia aktivasyonunu düzeltir. GLP-1 nöronları oksidatif strese karşı korur nöronal oksidatif stresi azaltır.

GLP1 uzun süreli güçlendirme ve sinaptik plastisiteyi arttırır.GLP-1 beyinde nörogenezi düzenler.GLP-1 Tau fosforilasyonunu ve amiloid β birikimini azaltır .

Esas olarak kan beyin bariyerini geçemedikleri için DPP-4 inhibitörlerinin beyin üzerine etkileri plazmada artan endojen GLP-1 düzeylerine atfedilir. Ayrıca DPP-4 enzim inhibisyonu plazmada SDF-1 (stromal derivered factor-1)in parçalanmasını da azaltarak ortamda birikmesini sağlar. SDF-1 nöron yüzeyinde bulunan kemokin reseptör 4 (CXCR-4) adı verilen reseptöre bağlanarak hücre proliferasyonunu ve hücre sağkalımını sağlayan PI3K/AKT yolağının aktivasyonuna neden olur. Bu şekilde nöroprotektif etki gösterdiklerine inanılmaktadır. Yine SDF-1 üzerinden DPP-4 inhibitörleri VEGF expresyonunu da arttırarak beyinde vaskülarizasyonu olumlu etkilerler.

Parkinson hastalığı oluşturulmuş farklı deneysel modellerde yapılan preklinik çalışmalarda , GLP-1 RA lerinin nöropro-

tektif etki ile dopaminerjik nöron kaybını azalttığı, beynin enerji metabolizmasını düzenlediği ve motor aktiviteyi düzelttiği gözlemlenmiştir. Bu etkiler Alzheimer hastalığında anlatılana benzer şekilde GLP-1 reseptörleri üzerinden PKA ve PI3K/AKT moleküler yolaklarının aktifleşmesi ile oluşmaktadır.

Bu güne kadar insanda dpp-4 -i veya GLP-1 agonistleriyle diyabetik etkiden arındırılmış nörokognitif etkiyi gösteren yeterli sayıda denekle yapılmış randomize prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Literatür verilerine dayalı yapılmış olan bir metaanalize göre literatürde dahil edilme kriterilerine uyan 7 çalışma bulunmuş , bunlardan 5 tanesi müdahaleli , 2 tanesi gözlemsel çalışmadır.

Sonuç olarak GLP-1 analoglarının ve DPP-4 inhibitörlerinin insanlarda nörodejeneratif hastalıklarda glisemiden bağımsız faydaları henüz tam olarak kanıtlanamamıştır.

Tüm bu veriler birlikte ele alındığında GLP-1 reseptör agonistlerinin dopaminerjik hücre sağkalımı ve fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğundan bahsedilebilir. İleri dönemde bu alanda tedavide kullanılmak üzere klinik çalışmalar geliştirilebilir.

Yine yakın dönemde yapılan bir metaanalizde GLP-1 reseptör agonistlerinin HbA1C ve beden kitle indeksinden bağımsız bir şekilde fatal ve nonfatal inme riskini sırasıyla %15 ve %19 oranında azalttıkları gösterilmiştir.

2010-1017 NHANES verilerine göre genç diyabetikler arasında inme sıklığı fazla değilken 60-79 yaş arası %6-7 lere ve >80 yaş üzeri %14 lere çıkmaktadır Bir çok çalışma diyabetin iskemik inme için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgularken , hemorajik inme açısından diyabetik ve nondiyabetik bireyler arasında bir fark bulunamamıştır

Kaynaklar

1. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2012;9(1):35-66
2. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG,et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. J Neural Transm (Vienna). 1998;105(4-5):423-438
3. Chen Y, Deng Y, Zhang B, Gong CX. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. Neurosci Bull. 2014 Apr;30(2):282-94
4. Parthsarathy, V.; Holscher, C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. PLoS ONE 2013, 8, e58784
5. Athauda, D., and Foltynie, T. (2016). The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. Drug Discov. Today 21, 802–818. doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.013
6. An FM, Chen S, Xu Z, Yin L, Wang Y, Liu AR, et al. Glucagonlike peptide-1 regulates mitochondrial biogenesis and tau phosphorylation against advanced glycation end product-induced neuronal insult: Studies in vivo and in vitro. Neuroscience 2015, 300: 75–84
7. Salcedo, I.; Tweedie, D.; Li, Y.; Greig, N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. Br. J. Pharm. 2012, 166, 1586–1599
8. Liu, D., Jin, B., Chen, W. et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol 20, 15 (2019). https://doi.org/10.1186/s40360-019-0293-y

OLGULAR EŞLİĞİNDE DİYABETİK AYAK ORTOPEDİSTİN YAKLAŞIMI

Doç. Dr. Ömer Sunkar BİÇER
Ç.Ü.T.F. Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

Diyabetik ayak ülserleri kontrol edilemeyen diabetes mellitusu olan hastalarda görülen sık bir komplikasyondur. Tüm diyabet hastalarının hayatı boyunca % 15-25 olararak görülmektedir. Hiperglisemi, nöropati, dolaşım rahatsızlıkları, ihmal edilmiş ayak bakımı genellikle diyabetik ayak ülseri ile sonuçlanır. Ayakta görülen apse, fasiit, osteomyelit ve ayak ampütasyonunun sık görülen sebeplerinden birisidir. Enfeksiyon Staphylococcus Spp'nin ön planda olduğu karma bir enfeksiyon şeklinde görülür. Hastanın yaşamını zorlaştıran, toplum içine karışmasını güçleştiren, işgücü kaybına yol açan bir durumdur. Genellikle ayakta tekrarlayıcı küçük travmalar, nasır, tırnak batması, ayakkabı vurması gibi aslında engellenebilecek basit nedenlerle oluşan küçük bir ülser şeklinde başlayarak, giderek ağırlaşan, geniş enfekte nekroze bir yaraya dönüşebilir (1,2).

Etiyoloji

Multifaktöriyeldir. Glisemik kontrolün sağlanamaması, ev kazaları, basit yaralanmalar, nöropati, ayak şekil bozukluğu, nasır, ayakkabı uyumsuzluğu, yabancı cisim yaralanmaları başlıca nedenlerdir (3).

En sık 45 yaştan sonra görülür. Nöropati nedeniyle oluşan bir nasır zemininde oluşan veya sensörimotor bozukluk nedeniyle fark edilmeyen küçük bir yaralanma, beslenme bozukluğu nedeniyle doku iyileşmesi aksaması, ateroskleroz, dolaşım bozukluğu, yumuşak dokularda ödem , kemik dokuların kırılganlığının artışı, kemik iyileşmesinin bozulması, cilt kuruluğu nedeniyle deri altında oluşan hematomun açılarak ülserleşmesi, oluşan yaralanmaların derinleşmesi, enfeksiyon, osteomyelit, inflamasyonun yıkıcı etkisiyle bir kısır döngü halini alır.

Wagner Sınıflandırması diyabetik ayak ülseri değerlendirmesinde en sık kullanılan sınıflandırmadır: Grade 1. Yüzeysel ülser, Grade 2. Tendon, kemik veya ekleme uzanan derin ülser, Grade 3. Apse veya osteomyelit ile birlikte olan derin ülser, Grade 4. Ön ayağı içine alan gangren, Grade 5. Bütün ayağı içine alan gangren.

Diyabetik ayak yarası olan hastanın yönetimi farklı uzmanlıkların bir araya gelmesi ile mümkündür. Dahiliye Endokrinoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Radyoloji, Deri Hastlıkları, Plastik Cerrahi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Ortopedi ve Travmatoloji.

Koruyucu önlemler diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde en akılcı yöntemdir. Ortopedist bu çalışma grubu içinde artropatinin engellenmesi, yaranın teması ve basıncı azaltacak alçılar ile iyileştirilmesi, kırık varsa tedavisi, sürecin sonuna yaklaşmış olan yaraların ardışık debridmanlar ve gerekirse ortez ve protez kullanılmasını kolaylaştıracak ampütasyonlar yapılması aşamasında yer alır. Ampütasyon olasılığı on yılı geçmiş olan Tip II DM tanısı olan, Hb A1c seviyesi %7'nin üzerinde olduğu,

enfeksiyon, kardiyovasküler hastalıklar eşlik ettiğinde, hemodiyaliz ve albümin düşüklüğü olan hastalarda artmaktadır.

Enfeksiyon açısından derin dokudan alınan kültürlerin patojen izolasyonu ve tedavinin kültür sonucuna uygun planlanması önemlidir. Enfekte dokuların debridman veya ampütasyon ile uzaklaştırılması antibiyotik tedavisini kısaltabilir(4,5).

Sonuç

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde ardışık debridman, ampütasyon gibi tedaviler ile enfekte bölümün uzaklaştırılması yaranın tekrarlanmasının engellenmesi, sonuçta hastanın genel durumunun düzeltilmesi ve uygun ortezler ile topluma kazandırılması sağlanabilmektedir.

Zamanında yapılmayan debridman, ampütasyon nedeniyle uzuv kaybının daha yüksek seviyeye çıkması dışında, sepsis gibi hastanın durumunu ve hayatını riske edebilecek sonuçlarla karşılaşılabilir.

Kaynaklar

1. van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, Bus SA; International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:84-98. doi: 10.1002/dmrr.2701. PMID: 26340966.
2. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. Diabetes Metab Syndr. 2015 Jul-Sep;9(3):192-9. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.007. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25982677.
3. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee CH, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. Biomed Pharmacother. 2022 Jul;151:113134. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113134. Epub 2022 May 24. PMID: 35617802.
4. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. J Wound Care. 2018 Jul 2;27(7):434-441. doi: 10.12968/jowc.2018.27.7.434. PMID: 30016139.
5. Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle). 2022 Dec;11(12):666-686. doi: 10.1089/wound.2021.0016. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34376065; PMCID: PMC9527061.

YENİ KUŞAK MİNERALOKORTİKOİD RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Doç. Dr. Ömercan TOPALOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Diyabetlilerin %40'ında diyabetik böbrek hastalığı, yaklaşık %20'sinde evre 3 veya daha ileri diyabetik böbrek hastalığı görülmektedir. Kronik böbrek hastalığı tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır, albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızında düşüş kalp yetmezliği riskini artırmaktadır. Hipertansiyon, proteinüri ve kalp yetmezliği kronik böbrek hastalığı progresyonunu hızlandırmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi ve diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili kardiyovasküler hastalık gelişimini önlemede glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü için, renin-anjiyotensin sistem blokörleri, SLGT-2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve mineralokortikoid reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalar sürmektedir. Nonsteroid yapıda selektif potent bir MRA olan finerenonun klinik çalışma ve analizlerinde (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD çalışmaları ve FIDELITY analizi), kronik böbrek hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda renal ve kardiyovasküler sonlanımları iyileştirdiği, hiperkalemi, renal disfonksiyon ve kan basıncı düşürücü etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Yapılan projeksiyonlarda, 2045'te dünyada 783 milyon diyabetlinin olabileceği öngörülmektedir (1). Diyabetlilerin %40'ında diyabetik böbrek hastalığı, yaklaşık %20'sinde evre 3 veya daha ileri diyabetik böbrek hastalığı görülmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı tip 1 diyabette tanıdan sonraki 10 yıl içinde, tip 2 diyabette tanı anında olabilir. Tip 2 diyabet ve hipertansiyon birlikte kronik böbrek hastalığının progresyonunun %80'inden sorumludur (2,3). Son dönem böbrek yetmezliği diyabette 10 kat daha fazla görülür. Kronik böbrek hastalığı tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (2,3,4). Üriner albümin ekskresyonu arttıkça ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) 75 mL/dk'nin altına düştükçe kalp yetmezliği riski artmaktadır. Hipertansiyon, proteinüri ve kalp yetmezliği kronik böbrek hastalığı progresyonunu hızlandırmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi ve diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili kardiyovasküler hastalık gelişimini önlemede glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü (ACE inhibitörü/ARB) tam yeterli değildir. CREDENCE ve DAPA-CKD çalışmalarında SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalığını yavaşlattığı gösterilmiştir (4,5). DECLARE-TIMI, CANVAS ve EMPA-REG çalışmalarında, kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan hastalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (4,5). GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımının da diyabetik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı ve kardiyovasküler yararlarının olduğu gösterilmiştir. Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonuna rağmen, aldosteron "escape" mekanizmasının da etkisiyle, renal progresyon tam olarak durdurulamamaktadır ve rezidüel risk devam etmektedir.

Mineralokortikoid Reseptör Aktivasyonu

Aldosteronun kardiyorenal hastalığın fizyopatolojisindeki rolü araştırılmıştır (6-8). Mineralokortikoid reseptörleri nükleer reseptör süperailesine aittir ve kalpte, böbreklerde ve damarlarda bulunur. Aldosteron, mineralokortikoid reseptörlerine bağlandığında, reseptör konformasyonel değişikliğe uğrar ve sitoplazmadan nükleusa geçer. Nükleusta "hormone response element"e bağlanır ve transkripsiyonel kofaktörlerin etkisiyle hedef genlerde transkripsiyon veya represyon ortaya çıkar (9,10). Aldosteron artışı mineralokortikoid reseptör aşırı aktivasyonuna yol açar. Mineralokortikoid reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, inflamasyon ve fibrozis aracılığıyla kronik böbrek hastalığının progresyonuna ve kardiyovasküler disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. Bu sebeple, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile ilgili çalışmalar sürmektedir. MRA kullanımının üriner albümin ekskresyonunda %31 azalma sağladığı ve steroid yapıdaki MRA'ların diyabeti olan ve olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda etkili olduğu ortaya konmuştur (6-8). MRA kullanımı kardiyovasküler sonlanımları iyileştirmekte ve hipertansiyonu azaltmaktadır. Ayrıca anti-inflamatuar mediyatörleri arttırır, profibrotik mediyatörleri, vazokonstriktörleri ve oksidatif stresi azaltır. Ancak, bu gruptaki ilaçların hiperkalemi, jinekomasti, menstrüel düzensizlik veya renal disfonksiyon gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir.

Piyasaya ilk sürülen (1960) MRA olan spironolaktonun kardiyovasküler ve renal yararları ortaya konduktan sonra, eplerenon 2002'de FDA tarafından onaylanmıştır (11-13). Eplerenon, spironolaktona göre daha selektiftir ancak daha az potenttir. Steroid yapıdaki spironolakton ve eplerenondan sonra, non-steroid yapıda olan finerenone, esakserenone ve apararenone üretilmiştir. Steroid yapıdaki MRA'ların kesilmesinin en sık sebebi hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmasıdır. Kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı hiperkalemi için mevcut bir risk oluşturmaktadır. Hiperkalemi hospitalizasyonda artışa ve bâzen mortaliteye neden olur. K>5 mmol/L olduğunda spironolakton ve K>5.5 mmol/L olduğunda eplerenon kontrendikedir. RAS blokörleri ile birlikte kullanımında hiperkalemi riski daha fazladır (14-16).

Finerenone: Etki Mekanizması

Nonsteroid yapıda olan finerenone, çeşitli seviyelerde mineralokortikoid reseptör sinyal inhibisyonu yapabilmektedir. Reseptörde konformasyonel değişiklik yaratarak, aldosteronun mineralokortikoid reseptörüne bağlanmasını engeller. RAS inhibitörlerinin veya SGLT-2 inhibitörlerinin yarattığı hemodinamik veya tübüloglomerüler değişikliklerden ziyâde, finerenone anti-inflamatuar, antifibrotik ve antioksidan etki gösterir. Böbrek hasarı modellerinde proinflamatuar ve profibrotik yolakları inhibe ettiği, proteinüriyi azalttığı, interstisyel fibrozisi önlediği gösterilmiştir. Kalpte de profibrotik ve proinflamatuar gen ekspresyonunu inhibe eder, miyokard fibrozisini önler, miyokard fonksiyonunu iyileştirir (9,17,18). Finerenone diğer MRA'lara göre daha selektiftir, farklı gen ekspresyonu yapar, hiperkalemi ve renal disfonksiyona daha az neden olur (4).

Finerenone Klinik Çalışmaları

FIDELIO-DKD (FInerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease), FIGARO-DKD (FInerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease) ve FIDELITY çalışmaları ile finerenone etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (19-21).

FIDELIO-DKD (FInerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease) Ça-

lışması

Finerenonun, ilerlemiş kronik böbrek hastalığı tespit edilen tip 2 diyabetli hastalarda, kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlattığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı hipotezini test etmek amacıyla yapılmış bir çalışmadır (19).

Faz 3, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli "event-driven" şeklinde dizayn edilmiş bir çalışmadır. 18 yaş üzerinde, kronik böbrek hastalığı ve tip 2 diyabet tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Üriner albümin/kreatinin oranı (ÜAKO) 30-300 mg/g olup tGFH 25-60 mL/dk ve diyabetik retinopatisi olanlar veya ÜAKO 300-5000 mg/g olup tGFH 25-75 mL/dk olan hastalar dahil edildi. Tüm hastalar randomizasyon öncesinde maksimum tolere edilebilen dozda RAS blokajı (ACEI, ARB) aldı. Tarama öncesinde serum potasyum düzeyi ≤4.8 mmol/L olmak zorundaydı. Ortalama 2,6 yıllık izlem süresi vardı.

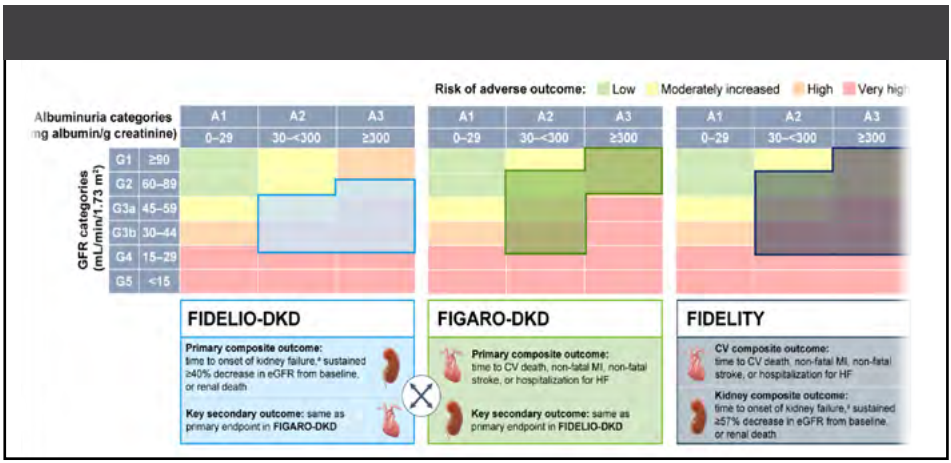
Renal arter stenozu gibi diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı sebebi olanlar, HbA1c>%12, kontrolsüz kan basıncı (≥170/110 mmHg, sistolik kan basıncı <90 mmHg), düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği ve NYHA II-IV semptomları olanlar, tarama vizitinden önceki 30 günde inme, geçici iskemik atak, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon öyküsü olanlar, son 12 hafta içinde akut böbrek yetmezliği için diyaliz tedavisi alanlar, Addison, Child-C karaciğer yetmezliği, hipersensitivite öyküsü olanlar, taramadan önceki 4 haftaya kadar spironolakton, eplerenon, renin inhibitörü kullanımı olanlar, ACEI ve ARB birlikte alımı olanlar, aktif malignitesi olanlar, yaşam beklentisi <12 ay olanlar, farklı bir klinik çalışmaya katılanlar, CYP3A4 inhibitör indüktör kullanımı olanlar, gebelik veya laktasyonda olanlar, çalışma sırasında gebe kalanlar çalışmadan dışlandı. 13.911 hasta göz önünde bulundurulduk. 5734 hasta 2 kola ayrılarak randomize edildi. 60 hasta iyi klinik uygulamalar prensiplerine uygun olmadığından çıkarıldı. 5674 hastanın verileri analize girdi. Bir kolda finerenone (n=2833) 10 mg ve 20 mg, diğer kolda plasebo (n=2841) 10 mg ve 20 mg verildi. 1 aydan önce doz artışı yapılmadı. Serum K düzeyi 2 defa ölçüldüğünde K≤4.8 mmol/L ise ve tGFH stabilse doz artışı yapıldı. K>5.5 mmol/L olduğunda finerenona ara verildi, <5 olunca tekrar başlandı.

Finerenone ve plasebo kolunda bazal özellikler ve eşlik eden ilaç kullanımları benzerdi.

Primer kompozit böbrek sonlanımı (böbrek yetmezliği, tGFH'de %40 düşüş ve renal ölüm), finerenone kolunda %17,8 (n=504), plasebo kolunda %21,1 (n=600) (HR: 0,82, p=0.001; NNT: 29 [3 yıl]) bulundu. Sekonder kompozit kardiyovasküler sonlanım (kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme, kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon), finerenone kolunda %13 (n=367), plasebo kolunda %14,8 (n=420) bulundu (HR: 0,86, p=0.03; NNT: 42 [3 yıl]). Sekonder kompozit böbrek sonlanımı (böbrek yetmezliği, tGFH'de %57 düşüş ve renal ölüm), finerenone kolunda %8,9 (n=252), plasebo kolunda ise %11,5 (n=326) bulundu (HR:0,76, p=0,03; NNT: 42 [3 yıl]). ÜAKO finerenone kolunda %31 daha düşük saptandı, bu fark özellikle ilk 4 ayda daha belirgin hale gelip, 4 aydan sonra da korunmuştur.

Ciddi advers etki açısından finerenone kolu ile plasebo kolu arasında anlamlı fark yoktu (%31,9 vs. %34,3). Hiperkalemi ile ilişkili advers etkiler finerenone grubunda %18,3, plasebo kolunda %9 izlendi. Fatal hiperkalemi saptanmadı. Kan basıncı üzerinde finerenonun hafif etkisi izlendi; 1.ayda sistolik kan basıncında 3 mmHg, 12. ayda ise 2.1 mmHg düşüş izlendi. HbA1c, vücut ağırlığı değişimi ve jinekomasti gelişimi açısından 2 grup benzerdi.

Alt grup analizinde, SGLT-2 inhibitörü kullanımının hiperkalemi gelişmesi açısından koruyucu olduğu gösterildi (HR: 0,45, p=0,0023) (22). Tedavinin bırakılmasını gerektirecek hiperkalemi sıklığının



(%2,3), diğer RAS blokajı çalışmalarına göre (DRİ+ACEI/ARB çalışmalarında %4,8, ACEI+ARB çalışmalarında %9,2) daha az olduğu gösterilmiştir (19). Alt analizlerde, finerenonun primer kompozit böbrek, sekonder kompozit böbrek ve sekonder kardiyovasküler koruma etkisinin, bazal HbA1c düzeyinden (<%7,5 vs. ≥%7,5) veya çalışma başlangıcında insülin verilip verilmemesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak; FIDELIO-DKD çalışmasında, finerenonun primer ve sekonder sonlanımları azalttığı, renal ve kardiyovasküler koruma için etkili olabileceği gösterildi. Renal ve kardiyovasküler yararın, MRA inhibisyonu ve antiinflamatuar ve antifibrotik etkilerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler sonlanım yararının ve albüminüri düşüşünün erken dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Finerenonun primer böbrek sonlanımı üzerindeki etkisini gösteren Kaplan-Meier analizindeki ayrılmanın 12. ayda (geç) ortaya çıkmasının doku 'remodeling' etkisinin ortaya çıkma süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Finerenonun kan basıncında hafif etkilenmeye yol açtığı ve HbA1c ve vücut ağırlığı üzerinde etkisinin olmadığı görünmektedir.

FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) Çalışması

Faz 3, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli, "event-driven" şeklinde dizayn edilmiş bir klinik çalışmadır (20). Kardiyovasküler sonlanımlar araştırılmıştır. Çalışma dizaynı FIDELIO-DKD çalışmasına benzemekle birlikte bazı farklar vardır.

Bu çalışmada evre 2-4 kronik böbrek hastalığı olup orta derecede albüminürisi olan veya evre 1-2 kronik böbrek hastalığı olup ciddi albüminürisi olan (FIDELIO-DKD'de çalışılmamış hasta grubu) hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama izlem süresi 3,4 yıldır. Çalışmaya alınan ve FIDELIO-DKD çalışması ile çakışan dahil edilme kriterleri yukarıdaki şekilde özetlenmiştir.

Dışlama kriterleri FIDELIO-DKD çalışmasına benzerdir.

19.381 hasta değerlendirilmiştir, 7.437 hasta randomize edilmiştir. İyi klinik uygulamalar ile çelişen sebeplerle çıkarılan hastalardan sonra, 7352 hastanın verisi analiz edilmiştir. Bir kolda finerenone (n=3.686) 10 mg ve 20 mg, diğer kolda

plasebo (n=3.666) 10 mg ve 20 mg verildi. Başlangıçta tGFH 25-60 mL/dk ise 10 mg, >60 mL/dk ise 20 mg başlandı. 1 aydan önce doz artışı yapılmadı. Serum K düzeyi 2 defa ölçüldüğünde K ≤4,8 mmol/L ise ve tGFH stabilse doz artışı yapıldı. K>5,5 mmol/L olduğunda finerenona ara verildi, <5 olunca tekrar başlandı.

Bazal özellikler ve eşlik eden ilaç kullanımları finerenone ve plasebo kolunda benzerdi.

Primer kompozit sonlanım (kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme, kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon) finerenone grubunda %12,4 (n=458) ve plasebo kolunda %14,2 (n=519) (HR: 0,87, p=0.03, NNT: 47 [3,5 yıl]) saptandı. Esas fark, kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon sebebiyle ortaya çıkmıştır (HR:0.71). Sekonder kompozit böbrek sonlanımı (böbrek yetmezliği, tGFH'de %40 düşüş ve renal ölüm) finerenone kolunda %9,5 (n=350) ve plasebo kolunda %10,8 (n=395) (HR: 0,87 ancak istatistiksel olarak anlamlı değil). Finerenonun primer sonlanım üzerindeki etkisi, bazal tGFH düzeyi <25 mL/dk olan (HR: 0,62) veya bazal ÜAKO <30 mg/g olan (HR: 0,67) hasta altgruplarında da izlendi. ÜAKO düşüşü finerenone kolunda %32 daha fazla ve tedavinin ilk 4 ayında daha belirgin izlendi.

Advers olaylar 2 grupta benzerdi. Ciddi advers olay finerenone kolunda %31,4, plasebo kolunda %33,2 izlendi. Akut böbrek hasarı sıklığı benzerdi. Serum potasyum düzeyinde iki grup arasında 0,16 mmol/L'lik bir fark 1.ayda oluştu ve stabil seyretti. Finerenone kolunda sistolik kan basıncı, plaseboya göre 4.ayda 3,5 mmHg, 24. ayda 2,6 mmHg daha düşüktü. Ortalama HbA1c ve vücut ağırlığı çalışma boyunca iki grupta benzerdi.

Sonuç olarak; FIGARO-DKD çalışmasında, finerenonun primer sonlanımları ve esas olarak kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyonları azalttığı gösterildi. Bu çalışmada, kronik semptomatik düşük EF'li kalp yetmezliği olan hastalar dışlanarak evre 2-4 kronik böbrek hastalığı olanlar dahil edildiği için önceki çalışmalardaki boşluk doldurulmuş oldu. Böylece, finerenonun daha az ilerlemiş kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler sonlanımları iyileştirdiği gösterildi. FIDELIO-DKD çalışma bulguları uzatılmış ve genişletilmiş oldu.

FIDELITY-POOLED ANALYSIS

FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD çalışma verilerinin birlikte incelendiği, kardiyovasküler ve böbrek kompozit sonlanımlarının incelendiği bir analizdir (21).

Bu analizde, finerenonun, kardiyovasküler kompozit sonlanımları (kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme ve kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon) %14 oranında azalttığı (p=0,0018), böbrek kompozit sonlanımlarını (böbrek yetmezliği, tGFH'de ≥%57 düşüşün sebat etmesi, renal ölüm) %23 oranında azalttığı (p=0,0002), kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyonu %22 (p=0,0030) azalttığı ve diyaliz gereksinimini %20 azalttığı (p=0,040) saptanmıştır. Finerenonun kardiyovasküler veya böbrek yararı etkisinin SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 reseptör agonisti kullanımından bağımsız olduğu gösterildi. Hiperkalemi sebebiyle tedavinin bırakılma oranının plasebo kolu ile finerenone kolu arasında farklı olmadığı gösterildi.

FIDELITY analizine alınan hastalarda nonalbüminürik kronik böbrek hastalığı olan hasta yoktu.

SONUÇ

FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD çalışmaları ve FIDELITY analizinden elde edile verilere dayanarak, finerenonun kronik böbrek hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda renal ve kardiyovasküler sonlanımlarda iyileşme sağladığı sonucuna varılabilir. Aynı analizlere göre, finerenonun, hiperkalemi, renal disfonksiyon ve kan basıncı düşürücü etkisi daha az olan, nonsteroid yapıda selektif potent bir MRA olduğu gösterilmiştir. Finerenone Temmuz

2021'de FDA onayı, Şubat 2022'de EMA onayı almıştır.

Kaynaklar

1- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes–2021. Diabetes Care 2021

2- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013 Jul 27;382(9889):339-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

3- Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Am Soc Nephrol. 2007 Apr;18(4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159.

4- DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2022 Jul;24(7):1197-1205. doi: 10.1111/dom.14696.

5- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020 Feb;63(2):221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. Erratum in: Diabetologia. 2020 Aug;63(8):1667

6- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021 Jan 7;42(2):152-161. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736.

7- Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, Boesby L, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, van den Meiracker AH, Saklayen MG, Oveisi S, Jardine AG, Delles C, Preiss DJ, Mark PB. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2016 Sep 8;17(1):127. doi: 10.1186/s12882-016-0337-0.

8- Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, van der Meer P, Voors AA. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(8):1123-35. doi: 10.1517/13543784.2015.1059819.

9- Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, Lamribet K, Viengchareun S, Fay MR, Khan JA, Hillisch A, Lombès M, Rafestin-Oblin ME, Fagart J. Finerenone Impedes Aldosterone-dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1. J Biol Chem. 2015 Sep 4;290(36):21876-89. doi: 10.1074/jbc.M115.657957.

10- Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Bärfacker L, Fay M, Pleiss U, Pook E, Schäfer S, Rafestin-Oblin ME, Kolkhof P. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. J Biol Chem. 2010 Sep 24;285(39):29932-40. doi: 10.1074/jbc.M110.131342

11- D'Marco L, Puchades MJ, Gandía L, Forquet C, Giménez-Civera E, Panizo N, Reque J, Juan-García I, Bermúdez V, Gorriz JL. Finerenone: A Potential Treatment for Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. touchREV Endocrinol. 2021 Nov;17(2):84-87. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.84.

12- Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. Nat Rev Nephrol. 2021 Sep;17(9):575-590. doi: 10.1038/s41581-021-00429-z.

13- N aaman SC, Bakris GL. Slowing Diabetic

Kidney Disease Progression: Where Do We Stand Today? 2021 Jun. In: Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021 Jun.

14- Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. Postgrad Med. 2022 Apr 20:1-10. doi: 10.1080/00325481.2022.2060598.

15- Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013 Oct;15(10):1173-84. doi: 10.1093/eurjhf/hft134.

16- Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X.

17- Lachaux M, Barrera-Chimal J, Nicol L, Rémy-Jouet I, Renet S, Dumesnil A, Wecker D, Richard V, Kolkhof P, Jaisser F, Ouvrard-Pascaud A, Mulder P. Short- and long-term administration of the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone opposes metabolic syndrome-related cardio-renal dysfunction. Diabetes Obes Metab. 2018 Oct;20(10):2399-2407. doi: 10.1111/dom.13393.

18- Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le Mercier A, El Moghrabi S, Prince S, Bobadilla NA, Kolkhof P, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury-Mediated Chronic Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. Hypertension. 2017 May;69(5):870-878. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526.

19- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

20- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.

21- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. Erratum in: Eur Heart J. 2022 May 21;43(20):1989.

22- Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, Pitt B, Kolkhof P, Scott C, Lawatscheck R, Wilson DJ, Bakris GL; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. J Am Soc Nephrol. 2022 Jan;33(1):225-237. doi: 10.1681/ASN.2021070942.

23- Rossing P, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study. Diabetes Care. 2022 Apr 1;45(4):888-897. doi: 10.2337/dc21-1944.

YENİ KUŞAK İNSÜLİN POMPALARI / YAPAY PANKREAS

Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetes Mellitus (DM), yüksek prevalansı ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalitede nedeniyle iyi tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur. DM hastalarında, sağlıklı bireylerdeki insülinin fizyolojik salınımına yakın bir tedavi uygulaması diyabet komplikasyonlarının önlenebilmesiyle doğrudan bağlantılıdır. İyi glisemik kontrol sağlanması, kardiyovasküler ölüm, retinopati ve nefropati gibi uzun dönem komplikasyon riskini azaltmaktadır. İnsülin tedavisi tip 1 DM hastalarında; egzersiz, diyet, oral antidiyabetik tedaviye cevap vermeyen tip 2 DM hastalarında endikedir. Günümüzde DM hastalarında endojen insülini taklit eden iki uygulama şekli bulunmaktadır. Bunlar pompa ile devamlı subkütan insülin infüzyonu (pompa insülin) ve çoklu günlük insülin enjeksiyonudur ("multiple daily injections"). Pompa ile kısa-etkili insülinin devamlı akışı ve devamlı bazal insülin düzeyi elde edilmesi sağlanabilir. İnsülin pompa uygulamasının düzenlenebilirlik özelliği de bulunmaktadır. Bu sayede kahvaltı öncesi kan glukozunda artış, egzersiz sırasında hipogliseminin önlenmesi için insülinin azaltılması ya da yüksek yağlı yiyeceklere göre insülinin düzenlenmesi sağlanabilir. Bu nedenle pompa ile devamlı subkutan insülin infüzyonu mevcut olan en fizyolojik insülin uygulama yöntemidir. Normal insülin profilini çok iyi taklit etmesi ve major hipoglisemi ataklarının sıklığının çok az olması nedeniyle, pompa insülin uygulaması tip 1 ve tip 2 DM hastaları tarafından giderek artan oranda kullanılmaktadır. Pompa insülin uygulaması ile insülin gereksinimi çok hassas bir şekilde ayarlanabilir. Ayrıca, pompa insülin uygulamasının yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından da enjeksiyon insülin uygulamasına üstün olduğu gösterilmiştir. İnsülin pompası ile görülen başlıca komplikasyonlar; hipoglisemi, ketoasidoz, infüzyon yerinde enfeksiyon, pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlardır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle yeni pompalar kullanıma girmiştir, hasta memnuniyetinin artışı yanı sıra başta hipoglisemi olmak üzere komplikasyonlarda da azalma sağlanmıştır. Ortalama izlem süresi 7 yıl olan, 2441 insülin pompası kullanan tip 1 diyabetik hastanın yoğun insülin tedavisi kullanan tip 1 diyabetik hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada; fatal koroner arter hastalığı, fatal kardiyovasküler hastalık, total mortalite istatistiksel olarak anlamlı şekilde insülin pompası grubunda düşük saptanmıştır.

Evde glukoz takibi tedavinin bütünleyici bir parçası olarak diyabetik hastalarda uygulanmalıdır. Major tedavi değişikliklerinde ve araya giren hastalık durumlarında evde glukoz takip sıklığı arttırılmalıdır. Gebelik planlayan veya halen gebe olan diyabetiklerde evde glukoz takip sıklığı arttırılmalıdır. İnsülin pompası kullanan kişiler en azından her öğün öncesinde, gece yatmadan önce, egzersiz öncesinde, gerektiğinde postprandiyal dönemde ve sabaha karşı glukoz ölçümlerini yapmalıdırlar. Yeni teknolojilerle insülin pompa uygulamalarıyla birlikte sürekli glukoz monitorizasyonu (CGM) gündeme gelmiştir. CGM ile sürekli kan şekeri takibiyle, hipoglisemilerin ve hiperglisemilerin önlenmesi sağlanabilmektedir. CGM sistemi

sensör, transmitter ve monitör içermektedir. Glukoz ölçümünü gerçek zamanlı (dolaşıma göre 5-15 dakika gecikmeli) gösterebilmekte ve glukoz düzeylerinde eğilim hakkında bilgi verebilmektedirler. CGM ile 1-5 dakika aralıklar ile cilt altı interstisyel sıvı glukozunu ölçülebilir, glukoz azalması-artışları görülebilir, tahmin edilebilir. Glukoz düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilebilir, data-grafikler elde edilebilir, hipo-hiperglisemilerde alarm verebilir. Sayılan bu avantajlarının yanında sensörlerin belli periyotlarla değiştirilme ve kalibrasyon gereği, kullanıcı ve sağlık çalışanın deneyiminin gerekli olması gibi bazı dezavantajları da mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada CGM kullanımı ile hipoglisemi sıklığında artış olmaksızın HbA1c düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. CGM'nun endikasyonları konusunda farklı kuruluşların farklı görüşleri olsa da özellikle hipoglisemiye eğilimli tip 1 diyabetik veya yoğun insülin tedavisi kullanan tip 2 diyabetik hastalarda kullanımı önerilmektedir. CGM sistemlerinin gelişmesi ile glisemik kontrolde iyileşme sağlanırken, teknolojideki gelişmelerle de CGM sistemlerinin daha da gelişmesi mümkün olabilecektir.

İnsülin pompalarındaki en önemli gelişme sensör teknolojisi ile birlikte kullanımlarıdır. İlk olarak sensör entegre insülin pompaları kullanıma girmiştir ki, burada sürekli glukoz ölçüm (CGM) sistemlerinin pompaya entegre edilmesi söz konusudur. CGM ile entegre edilmiş insülin pompalarında, önceden belirlenmiş, düşük glukoz düzeye gelindiğinde otomatik olarak alarm çalmakta ve insülin infüzyonu durmaktadır. Eğer hiçbir müdahale olmazsa 2 saat sonra pompa tekrar bazal insülin salgısını başlatır. Sensör entegre insülin pompaları ile hipoglisemi artışına neden olmadan daha iyi glisemik kontrol sağlandığı görülmüştür. Daha sonra sensörle güçlendirilmiş insülin pompaları geliştirilmiş, böylece hipoglisemik olaylarda azalma sağlanmıştır. Sensörle güçlendirilmiş insülin pompasında, düşük glukoz düzeyine ulaşmadan önce, önceden belirlenen glukoz sınırına gelindiğinde pompa insülin infüzyonunu durdurur ve belirlenen hipoglisemi sınırlarından çıktıktan sonra pompa tekrar insülin infüzyonuna başlar. Sensörle güçlendirilmiş insülin pompaları ile hipoglisemik olaylarda azalma sağlanmıştır. Bu gelişmeleri hibrid kapalı döngü yapay pankreas sistemlerinin (closed loop system-artificial pancreas, CL/AP) gelişmesi takip etmiştir. Bu sistemde CGM ile ölçülen glukoz değerleri bilgisayara gönderilmekte, bilgisayardaki algoritmalar glukoz değerine göre verilecek insülin miktarını hesapladıktan sonra insülin pompası ile insülin infüzyonu düzenlenmektedir. CGM değerlerinin doğruluğu ve algoritmaların gelişmesi sistemlerin daha etkin olmasını sağlayacaktır. Hibrid kapalı sistemlerle hedef glisemik aralıkta geçirilen sürede artış, HbA1c'de düşüş, yaşam kalitesinde iyileşme, hipoglisemik olay insidansında azalma görülmüştür. Özellikle otomodda kullanım süresi arttıkça hedef glisemik aralıkta geçirilen sürede artış görülmüştür. Otomod kullanımına devam etmemenin en sık nedenleri olarak; sensör ile ilgili nedenler (kalibrasyon, alarm), malzeme temininde yaşanan zorluklar, hipoglisemi korkusu olarak saptanmıştır. Bu sorunları azaltmak için gelişmiş hibrid kapalı sistem (advanced hybrid closed loop system, AHCLS) geliştirilmiştir. AHCLS ile alarm sistemleri düzenlenmiştir. Ayrıca otomatik düzeltme bolusları uygulanabilmekte, isteğe göre farklı glukoz hedefleri belirlenebilmektedir. Son yıllarda kullanıma patch pompalar girmiştir. Patch pompa içindeki insülin haznesi atılabilir, yeniden doldurulabilir veya yeni pompalarda önceden doldurulmuş bir kartuş içerebilir. En önemli avantajı infüzyon seti ve ilgili sorunların olmamasıdır. Patch pompa ile infüzyon setli pompalar arasında glisemik kontrol, hipoglisemik olaylar açısından fark yoktur. Sensör ile entegre edilmiş patch pompalar mevcut olup hasta tercihi, ihtiyacı ve maliyetine göre karar verilebilir.

Patch pompalarla birlikte algoritmaların kullanılması ile ilgili gerçek yaşam çalışmaları devam etmektedir. Hibrid kapalı sistemlerindeki gelişmeleri, tam kapalı sistem (full closed-loop control, FCLC) yani yapay pankreas çalışmaları takip etmektedir. FCLC sistemleri ile hastanın hiçbir müdahalesi olmaması hedeflenmektedir. Ancak bu sistemlerin önündeki en önemli sorunlar öğün/karbonhidrat, fiziksel aktivite uyarısının olmaması ve bunun sonucu görülebilen glisemik dalgalanmalardır. Yapılan çalışmalarla bu sorunların aşılması hedeflenmektedir. Kapalı döngü sistemlerinde insülinle birlikte glukagon, pramlintid, glukagon like peptid-1 kullanımları ile hedef glisemik aralıkta geçirilecek süresinin arttırılması, hipoglisemilerin ve öğün sonrası hiperglisemilerin azaltılması amaçlanmaktadır. Multihormonal CL/AP sistemlerinde insülinle birlikte en çok çalışılan hormon glukagondur. Glukagonun stabilitesinin kısa olması, farklı infüzyonlar için birden fazla çok cihaz ihtiyacı olması ve uzun süreli sürekli glukagon infüzyonunun uzun dönem etkilerinin bilinmiyor olması aşılması gereken sorunlardandır.

Kaynaklar

1. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. Am J Ther. 2020 Jan/Feb;27(1):e30-e41.
2. Peters A.L, Ahmann A. J, Battelino T, Evert A, Hirsch I.B, Murad M.H, Winter W.E, Wolpert H. Diabetes technology—continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(11):3922–3937.
3. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 21–39.
4. Ilkowitz J.T, Ramchandani N. Research update—closed loop/artificial pancreas. US Endocrinology 2016;12(1):31–6.
5. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. Lancet Digital Health 2019; 1: e17–25
6. Baumstark A, Mende J, Uchiyama J, et al. Description of a novel patch pump for ınsulin delivery and comparative accuracy evaluation. J Diabetes Sci Technol 2021, 19; 19322968211000441.
7. Boscarl F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2021; 22:217–240.
8. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. BMJ. 2015 Jun 22; 350:h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234.

DİYABETE BAĞLI BÖBREK HASTALIĞI TANISINDA PÜF NOKTALARI

Prof. Dr. Saime PAYDAŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahiliye Nefroloji Bilim Dalı, Adana

Diyabetik Nefropati (DN) ve Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH) dünyada son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenidir. DBH patogenezi heterojen ve oldukça komplekstir. DN, Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus'lu (DM) hastaların %30-40 kadarında gelişir. DN; tip 1 ve tip 2 DM'de gelişen yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterizedir. DN tanımı; glomerul bazal membran kalınlaşması, endotel hasarlanması, mesangial genişleme ve nodül oluşumu ve podosit kaybı ile karakterize klasik diyabetik nefropatiyi kapsamaktadır. Bu tabloya diyabetik retinopati eşlik edebilir. DM'li hastalarda böbrek tutulumunda çoğu zaman böbrek biyopsisi yapılmadan klinik bulgularla tanı konulmaktadır. DBH (veya diyabette kronik böbrek hastalığı); diyabete bağlı bir böbrek hasarı mevcuttur, ancak bu hasarın patolojik fenotipik bulgularının bilinmediğini ifade eder. DBH, 3-6 ay ara ile 2 kez saptanan persistan albuminuri (30 mg/gün normal veya hafif, >30-299 mg/gün hafif orta ve >300 mg/g şiddetli), glomerul filtrasyon değerinde (GFR) progresif azalma (GFR <60 ml/dk71,73 m^2) veya her ikisinin birlikte olduğu bir tablodur.

Tanıda; genellikle diyabetin başlangıcı, kan şekeri seyri, eşlik eden klinik durumlar ve komplikasyonların sorgulandığı iyi bir öykü ve fizik muayene sonrası idrarda albumin ve glomerul filtrasyon hızı (GFR) ölçülür. Albuminüri; erken sabah idrarında albümin ve kreatinin ölçümü ile idrar albümin/idrar kreatinin oranı ile hesaplanabilir. Pratikte daldırma çubuğunda da albumin saptanabilir. Ancak idrarda albuminin biyokimyasal yöntemlerle ölçümü tercih edilmelidir. Albuminürideki progresyonu saptamak için 24 saatlik idrarda albumin ölçümü daha doğru bilgi verir.

	Normal	orta derece artmış	Şiddetli artmış
Albumin atılımı (mg/day)	<30	30-300	>300
Protein atılımı (mg/day)	<150	150-500	>500
Albumin/kreatinin (mg/g)	<30	30-300	>300
Protein/kreatinin(mg/g)	<150	150-500	>500
Protein dipstick	Negatif/eser	Eser- 1+	>1+

Tablo 1: İdrar albümin ve protein değerleri

İdrar albümin ve protein değerleri aşağıda özetlenmiştir.

Günümüzde GFR en çok serum kreatinin ile hesaplanmaktadır. Ancak kas kitlesi, cinsiyet, yaş ve birçok faktörlere bağlı hatalı sonuçlara neden olmaktadır. GFR değerlendirilmesinde kullanılabilecek; zamanlı idrar biriktirilerek yapılan ölçümler, Cystatin C, sintigrafik ve diğer yöntemler klinik pratikte kullanılamamaktadır. Güncel kılavuzlarda tahmini GFR (eGFR) kullanılması önerilmektedir. İdrar sedimentinde DBH'da fazla bulgu saptanmaz ve daha çok diğer olasılıklar için bilgi vericidir. Mikroskopik hematüri sık bir bulgu olmamakla birlikte, özellikle şiddetli albuminürisi olan DN'de saptanabilir. Eritrosit silindirleri, dismorfik eritrositler DN'de görülmez. Eritrosit silindirleri, glomerülonefriti düşündürür. Lökosit silindirleri; ilaç, infeksiyon, sistemik hastalık gibi nedenlerle gelişebilen tübülointertisyel nefritte görülür. Birçok diyabetik hastada histopatolojik değerlendirilme yapılmadığından özellikle tip 2 DM'de DN yerine DBH terimi daha sık kullanılmaktadır. Tanı, çoğu zaman klinik olarak konulmaktadır. Ancak DN olasılığı dışında; hipertansif nefroskleroz, geçirilmiş akut böbrek hasarlanma atakları, tanı konulmamış primer glomerulonefrit veya tubulointerstisyel nefritler de benzer klinik bulgulara neden olabilir. DN Tip 1 DM'li biraz daha net olabilir, hastalarda; tanıdan sonra 5 yıl veya daha geç dönemde gelişen albuminuride DN olasılığı oldukça yüksektir. Klasik DN'si olan hastalarda makroalbuminuri böbrek fonksiyonlarının azalmasından önce gelişir. Buna karşılık nefroskleroz lu hastalarda olduğu gibi, diyabetli bazı hastalarda albuminüri olmadan böbrek yetersizliği gelişir. DN'de eGFR <60 ml/dk/1,73 m^2 olan hastaların çoğunda makroalbuminuri bulunurken nefroskleroz lu hastaların küçük bir kısmında eGFR < 45 mL/dk/1,73 m^2 olduğunda makroalbuminuri görülür. Obesite, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlar; proteinüri olmadan böbrek fonksiyon kaybına neden olabilir ve DM'ye eşlik edebilir.

Bazı ırklarda, etnik gruplarda, genetik özelliklerde DN gelişme riski artar. Ayrıca ailesinde, birinci derece yakınlarında DN olan Tip 2 DM'li hastalarda DN gelişme riski yüksektir. DM süresinin uzun olması, kötü glisemik seyir, kontrolsuz hipertansiyon, erkek cinsiyet diğer önemli risk faktörleridir. DN'de lipit metabolizma ve PPAR sinyal yolağında önemli rol oynayan 11 disregüle DEG saptanmıştır. Tanı ve tedavide yeni bir hedef olabileceği öne sürülmüştür. DBH patogenezinde rol oynayan ferropitoz ve mikroimmun çevre ile ilişkili genler tanımlanmıştır. Henüz rutin kullanılmamaktadır.

DN patogenezinde rol oynayan faktörlerin DBH tanı ve tedavisinde yararlı olabilir. DN'de hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres çok önemlidir. Hiperglisemiye hassas olan; endotel hücrelerinde, podositlerde, nöronlarda, retinada hasarlanma gelişmektedir. Hiperglisemi; reaktif oksijen ürünlerinin yapımına, protein kinaz C, poliol hexosamin vb. bazı yolakların aktivasyonuna, ileri glikozillenmiş son ürünlerin oluşumuna neden olur. Ayrıca IL-6, MCP-1, TGF beta gibi sitokin/kemokin artışı ile inflamasyon ve fibroziz, ve vasküler endotel permeabilite faktör (VEGF) artışı ile vasküler geçirgenlik artmaktadır. Birçok biyobelirteçler; DBH da tanı ve uygulanan tedavilerin yanıtında değerlendirilmiş ancak rutin taramada henüz kullanılmamaktadır. DN'de glomerul permeabilitesinde önemli bariyerlerden podosit hasarlanması, direkt albuminuriye yol açar. DM'de diğer bir patogenetik durum tubuloglomerular feedback'in bozulmasıdır. Tip 1 ve tip 2 DM'de filtre olan artmış glukoz yüküne bağlı proksimal tübülde daha fazla glukoz ve sodyum reabsorbe olur ve juxtaglomerüler aparatusa ulaşan filtratta sodyum azalır. Bu nedenle afferent vazodilatasyon ve efferent vazokonstriksiyon nedeni ile glomerül içi basınç artar ve glomerüler hiperfiltrasyon gelişir. Bu hemodinamik ve yapısal değişikliklere rağmen bu dönemde henüz albuminuri yoktur

ancak GFR artmıştır. Bu nedenle hiperfiltrasyon, böbrekte yapısal ve hemodinamik değişikliklerin olduğunu ve DN'nin başladığını gösteren önemli bir ipucudur. Klinikte erken bulgu olarak düşünülen albuminüri, aslında daha ileri hasarlanmanın olduğu dönemde gelişmektedir. Glomerul mesangiumda matriks artışı nedeni böbrek boyutunda ve ağırlığında %15 kadar artış görülür. Bu durum tanıda ipucu olabilir ve DN'li hastalarda radyolojik olarak gösterilebilir. DN de böbrek fonksiyon kaybının olduğu dönemlerde bile böbrek boyutlarında önemli küçülme görülmeyebilir bu nedenle son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda çoğu zaman beklenen böbrek boyutlarında küçülme olmaması zorluk doğurabilir veya etyolojide DM olasılığını düşündürebilir. Böbrekte glomerüllerdeki mesangial genişleme, glomerul basal membranda kalınlaşma, podositlerde hasarlanma yanı sıra tubuler atrofi ve interstisyel fibroz ve glomerul skleroz son evrede görülür. DN için tanısal önemli olan hücre içermeyen PAS (+) noduler yapılar, biyopsilerin %10-50'sinde görülür. DM'li hastalarda efferent ve afferent arteriollerde damar duvar yapılarının yerine hyalin materyallerin saptanması DN için tipiktir. Proteinürisi olan diyabetik hastalarda DN dışında %30 veya daha fazla hastada başka tanılar saptanabilir. Kliniğimizde proteinuri nedeni ile biyopsi yaptığımız 70 DM'li hastalanın %54,3'ünde DN saptadık. Primer glomerulonefritli hastalara göre; biyopside DN saptanan hastalarda diyabetik retinopati, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, hipertansiyon istatistiksel olarak daha sıktı. DN grubunda GFR daha düşük idi. İlginç olarak DN'li ve primer glomerulonefritli bu 2 diyabetik hasta grubunda biyopsi sırasındaki HbA1c, kan şekeri ve lipit profili benzerdi. Tip 1 DM'de DN olan hastalarda diyabetik retinopati daha sık saptanmaktadır. DM da persistan albuminurinin olması ve/veya düşük GFR, tanı için önemli olmakla birlikte şu durumlarda DN dışı olasılıklar düşünülmeli ve uygun koşullarda böbrek biyopsisi düşünülebilir.

1. eGFR'de hızlı kayıp (>5 mL/dk/1,73 m^2/yıl)
2. Albuminuri; hızlı ve ani başlaması, tip 1 DM tanısının ilk 5 yılında gelişmesi
3. Nefrotik sendrom DM'da sık görülmekle birlikte albuminuri >3 g/gün olması veya nefrotik sendrom akut başlangıçlı ise primer glomerulonefrit olasılığı artar.
4. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositler veya eritrosit silindirleri glomerulonefritleri, lokosit silindirleri tübülointerstisyel nefriti düşündürür
5. Eşlik eden sistemik hastalıklar bağ doku hastalığı, infeksiyon öyküsü olması,
6. Ailesel nondiyabetik böbrek hastalığı öyküsü

Böbrek biyopsisi invaziv işlemdir. Destekleyici tedaviler yanı sıra olası hastalığa yönelik tedavilerden yararlanabilecek hastalara böbrek biyopsisi yapılabilir.

DBH olan DM'lu hastalarda albuminuri olmadığında olasılıklar:

a. İskemik nefropati; böbrek boyutlarında asimetri, sigara öyküsü, aort hastalığı, hipertansiyon gibi vasküler hastalıkları düşündüren bulgular

b. Serum proteinlerinde anormallikler: Monoklonal gamopatiler vb

c. Öyküde akut böbrek hasarlanması ataklarının olması

d. İdrar sedimentinde lökosit silindirleri, eozinofili gibi bulguları olan hastalarda proton pompa inhibitörleri, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotik, diüretik kullanımı araştırılmalıdır. GFR azalması eşlik eden tubulointerstisyel nefrit ile ilgili olabilir. Biyopsi yapılması uygun olabilir.

Tip 2 DM olan ve biyopsi ile doğrulanmış DBH olan hastalarda; nondiyabetik böbrek hastalığı olanlara göre; diyabetik

retinopati, diyabet süresi, HbA1c >7, rezistif indeks >0,66, >60 yaş, erkek cinsiyet, artmış vücut kitle indeksi daha sık bulunmaktadır. DBH olan ve eGFR >60 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalarda; düşük hemoglobin değeri ile böbrekte interstisyel fibroz arasında ilişki saptanmıştır. Bu nedenle erken evre DBH'da düşük hemoglobin değeri intertisyel fibrozu gösterebilir. İdrarda ekzozomlar klinik değişkenlerle birlikte DBH gelişme risk tahmininde yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

DBH ilerleyici olup son dönem böbrek yetersizliğine ulaşabileceğinden erken evrede tanınması ve önlem alınması önemlidir. Persistent albuminüri bazı durumlarda gerileyebilir, bu nedenle klinik tanıda yanılmalara neden olabilir. Ancak tedavi ile albuminüride gerileme prognozu olumlu etkili olduğu kabul edilmektedir.

DBH'da albuminüri çoğu zaman asemptomatik olduğundan tarama yapılması albuminüri saptandığında en az 3 ay ara ile 2 kez testin doğrulanması önerilmektedir. Tip 1 DM'un 5. yılında taramaya başlanmalıdır. Tip 2'de ise tanı konulduğundan itibaren albuminüri ve eGFR ölçümü yapılmalıdır. İdrar sedimenti; DN'de özellik göstermez. Şiddetli albuminüride hematüri saptanabilir. Nefrotik sendromu olan tablolarda oval yağ cisimcikleri saptanabilir.

DN tanısı için albuminüri olması şart değildir. Albuminüri olmayan persistent eGFR azalması olan hastaların bir kısmında böbrek biyopsilerinde tipik DN histopatolojik bulguları saptanmıştır. Bazı çalışmalarda; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL), Kidney injury molecule -1 (KIM-1), secretion of neutrophil extracellular traps (NET), liver-type fatty acid-binding protein (l-FABP), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), serum tumor necrosis factor receptors 1 and 2 (TNFR 1-2), Hydroxy-20 –deoxyguanosine (8-OHdG) gibi biyobelirteçlere bakılmış ancak tanı ve takipteki değeri net değildir. Ayrıca fibroblast growth faktör (FGF) 21 ve FGF 23, pigment epithelium-derived factor (PEDF), mid-regional fragment of pro-adrenomedullin (MR-proADM), Copeptin, N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) çalışmalarda değerli bulunmuştur. Kardiyorenal koruma tedavisi ile ilgili çalışmalarda NT-proBNP, high sensivity cardiac troponin, Growth differentiation factor-15 ve IGFBP7 tedavi yanıtında değerli bulunmuştur. Proteomikler oldukça dinamik çalışma alanıdır. Bazı ilaçların etkinliğinde kullanılmıştır. CKD-273 DBH'da renin angiotensin sistem blokerlerine yanıtı göstermede kullanılmıştır. İdrardaki bazı sitokin/kemokin olçümü, ekzozom araştırılması, renal rezidif indeks, serum Hb değerleri klinik parametrelerle birlikte yararlı bilgiler sağlayabilir. DN nin erken tanınması ile ileri böbrek yetersizliğine gidişi önlemek için, hedefe yönelik tedavi uygulayabilmek için idrarda/ve serumda sitokin, mRNA ölçümü, genetik tarama ve ileri radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli olabilir.

Sonuç

Diyabetik Nefropati; böbrek biyopsisinde klasik glomerül lezyonlarını tanımlar. Daha sık kullanılan diyabetik böbrek hastalığı; diyabete bağlı glomerular ve nonglomerular böbrek hasarlanmasını tanımlamaktadır. Diyabette kronik böbrek hastalığı (KBH), diyabetik hastada klinik olarak; 3 ay ara ile doğrulanmış persistant albüminürinin (>30 mg/gün) ve/veya düşük GFR (eGFR<60 ml/dk/1,73 m^2) ile karakterizedir. Tip 1 DM'de, tanının 5. yılından önce persistan albuminüri DN ile uyumlu değildir. DM'li hastalarda; idrar sedimentinde eritrosit veya lökosit silindirleri, dismorfik eritrositler, ani başlangıçlı nefrotik sendrom, hızlı eGFR kaybı (>5 mL /dk/yıl) olması, böbrek tutulumu yapabilecek DM dışı sistemik bir hastalığın olması DN olasılığını zayıflatır ve böbrek biyopsisi yapılması yararlı olabilir. DN tanısında kullanılan albuminüri ve/veya GFR azalması saptanmadan önce özellikle glomerüllerde yapısal ve hemodinamik değişikliklerin olduğu dönemde GFR artışı ve

böbrek boyutunda artış erken evre DBH tanısında önemli ipuçlarıdır. Proliferatif diyabetik retinopati; DN'ye eşlik edebilir. Son yıllarda tanımlanan sitokin, kemokin, proteomik gibi birçok parametre halen klinikte çalışılmaktadır ve doğrulanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al: Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2021;174(3):385.
2. Colhoun H M, Marcovecchio M.L: Biomarkers of diabetic kidney disease. Diabetologia 2018, 61, 996–1011.
3. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Cabrales J, Rodríguez-Yanez T, Cardona-Blanco M, Montejo-Hernández J, Rodelo Barrios D, Patiño-Patiño J, Osorio Rodríguez E; Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. Biomolecules. 2023 Mar 31;13(4):633.
4. Barutta F, Bellini S, Canepa S, Durazzo M, Gruden G: Novel biomarkers of diabetic kidney disease: Current status and potential clinical application. Acta Diabetol. 2021, 58, 819–830.

DİYABET YÖNETİMİNDEKİ UYGULAMALARDA KANITLAR

Uzm. Hemş. Günay DEMİR[1], Uzm. Hemş. Nurdan YILDIRIM[2], Doç. Dr. Selda ÇELİK[3]
[1] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim dalı, İzmir
[2] Dr Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim dalı, Ankara
[3] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Diyabetin etkili bir şekilde kendi kendine yönetimi; tedaviye uyumun önündeki engelleri kaldırmayı ve bakım uygulamalarında uygun davranış becerileri geliştirmeyi gerektirir. Davranış becerilerinin geliştirilmesi **için** diyabetli bireyin yaşadığı sorunların saptanması, etkili, doğru eğitimin sunulması ve kanıt temelli yaklaşımlar gerçekleşmelidir.

Diyabetli bireylerin medikal tedavi seçenekleri arasında yer alan insülin tedavisi enjeksiyon uygulama bölgeleri; yağ dokusu varlığı, uygulanabilirlik, insülinin uygun bir şekilde emilimi, güvenlik gibi birçok faktöre göre sağlık uzmanları tarafından kanıtlara dayalı olarak seçilmiştir (1-3). Mevcut bilgilere göre bu özelliklere uyan insan vücudunda göbeğin her iki yan tarafı hariç karın bölgesi, dış yan kol, kalçanın üst kadranı, dış yan uyluk olacak şekilde sekiz alan belirlenmiştir (1,3-5). İnsüline bağımlı tip 1 ve tip 2 diyabet tanılı çocuk ve erişkinlerin insülin uygulamalarında yaşadığı sorunları ele alan araştırmalar incelendiğinde, en çok enjeksiyon yaparken hijyene dikkat edilmediği, doğru enjeksiyon tekniği kullanılmadığı, uygulama bölgelerine zarar verecek alışkanlıkların tekrarlandığı görülmüştür (6-10). Bu bağlamda diyabetli bireylerin doğru ve uygun teknik ile insülin enjeksiyonu uygulamalarında diyabet eğitim hemşirelerinin kanıtların ışığında eğitim vermeleri son derece önemlidir. İnsülin uygulama bölgelerinin korunması için enjeksiyon öncesi ve sonrası basit yöntemlerle insülin enjeksiyonu uygulanacak bölgelenin kontrol edilmesi, masaj yapılmaması gerektiği, kıyafet üstünden ya da temizlenmemiş bölgeye enjeksiyon uygulamanın enfeksiyon açısından risk oluşturduğu gibi önemli noktalara yer verilmelidir. Alkol kullanımının özellikle ortamda enfeksiyon odakları varsa kullanılması ve bölge kuruduktan sonra insülin enjeksiyonu uygulamasının yapılması önerilir. Aksi takdirde daha fazla ağrı olacağı ve ağrının tedaviyi bırakmanın birinci nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (11). İnsülin uygulama tekniği, uygulama bölgeleri, bu bölgelerin seçimini etkileyen faktörler, farklı rotasyon yöntemleri, bölgelerin nasıl kontrol edileceği ve bu konularda verilmiş eğitime uyum dikkate alınmalıdır. Seçime etkileyen faktörler ve uygun çözüm yollarını bulmak, gerekli disiplinlerle iletişime geçmek açısından önemlidir. Enjeksiyon bölgesi rotasyon programı diyabetli bireyler ve aileleriyle birlikte yılda en az bir kere kontrol edilmelidir (12).

Lipohipertrofi insüline bağımlı tip 1 ve tip 2 diyabetli çocuk ve erişkinlerde en sık rastlanılan dermatolojik komplikasyonlar arasındadır. Aynı kalem iğnesinin tekrarlayan kullanımları ile lipohipertrofi arasında ilişki bulunmaktadır. Benzer ilişki acı ya da kanama arasında da vardır. Diyabetli bireyler kalem iğne ucunun bir kez

kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir. Alan rotasyonu yapılması, bölgelerinin lipohipertrofi açısından kontrol edilmesi, gereksinim halinde diyabet eğitim hemşireleri ile iletişime geçilmesi diyabetli bireylerin ve ailelerin sorumluluğundadır. Yapılan araştırmalar diyabetli bireylerin alan rotasyonu yapma oranının %31 ila %98 oranında değiştiğini göstermektedir (13-17). Diyabet Eğitim hemşireleri hastane ziyaretlerinde lipohipertrofi kontrolünü kendi yaparken uygulamalı olarak eğitimini de vermelidir. Lipohipertrofi iki şekilde kontrol edilir. Birincisi görsel görünümdür. İkincisi elle muayenedir. Kullanılan insülin uygulama bölgesi ışık alan bir ortamda kapsamlı palpasyon tekniği ile aynı noktada tekrarlanan yatay dokunmalar, yavaş dairesel ve dikey parmak ucu hareketleri ile kontrol edilir. Kontrol edilirken parmak basıncı kademeli olarak arttırılır (18). Diyabetli bireyler ve aileleri evde kendi kendine muayene de lipohipertrofi varlığından **şü**phelendiklerinde diyabet eğitim hemşireleri ile iletişime geçmelidir. Diyabet eğitim hemşireleri ve endokrin hekimleri insülin enjeksiyon bölgelerini 0 ila 3 arasında derecelendirme ile sınıflandırır. Palpasyonda 0 puan bölgede sorun olmadığını; 1puan yağ dokusunun sertlik olmadan görünür hipertrofisi olduğunu; 2 puan daha fazla yağ dokusunun kalınlaşmasını; 3 puan ise lipoatrofi olduğunu anlatır (19,20).

İnsülin bağımlı diyabetli çocuk ve yetişkinlerin insülin kalemleri ile ilgili alışkanlıkları incelendiği birçok diyabetlinin kullandığı insülin kaleminin adını bilmediği ve bu nedenle yanlış insülin kalemi kullanabildiği, doz ayarlamayı bilmediği, yanlış doz uyguladığı gözlenmiştir. Hastane ziyaretlerinde ya da teletıp, telehemşirelik, videokonferans gibi uzaktan eğitim ve iletişim araçlarıyla hastalar ve ailelerinin çok kısa sorularla bu konudaki tutum, davranış ve bilgi düzeyleri kontrolü yapılabilir. Gereksinim halinde bireysel alışkanlıklara göre hatırlatıcı çözümler bulunabilir.

İnsülin uygulamadan önce insülin kaleminde hava kontrolü yapılması oldukça önemlidir. Ancak diyabetli bireyler ve ailelerinde yaygın bir şekilde insülin kaleminde hava kontrol edilmediği ve iğne ucunun kalem üzerinde sürekli tutulduğu gözlenmektedir. Uzmanlar bu alışkanlıkların eksik insülin dozuna neden olduğunu belirtmektedir.

İğne ucunun tekrar kullanımı %48,8 ile %65,5 oranlarıyla oldukça yaygın bir davranıştır (10,13,14,21,22). İğne ucunun tekrar kullanımı iğne ucunda körelmeye neden olur. Ayrıca iğne kalemde sürekli kaldığı için kaleme hava ve mikroorganizmaların girişi için yol sağlamakta ve insülin sızıntısı gibi problemlere neden olmaktadır.

Uygun teknikle enjeksiyon uygulanmaması sonucunda cilt yaralanmaları, ağrı, kanama, morarma, enfeksiyon görülebilmektedir (12,23-25). Ayrıca insülin uygulama bölgelerinde insülin emilim kusurları, değişken glisemik kontrol, yüksek HbA1c, beklenmeyen hipoglisemiler, lipohipertrofi, lipoatrofi, dermatolojik görüntünün bozulması, daha fazla insülin kullanımı ve yüksek maliyet ile sonuçlanmaktadır (26- 29).

Kanıta dayalı güncel yaklaşımlar insülin enjeksiyon eğitimi sonrası uygulamanın tekrarlanması gerektiğini, enjeksiyon uygulamasında en kısa iğne ucu seçilmesini, enjeksiyon sonrası 10 saniye bekleme ve enjeksiyonlar arasının en az 1 cm olması gerektiğini belirtmektedir. 4 mm insülin iğnesi ile çimdik yöntemi kullanılmadığında 1-6 yaş grubunda intramüsküler enjeksiyon oranı %20,2'dir. Yaş, cinsiyet, ırk ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakılmaksızın çocuklar ve yetiskinler için en güvenli kalem iğnesi 4 mm insülin iğnesidir. 5 mm iğne ucu kullanıldığında çimdik yöntemi kullanılmadığında intramüsküler enjeksiyon riski artmaktadır. 6 yasından küçük çocuklar ve zayıf yetişkinler (VKİ<18 kg/m²), 4 mm kalem iğnesini deri kıvrımı yaparak ve dik açı ile uygulamalıdır. En-

jeksiyon bölgeleri cilt altı yağ dokusunun yoğun oranda bulunduğu üst kol dış yan kısmı, kalça, uyluk ve karın bölgesi olarak belirtilmekte ve rotasyonun **önemine** yer verilmektedir. Aynı bölge tekrar kullanıldığında lipohipertrofi oluşabileceği, cildin enjeksiyon öncesinde temiz ve kuru olmasının enfeksiyondan ve ağrıdan korunmak için gerekli olduğu bilinmektedir. Enjeksiyon yerleri, sağlık çalışanı tarafından yılda en az bir kez ya da lipohipertrofinin tespit edilmesi durumunda daha sık bir şekilde muayene edilmelidir (5,30-33).

İnsülin pompa tedavisi insülin uygulama yöntemlerinden biridir. İnsülin pompa tedavisi kullanan diyabetli bireylerde yaşanan sorunları ele alan çalışmalar incelendiğinde %46 ila %63 oranında dermatolojik komplikasyon yaşandığı görülmüştür. Dermatolojik komplikasyonlar yüksek oranda set ya da sensörün cilde tutulumunu sağlamak için kullanılan bant ya da yapıştırıcıya bağlıdır. Gelişen komplikasyonlar; kızarıklık, döküntü, kaşıntı gibi alerjik reaksiyonlardır (34-36). İnsülin pompa tedavisinde set tıkanması, yerinden çıkması, sette hava olması, alerjik reaksiyonlar tedavi başarısını sınırlandıran nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır (37,38). İnsülin pompa tedavisine geçmeden önce yapılan eğitim tedavi başarısını arttırmakta ve tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonları azaltmaktadır. İnsülin uygulama bölgelerini korumak için uygun sprey ve bantların kullanımı, çıkarırken uygun ürünler önerilmesi, doğru takma ve çıkarma tekniklerinin anlatılması gereklidir. Yatay iğneli, çelik ya da silikon olacak şekilde gereksinimlere uygun doğru set seçimi, gelişebilecek dermatolojik komplikasyonları azaltabilir. Ayrıca insülin infüzyonunun kesintisiz gönderilmesi açısından oldukça önemlidir. Etkili pompa kullanımı ve hiperglisemi eğitimi ile set ve sete bağlı problemlerin önüne geçilebilmektedir (39-42).

Diyabet eğitiminin temel amaçlarından biri, bakım uygulamalarında uygun davranış becerileri kazandırmaktır. Diyabet ekibi ve özellikle diyabet hemşireleri; en az yılda bir kez eğitim tekrarı yapmalı ve verilen bilgilerin tamamen anlaşılmasını sağlamalıdır. Örneğin enjeksiyon ile ilgili yapılacak eğitimin hazırlığında öncelikle enjeksiyon yöntemine karar verilmeli, kullanılacak cihazlar seçilmelidir. Enjeksiyon alanlarının emilim hızı, seçimi, bakımı, rotasyonu ve kontrolü önemli noktalardandır. Gelişebilecek enjeksiyon komplikasyonları ve bunlardan nasıl kaçınılacağı, enjeksiyon açısı, uygun iğne ucu seçimi ve nasıl imha edileceği de bilinmelidir. İnsülin tedavisini ve dolayısıyla kan şekeri regülasyonunu doğrudan etkileyen davranış becerilerinin önündeki engellerin de bilinmesi gerekir. Hastane ziyaretlerinde bu konular da ele alınmalıdır. Eğitimler, sözlü ve yazılı olarak verilmeli, kitap ve görsellerle pekiştirilmeli, ölçme değerlendirmesi yapılmalıdır. İletişim teknolojilerinin gelişimi ile bireysel gereksinimlere, sosyokültürel ve ekonomik durumlara uygun uzaktan eğitim ve takip yöntemleri kullanılmalıdır. Simülasyonlar eşliğinde uygulamalar izlenmeli ve sorunlar tespit edilmelidir. Eğitim süreklilik gerektiren ve belirli arada kontrol edilmesi gereken bir iştir. Yapılan eğitim ve doğru enjeksiyon tekniğinin uygulanması ve bunun kayıtlara geçirilmesini sağlamak üzere kaliteli yönetim süreci sürdürülmelidir (22, 30-33).

Sonuç olarak; diyabet yönetimi başlangıçtan itibaren bireysel, yaş grubuna özel kanıt temelli olmalıdır. Pediatri, adolesan, erişkin ve geriatri gibi yaşamın gelişim evrelerinin getirdiği diyabet temelli sorunların tanımlanması, çözüm önerilerinin geliştirilmesi, ağrıya neden olacak ve tedaviyi sınırlandıracak problemlerin bilinmesi, diyabetli ve ailesi ile gözden geçirilmesi etkin diyabet yönetiminde önemli anahtar noktalardır.

Kaynaklar

1. Yuan J, Chen Y, Xuan Y, Cao L, Zhu J et al. Can the upper inner side of the thigh become a new option for insülin injection? Current medical research and opinion. 2016;32(7):1319-1324.
2. Turan N, Özdemir-Aydın G, Kaya N. Subkutan enjeksiyon uygulamasında güncel yaklaşımlar. DOI: 10.17681/hsp.449018.
3. Gradel AKJ, T. Porsgaard T, J. Lykkesfeldt J, T. Seested T. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. J Diabetes Res. 2018;4 doi: 10.1155/2018/1205121
4. Rasmussen CH, Røge RM, Ma et Z al., "Insulin aspart pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms," European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014; 62:65–75.
5. Diyabet Ekibi İçin insülin GLP 1 Enjeksiyon Rehberi. 2012.
6. Annersten M. Insulin pens dribble from the tip of the needle after injection. Practical Diabetes International. 2000;17:109-111.
7. Özdemir Ü. Poster, 10.İç hastalıkları Kongresi. 2008;15-19:364.
8. Aslan Ü, Korkmaz M. Diyabetli Bireylerin İnsülin Uygulama Bilgi-Beceri Düzeyleri: Doğru ve Yanlışlar. 2015;8(1):18-6.
9. Abi, A. (2009). Diyabetiklerde insülin uygulama tekniklerinin ve hatalarının metabolik kontrol üzerine etkilerinin incelenmesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Programı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği. İstanbul, Türkiye
10. Arda, H. (2009). Diyabetes mellitusu olan bireylerin kendi kendilerine insülin uygulama hatalarının incelenmesi, Hemşirelik Programı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.
11. Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza GP. Preserving Skin Integrity with Chronic Device Use in Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018 Jun;20(S2):S254-S264. doi: 10.1089/dia.2018.0080. PMID: 29916740; PMCID: PMC6011799.
12. McCann A (2019) Frequency of injection site assessment for lipohypertrophy in children and young people with type 1 diabetes. Nursing Children and Young People. 2019;31(6):18–22.
13. Teft G. Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice. J Diabetes Nurs. 2002;6(1): 20–3.
14. Vardar B. Kızılcı S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;77:231–236
15. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. 2013;39(5):445-453.
16. Ayman A. Al Hayek . Asirvatham A. Robert. Rim B. Braham . Mohamed A. Al Dawish. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Diabetes Ther. 2016; 7:259–267.
17. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. Acta Diabetologica. 2018: 55;67–73.
18. Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, Guida P, Strollo F; AMD-OSDI Italian Injection Technique Study Group. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. Springerplus. 2016;5:563-570. doi: 10.1186/s40064-016-1978-y
19. Ajlouni MA, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in ınsulin treated patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol Metab. 2015;13(2):e20776
20. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:634.
21. Partanen, T. A Rissanen A. Insulin injection practices. Practicial Diabetes İnternational. 2000;17(8):252-254.

22. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. Apan-European epidemiologic study of insulin injection techniquein patients with diabetes. Pract Diabetes Int. 2002;19:71–76.

23. Munster VHE, de Sande VC, Voorhoeve PG, Alfen JAEM. Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. european diabetes nursing. 2014; 11(3): 79-84.

24. Çelik P, Şıklar Z, Berberoğlu M. Evaluation of 2-Year Follow-up Results and Compliance to Treatment of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Flexible Insulin Therapy. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2020;14:339-347.

25. Kamrul-Hasan ABM, Paul AK, Amin MN et al. Insulin Injection Practice and Injection Complications –Results from the Bangladesh Insulin Injection Technique Survey. Eur Endocrinol. 2020;16(1): 41-48.

26. Lim STJ, Hui YCA, Lim PK, Lim CCE, Yen Chia Y, Vasanwala RF. Ultrasound-guided measurement of skin and subcutaneous tissue thickness in children with diabetes and recommendations for giving insulin injections. J Clin Transl Endocrinol. 2018 Apr 25;12:26-35. doi: 10.1016/j.jcte.2018.04.004. PMID: 29892564; PMCID: PMC5992686.

27. Patton SR, Eder S, Schwab J, Sisson CM. Survey of insülin site rotation in youth with type 1 diabetes mellitus. Journal of pediatric health care. 2010;24(6):365-371.

28. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insülin therapy epidemiology and emerging management strategie. American journal of clinical dermatology. 2013;4(10):661-667.

29. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide ınjection technique questionnaire study: ınjecting complications and the role of the Professional. Mayo clinic proceedings. 2016;91(9):1224-1230.

30. Çocukluk Çağı Diyabeti Eğitimci Rehberi, TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, ISBN: 978-975-590-778-9. Ankara,2020

31. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide injection technique questionnaire study: population parameters and injection practices. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1212–1223.

32. Sağlık Çalışanları için İnsülin Enjeksiyon Teknikleri ve Tedavileri Kılavuzu 2018

33. Danne T, Phillip M, Buchingham BA, Chobot PJ, Saboo B et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes October 2018; 19 (27): 115–135.

34. Ross, P.L., Milburn, J., Reith, D.M. *et al.* Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol*. 2015;52:1017–1024.

35. Deeb A, Abdelrahman L, Tomy M, Suliman S, Akle M, Smith M, Strauss K. Impact of Insulin Injection and Infusion Routines on Lipohypertrophy and Glycemic Control in Children and Adults with Diabetes. Diabetes Ther. 2019 Feb;10(1):259-267. doi: 10.1007/s13300-018-0561-7. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617932; PMCID: PMC6349294.

36. Binder E, Lange O, Edlinger M, Meraner D, Abt D, Moser C, Steichen E, Hofer SE. Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insülin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Apr;123(4):260-4. doi: 10.1055/s-0034-1394381. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25607337.

37. Evert AB, Bode BW, Buckingham BA, Nardacci E, Verderese CA, Wolff-McDonagh P, Walsh J, Hirsch IB. Improving Patient Experience With Insulin Infusion Sets: Practical Guidelines and Future Directions. Diabetes Educ. 2016 Aug;42(4):470-84. doi: 10.1177/0145721716642526. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27056594.

38. Urakami T, Habu M, Suzuki J. Diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in management of type 1 diabetes during 2003-2013. Pediatr Int. 2014 Dec;56(6):940. doi: 10.1111/ped.12521. PMID: 25521985.

39. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig, ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2018: *19*(27): 275-286.

40. Medtronic Diabetes: Tape Tips and Site Management. https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download library/workbooks/Tape%20Tips%20and%20Site%20Management.pdf (Erişim 15.04.2022).

41. Jamal MA, Garoge K, Rosenblatt JS, Hachem RY, Raad II. Development of gendine-coated cannula for continuous subcutaneous insulin infusion for extended use. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8): 4397-4402.

42. McNichol L, Lund C, Rosen T, Gray M: Medical adhesivesand patient safety: State of the science: consensus statementsfor the assessment, prevention, and treatment of adhesive-related skin injuries. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2013;40:365–380; E361–E362.

COVID 19 PANDEMİSİNDE DİYABET BİRLİKTELİĞİ

Prof. Dr. Semin FENKÇİ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Giriş

Dünya tarihinde Covid 19 pandemi öyküsü, ilk olgunun tanımlandığı aralık 2019'da başladı. Hızla yayılan bu destrüktif viral enfeksiyon 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi respiratuar kayıp ve hızla yoğun bakım ünitesine ve sonrasında ölüme giden bir süreç gösteren pnömoni tablosu ile presente olan bu enfeksiyon ile toplamda 645.647.453 olgu enfekte olmuştur. Tüm dünyada yaşanan hayatı adeta felç eden Covid 19 pandemisinin diyabetli olgularda daha kötü sonuçlar ile seyrettiği görülmüştür. Covid 19 pandemisinin diyabetli olgulardaki seyrinin iki yönlü olarak değerlendirilmesi gereklidir (1). Bunlardan birincisi virüsün doğrudan yarattığı beta hücre hasarı; diğeri ise viral enfeksiyonun glukoz hemostazı üzerine yarattığı etki sonrasında geliştirdiği hiperimmün reaksiyonlar ve bu sürece eşlik eden hiperkoagulabilite sürecinin oluşturduğu yıkıcı destrüktif süreç olarak özetlenebilir.

Enfeksiyon şiddeti doğrultusunda artan kan glukoz düzeyleri hastane yatışlarını ve mortaliteyi artırmıştır. Enfeksiyon sürecinde gelişen sitokinler insülin direnci ve glukoz metabolizmasında belirgin bozulmaya neden olur. Bu olgularda post-covid etkilenmelerin daha fazla olduğu görülmüştür (2). Ek olarak, COVID-19'un pankreas adacıklarda bulunan ACE2 reseptörlerini bağlanarak yarattığı insülinitis ile akut diyabetes mellitus gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (3). COVID-19'un yönetimi için birçok tedavi denenmiştir. Bunlardan ancak steroidlerin kullanımı ile mortalite azalma tanımlanmıştır (4). Randomize Assessment of Covid-19 Therapy (RECOVERY) çalışmasının bulgularının yayınlanmasının ardından, deksametazon gibi kortikosteroidler şiddetli COVID19 enfeksiyonunun yönetiminin temel dayanağı haline geldi (6). Glukokortikoid kullanımının, artan glukoneogenez ve eş zamanlı olarak çeşitli dokularda insülin direncinde artışa neden olduğu aşıkardır (5). Yeni başlangıçlı diyabetin seyrinin daha kötü olduğuna yönelik veriler bulunmaktadır (7).

SARS-CoV2 için giriş kapısı görevi gören anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) reseptörü, yalnızca solunum epitel hücrelerinde değil, böbrek, gastrointestinal sistem ve pankreasta da tanımlanmıştır. SARS-CoV2'nin insan endokrin ve ekzokrin pankreas hücrelerinde bulaştığı ve çoğaldığı gösterilmiştir (8). SARS-CoV2'nin pankreasın beta hücrelerine girişinin ardından hücre yıkımının COVID19'lu bazı hastalarda yeni başlangıçlı, insülin bağımlı diyabet gelişiminin nedeni olarak gösterilir. Otoimmün olmayan diyabetin bu formunun viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkması için insülin salgılayan hücrelerin >%90'ının yok edilmesi gerektiği konusunda genel olarak kabul edilir. SARS-CoV2 enfeksiyonunun akut pankreatit ile ilişkili göründüğü birkaç vaka literatürde rapor edilmiştir (9,10).

Diabetes Mellitus ve COVID-19 patofizyolojisi

Diabetes Mellitus (DM) olgularda enfeksiyon stresine bağlı gelişen hiperglisemik süreç; ACE2›nin hiperglikosilasyonuna ve viral yükün bu reseptörlerde daha rahat proliferayonuna ve daha yoğun olarak hücre içine göç etmesine neden olmuştur (11). Hipergliseminin mevcut enfeksiyonun yarattığı multiple kont-regülatuar faktör ile kötüleşmesi, oksidatif stresin artmasına, endotel disfonksiyonun gelişmesine ve virüs seyrinde görülen hiperkoagulabitenin daha da aktive olmasına neden olduğu tanımlanmıştır. Hiperkoagulabilite ve yaşamsal organlara gelişen tromboz mortaliteyi belirleyen patogenezde en önemli işlevi görür (12). Diyabetli olgular halihazırda vaskülopatiye yatkın bireyler olup mikro-vasküler endotel hasarları bulunmaktadır. Bu olgularda şiddetli enfeksiyon ve bunlar ile mücadele edecek bozulmuş immün sistem, çoklu organ yetmezliği ve artan mortalite oranları ile ilişkili trombotik ve iskemik komplikasyonların daha hızlı ve çoklu gelişmesine neden olmuştur.

Diyabet genel olarak bakıldığında kendi içinde hiperglisemik sürecin oluşturduğu mikro ve makro vaskülopatidir. Glukoz yükü ile gelişen İleri glikolizasyon ürünleri (AGE'ler) her organda dejeneratif süreci başlatır. Bu süreçte hücre yüzeyindeki reseptörlerin glikolizasyonu (RAGE) gerçekleşir (13). RAGE 'ler ile hem viral yük için hem de süperoksit radikaller için açık kapı bırakır. Artan glukoz yükü ACE2 reseptörlerini daha yoğun glikolizasyonuna ve viral relikasyonun daha da artmasına neden olur. (14). Akut hiperglisemi oksidatif stres yolağını aktive ederek doku tropizmini ve hücrelere viral penetrasyonu artıran endotel disfoksiyonu neden olur (15).

Bu disfonksiyonel endotel hücrelerin speroksid radikallerle etkileşimi sonrasında hücre içine transferleri engellenemez. Sonuçta; bunların hücre içinde etkileri baskılanamadığı takdirde mitokondrial disfonksiyona neden olarak hücrenin enerji yolaklarını sekteye uğratırler. Bu süreç sonrasında pro-inlamatuar yolakların aktivasyonu ile süregelen epigenetik değişikler başlar (16). Aslında anormal sürecin düzeltilmesine yönelik başlayan inflamasyon süreci yüksek sitokin salınımı ile devam eder. Aynı zamanda nötrofil disfonksiyonu kronik hiperglisemi sürecinde derinleşir ve enfeksiyonun sınırlandırılması etkisiz hale gelerek yayılım hızlanır (17). Bu süreçde COVID-19 çoğalması ve yayılımı devam ederken; stres faktörlerine sekonder kan glukoz seviyeleri hastalık aktivasyonuna paralel olarak artış gösterir (18).

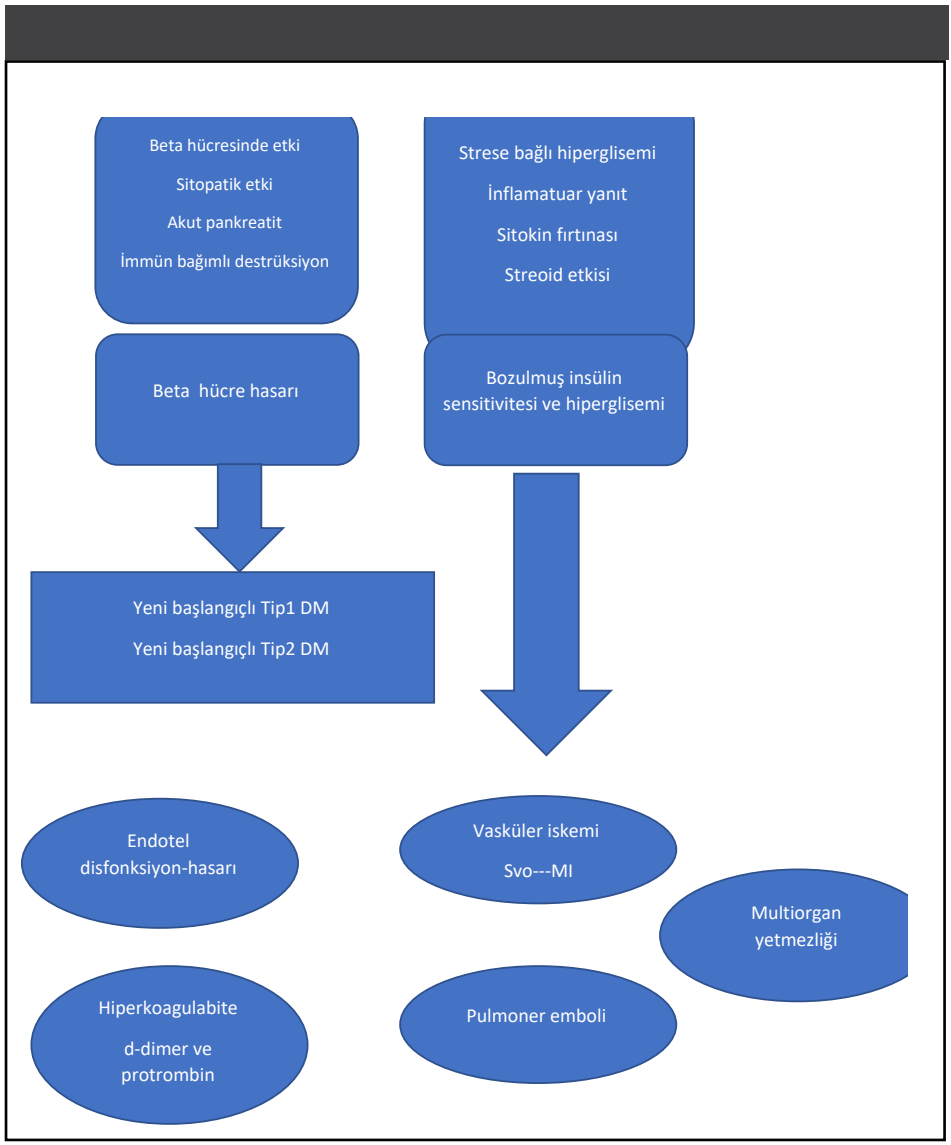
Hasta verileri HbA1c'den daha çok hastaların hastaneye kabul sırasındaki glukoz yükünün mortalite ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Diyabetik olguların seyrinde COVID-19'un prognozunu gösteren paremetrelerin yani; crp, prokalsitonin, ferrtin, LDH ve d-dimer düzeylerinin diyabetik olgularda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18—19).

COVID 19'lu bireyler hastaneye yatış anındaki kan glukoz düzeyleri bu hastalarda hemoglobin A1c'den (HbA1c) daha fazla prognostik değere sahiptir. Bu bulgular, kötüleşen hipergliseminin akut olarak meydana geldiğini ve önceden var olan vaskülopati ve endotel disfonksiyonu varlığında hızlı klinik kötüleşmeye gidişe neden olduğunu göstermektedir (1).

Diyabetik olgularda bozulmuş nötrofil degranülasyonu ve kompleman aktivasyonu bilinen patolojilerdir. Havayollarında artan glukoz yükü viral replikasyonun artmasına neden olur. Bu süreçde abartılı proinflamatuar sitokin yanıtı sitokin fırtınası olarak belirtilen mortalitenin artmasında etkili olan ARDS gidişe zemin hazırlayan tablonun gelişmesine neden olur (20). Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda diyabet oranları 2-3 kat daha fazla ve bu olgularda mortalite normal COVID olgularından iki ile üç katı kadar yüksektir (15). Yeni tanı konulan diyabetin yoğun

bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkisi olabileceğini düşündüren çalışmalar var olmasına rağmen net tanılandırma kısıtlıdır (21). COVID enfeksiyonu sürecinde DM olan ve olmayan olgularda mortaliteyi belirleyen bir çalışmada hiperglisemisi olan olgularda mortalite; %28,8 normoglisemik olgularda %6,2 olarak verilmiştir (43). Birçok çalışmanın retrospektif verileri diyabetli olguların hastanede kalış, yoğun bakıma transver ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hatta bir çalışmanın verilerine göre ailesinde diyabet olan olgularda pulmoner mikrotrombüsler ve mortalite daha yüksektir (18).

COVID-19 hastalarında tip 1 diabetes mellitus (T1DM) prevalansı %0,15 ile



%28,98 arasında değişmektedir (22). COVID19 ile ölümlerin %1,5'i Tip1 DM ve %31,4'ü Tip2 DM olgulardan oluşmuştur (24).

Diyabetik olgulara eşlik eden en sık komorbid durumlar; obezite hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık COVID'li olgularda da mortaliteyi belirleyen faktörler olarak görülmektedir. Ketoasidoz ile birlikte bu komorbid durumların varlığı diyabetik olguda kliniğin daha da ağır olmasına neden olmuştur (25). Yine ileri yaş, erkek cinsiyet, siyahi ve Asyalı köken ile düşük sosyoekonomik statü genel COVID'li olgularda mortalitenin en yüksek olduğu olgu gruplarını oluşturmuştur (26). Bozulmuş böbrek fonksiyonu, inme ve kalp yetmezliği varlığında ise mortalitenin ciddi derecede artırdığı gösterilmiştir (26). Bu olgularda tromboz eğilimleri de yüksek olup profilaktik antikoagulan önerilmiştir.

Steroidler bilinen yan etkileri dahilinde COVID sürecinde mortalite üzerinde etkili tek ajan olarak kullanılmıştır. Diabetik olgularda kan glukoz düzeyinde artmaya neden olduğu aşikârdır. Diğer bir sorun uzun süre steroid kullanan olgularda fırsatcı enfeksiyonların artışı olmuştur. COVID-19 hastalarında, özellikle immünosupresanlarla tedavi edilenlerde kriptokok hastalığı ve pneumocystis jirovecii de ve koksidioidomikoz gibi mantar riskinde artma izlenilmiştir. Bu olgulardaki akciğer patolojileri daha ağır seyretmiştir.

Çin›den yapılan bir araştırma, Mycoplasma pneumoniae ve *Legionella pneumophila'nın* COVID 19 hastalarında solunum yolu hastalığına neden olan en sık izole edilen organizmalar arasında olduğunu ortaya koydu. Mukormikoz, olgularında da artış dünyanın birçok yerinde bildirilmiştir (44), (45).

COVID-19 pandemisi sırasında sokağa çıkma yasağı, diyabetik olgularda kan glukozunun daha da bozulmasına neden olmuştur. Sosyal izolasyon bu olgulard anksiyitelerinin de artmasına neden olmuştur. Çoğu olgu glukoz metabolizmasında bozulma olmasına rağmen sağlık kuruuşlarına başvurmada çekimser davranmışlardır.

DİYABET TEDAVİLERİNDE COVID SÜRECİNDEKİ YAKLAŞIMLAR

Metformin

Oral hipoglisemik kullanan T2DM hastalarının çoğu ya tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte Metformin alır. Metforminin olası laktik asidoz etkisi nedeniyle ciddi akciğer enfeksiyonu, sepsis olgularında kullanımından kaçınılmalıdır. Hastaneye yatırılmak gerektiren hipoksik durumlarda metforminin kesilmesi önerilmelidir (26,7). Bununla birlikte metformin kullanan olgularda daha başarılı klinik seyrini gösteren veriler bulunmaktadır (28). Metforminin, adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz aktivasyonu ve m-TOR sinyal yolu yoluyla hücrelere virüs girişini engelleyebileceği varsayılmaktadır (29).

Sülfanilüreler

Sülfonilüreler hipoglisemiyi indükleyebilir, bu nedenle yetersiz oral alımı olmayan şiddetli COVID-19 hastalarında kullanmamak daha güvenlidir. Ek olarak, aynı anda hidroksiklorokin kullanımı albümine bağlanmaları nedeniyle hipoglisemi riskini artırabilir (30).

Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri iyi tolere edilir ve hipoglisemi yapmama avantajı ile evde takipli COVID-19 hastalarında güvenle devam ettirilebilir (28). DPP-4, reseptörlerinin coronovirüs için hücreye girişinde kullanabileceği bir reseptör olabileceği ve DPP-4 inhibitörlerinin bu bağlamda kullanımlarının enfeksiyonu hafifletebileceği belirtilmiştir (31).

Anti-diyabetik ilaç	**Potansiyel fayda**	**Covid sürecinde sonuçlar**
metformin	Tip 2 diyabet ve covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda kullanımı ile mortaliteyi azaltan güçlü bir ilaç olarak tanımlanmıştır.	Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hastaneye kaldırılana kadar veya kontrendike olmadıkça kullanımına devam edilmelidir. Bu noktada, potansiyel mortalite yararının yatan hasta kullanımına mı yoksa diyabetik olmayan covid-19 hastalarına mı uzandığı belirsizdir.
Pioglitazon	Enflamatuar belirteçlerde olası azalma.	Diabetes mellitus ve covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda kullanımını teşvik eden önemli bir kanıt yoktur. Potansiyel faydasını açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
sülfonilüreler	Hastalık şiddetinde potansiyel azalma.	Çalışmalar, yoğun bakıma yatış oranlarında veya kullanımı ile hastalık şiddetinde anlamlı bir farklılık göstermemiştir.
DPP-4 inhibitörleri	DPP-4'ün SARS-CoV-2'nin reseptör bağlama alanı ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve immünomodülatör etkiler sunabilir. Birkaç araştırmacı, COVID-19 için yeniden tasarlanmış bir ajan olarak kullanılmasını önerdi.	Birkaç çalışma, ölüm oranı, kötü prognoz veya yoğun bakım ünitesine kabul oranında anlamlı bir fark bulamadı. Bununla birlikte, diğerleri entübasyon hızında, hastalığın ciddiyetinde ve taburculuk oranında bir miktar fayda bulmuştur. Potansiyel faydasını açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
SLGT-2 inhibitörleri	Anti-inflamatuar özellikler; hipokside asit-baz dengesini potansiyel olarak tersine çevirebilecek dapagliflozinin laktik asidozunda azalma.	Çalışmalar, hastalık şiddeti veya ölüm oranlarında önemli bir fark göstermedi.
GLP-1 reseptör agonistleri	Akut akciğer hasarı sırasında sağ ventrikül fonksiyonunda ve antiinflamatuar etkilerde iyileşme.	Sınırlı veri mevcuttur. Bazı çalışmalar, yoğun bakım ünitesine yatış veya mortalite oranlarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Covid pandemisi sürecinde diyabetik tedaviler

Glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1 agonistleri)

GLP-1 hastalarda bulantı ve kusmaya neden olarak su alınımını azaltabilir (20). Şiddetli COVID-19 hastalarında GLP-1 agonistleri kullanımı önerilmez (32). COVID-19 hastalarına GLP-1 agonistleri uygulanıyorsa, bunlar yakından izlenmeli ve sıvı alımı yeterli olmalıdır (32). Bazı çalışmalarda GLP-1 anti-inflamatuar etkisinin pulmoner inflamasyonu azaltabileceği üzerinde durulmasına rağmen klinik etkinliği gösterilmemiştir (33).

Pioglitazon

Pioglitazon, Anjiyotensin dönüştürücü-2 enzimini (ACE-2) expresyonunu artırabileceği (45), bu da COVID-19 için bir reseptörü olması nedeniyle enfeksiyon şiddetini artırabileceği üzerinde durulmaktadır (35-36).

Wu et al. pioglitazon'un, SARS CoV-2 replikasyonu için gerekli olan 3 kimotripsin benzeri proteazın güçlü bir inhibitörü olabileceğini belirtmiştir (36). COVID-19 ile enfekte diyabetik hastaların sitokin fırtınası geliştirme riski daha yüksektir. Pioglitazon, proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını inhibe eder ve bu nedenle sitokin fırtınasını hafifletebileceği düşünülmektedir (36). Ancak bütün bu verilerin klinik olarak desteklenemsi gereklidir.

Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri

SGLT2-inhibitörlerinin genel etkileri olarak laktat konsantrasyonunu artırarak ve aynı zamanda hücre içi pH'ı azaltarak, potansiyel olarak viral yükü azaltabileceği belirtilmektedir (37). Ayaktan takipde olan olgularda kullanılabilinir. Ancak osmotik diürez yapıcı ve öglisemik ketoza neden olması nedeniyle hastanede yatan olgularda kullanılmamalıdır (38).

Bu konuda DARE-19 çalışması klinik veri açısından yapılmıştır. DARE-19 çalışması, COVID-19 ile enfekte hastalarda dapagliflozinin komplikasyon insidansı ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeye odaklanan çift kör, plasebo kontrollü, faz III bir çalışmadır. Çalışmaya diyabeti olan ve olmayan hastalar dahil edilmiştir. Öncelikle amaç, plaseboya karşı bu SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda organ yetmezliğini veya ölümü değerlendirmekti. İkincil sonuçlar, birleşik böbrek sonlanım noktasının ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin değerlendirilmesini içeriyordu (39). Çalışma sonuçları, plaseboya kıyasla dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda organ disfonksiyonu, ölüm veya iyileşmede anlamlı bir azalma olmadığını göstermiştir (40).

İnsülin

Orta ila şiddetli COVID-19 hastalığı olup hastanede yatan hastalar için insülin tedavisi tercih edilir. Bu olgularda hedef kan glukozu 140-180 mg/dl olan bir bazal- bolus rejimi önerilir (41). Yoğun bakımda insülin infüzyonu tercih edilmektedir. IV insülin tedavisinin anti-inflamatuar etkisinin COVİD sürecinde etkisi bilinmemektedir (42).

Kaynaklar

1. Elamari S., et al. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *The Pan African medical journal*. 2020;37 32-32.
2. Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: what was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167 108383-108383.
3. Nassar M., et al. *Diabetes & metabolic syndrome.* Clinical Research & Reviews; 2021. COVID-19 vaccine-induced myocarditis case report with literature review; p. 102205]
4. Sterne J.A.C., et al. Association between administration of systemic corticos-

teroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama.* 2020;324(13):1330–1341

5. Alessi J., et al. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndrome.* 2020;12:80.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19—preliminary report. N Engl J Med. 2020;384: 693–704.
7. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;**167**:108382. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108382
8. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;**47**:193–9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
9. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;**159**:367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
10. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;**18**:3–4. doi: 10.1038/s41575-020-00389-y.
11. Lim S., et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30.
12. Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: what was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108383.
13. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.*
14. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Response to: is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *J Diabetes.* 2021;13(2):179–180.
15. Scheen A.J., Marre M., Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab.* 2020;46(4):265–271.
16. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058–107017. Berbudi A., et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442–449
18. Chen J., et al. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11(732)
19. Chen J., et al. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11(732)
20. Chatterjee S., et al. COVID-19: the endocrine opportunity in a pandemic. *Minerva Endocrinol.* 2020;45(3):204–227
21. Moon S.J., et al. Independent impact of diabetes on the severity of coronavirus disease 2019 in 5,307 patients in South Korea: a nationwide cohort study. *Diabetes & metabolism journal.* 2020;44(5):737–746.
22. Nassar M., et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):447–454
23. Barron E., et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–822.
24. Ebekozien O.A., et al. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the U.S. *Diabetes Care.* 2020;43(8):e83–e85.
25. Holman N., et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with

type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(10):823–833

26, DeFronzo R., et al. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016;65(2):20–29

27. Bornstein S.R., et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(6):546–550.

28. Chen Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399–1407.

29. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164 108183-108183.

30. Apicella M., et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(9):782–792.

31. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162

32. Bettge K., et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metabol.* 2017;19(3):336–347.

33. Bloodworth M.H., et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):683–687. e12

34. Zhang W., et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *ScientificWorldJournal.* 2014 2014.

35. Ni W., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):422.

36. Zhang W.Y., et al. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2312–2318.

37. Ni W., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):422

38. Zhang W.Y., et al. Pioglitazone inhibits the expression of inflammatory cytokines from both monocytes and lymphocytes in patients with impaired glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2312–2318.

39. Kosiborod M., et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metabol.* 2021;23(4):886–896.

40. Dharam J., Kumbhani M., SM, FACC *Dapagliflozin in respiratory Failure in patients with COVID-19 - DARE-19*. 2021

41. Lim S., et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30.

42. Hansen T.K., et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1082–1088.

43. Bode B., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813–821

44. Alosaimi B., et al. Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients. *Virol J.* 2021;18(1):127.

45. Singh A.K., et al. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4)

DİABETES MELLİTUS VE COVID-19 ARASINDAKİ ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ

Prof. Dr. Sıla AKHAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Tıp Bİlimleri Enfeksiyon Hastalıkları

COVID-19 hastalığı 3 fazdan oluşuyor

İlk Faz

"Viremik faz", hızlı viral replikasyon ve direkt sitopatik etki ile semptomlara sebep olur; 7–8 gün sürüyor. Hafif veya sıklıkla nonspesifik semptomlar ateş, halsizlik, myalji, başağrısı, kuru öksürük, konjonktival konjesyon, anosmi, ageusia, karın ağrısı, diyare ön plandadır.

İnfeksiyonu bu aşamada kontrol edebilen hastalarda prognoz ve iyileşme mükemmel

İkinci Faz

"Akut faz veya pnömoni fazı", semptomların başlamasından yaklaşık 7-8 gün sonra ortaya çıkıyor; yüksek ateş, öksürük, dispne vardır. Yakın gözlem ve yönetim gerektirir. Açık viral pnömoni, bilateral infiltratlar veya buzlu cam opasiteleri, lenfositopeni, artan LDH ve CRP belirgin özellikleridir. Hastanın immün sistemi reaksiyon geliştirmeye başlar, eğer dengede kalırsa iyileşmeye götürür.

Üçüncü Faz

Aşırı bir reaksiyon geliştiren az sayıda hastada ise "komplikasyon fazı" başlar; ekstrapulmoner sistemik hiperinflamatuvar sendrom, sitokin fırtınası gelişir. RNA virüsü olması sebebi ile diğer bütün RNA viruslarında olduğu gibi yüksek oranda mutasyon yapma ihtimali bulunmaktadır. Viral mutasyonlar ana amaç olarak, virusun adaptasyonuna, gelişmesine ve replikasyonuna devam etmesini sağlamaya yönelik olmakla beraber, konakta ne gibi sonuçlara yol açacağının öngörülmesi zordur. Virusun ilaç direnci kazanmasına, immün sistemin etkilerinden kaçmasına yol açabileceği gibi onun için yeni bir konak olan insanda tutunmasını azaltıcı bir özelliğe de varabilir. Mutasyon çeşitliliği olasılığı bir yandan da aşı dizaynı, yeni antiviral bulunması ve tanı testlerinde de problem oluşturacak sonuçlar doğurabilir. Influenza virus infeksiyonuna birçok açıdan benzemekle beraber, Influenza virusunun mutasyonları haemagglutinin ve neuraminidaz proteininde kümelenir ve bu iki farklı parçalar farklı kombinasyonlarda tekrar biraraya geliyorlar. O yüzden bir önceki seneki aşı etkisiz oluyor. Coronavirus, böyle segmentli bir virus olmadığından, bu açıdan daha düşük oranda mutasyonlar yapabiliyor. «Spike» proteini 1270 aminoasit içeriyor bunda meydana gelen nokta mutasyonları gene de aşıdan kaçan mutasyonlara yol açabilir endişesini barındırıyor.

Giriş prosedürü

Birçok hücre tipinde ACE2 ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) var; bu da viral giriş için önemlidir. Nazal alt solunum yolu epitelyal hücreler (pnömositler), akciğerin yerleşik immun hücreleri, endotelyal hücreler, nöronlar, enterositler, kardiomiyositler, hepatositler, böbrek hücreleri tutunabileceği hücrelerdir.

Viral enzimler

- Proteazlar/proteinazlar (papain-benzeri sistein proteaz [PLpro] ve 3-kimomotripsin-benzeri proteaz [3CLpro])
- RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp),
- Helikaz, bir mRNA-cap-metiltransferaz,
- Ekzoribonukleaz

Bu enzimler SARS-CoV döneminde tedavi için çalışılmıştı ve yüksek homoloji sayesinde yeniden amaçlandırılarak ilaçlar kullanıldı

RdRp (Nsp12) replikaz kompleksinin ana enzimatik yapısıdır. Hepatit C virusu (HCV) için tedavide son zamanlarda elde edilen büyük başarı da gösterdi ki, RdRp'lerin spesifik antiviral keşfindeki esas hedef olduklarını doğrulanmış oldu. HCV gibi SARS-CoV-2 genomu da bir pozitif tek zincirli RNA'dan oluşuyor ve her iki virus da RdRp'ye ihtiyaç gösteren benzer replikasyon siklusunu paylaşıyor.

COVID-19 ve ve DM arasındaki ilişkiyi saptamak için 33 çalışmanın meta-analizinde (16003 hasta), DM'nin COVID-19'da mortalite riskini artırma ile çok ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak DM, ağır COVID-19 seyrinde; ARDS, YBÜ ihtiyacı ve invazif solunum ihtiyacını da artırmaktadır. COVID-19 ile birlikte DM prevalansı %11.2 olarak bilidirlmiş. Neden daha yüksek mortaliteye sebep oluyor; patogenezi çok açık olmamakla beraber, ağır ve uzun süren akciğer patolojilerin sonucu olarak immün cevabın regülasyonunun bozulmasından kaynaklandığı kabul ediliyor. DM olan hastalarda fagositik hücre disfonksiyonu, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, bozulmuş T-hücresel immün cevap, değişmiş sitokin üretimi, mikrobiyal temizlenmenin efektif olmaması gibi çok sayıda immün disregülasyon vardır. Bu bozulmuş cevabın oluşturduğu sitokin profili; IL 2, IL 7, granülosit-koloni stimulan faktör, interferon-g indükleyen protein 10, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj inflamatuvar protein -1a ve TNFa artışları ile karakterize ağır seyirli SARS-CoV-2 infeksiyonu olan hastalarda sekonder hemofagositik lenfohistiyositozu andırır seyire götürebilir.

COVID-19 seyrinde mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Yüksek «fraction of inspired oxygen» (Fio2)
- Yüksek «positive end-expiratory pressure» veya Pao2:Fio2 oranı
- KOAH öyküsü
- Hiperkolesterolemi
- Tip 2 diabetes mellitus

SARS Cov-2 pandemisinde diyabetik hastalarda YBÜ'de takip edilme, mekanik ventilasyon ihtiyacı diyabetik olmayanlara göre 3.1-kez daha fazla saptanmıştır. Diabet varlığında influenza A (H1N1) geçirildiğinde hastaneye yatışı 3 katına, YBÜ ihtiyacını da 4 katına çıkardığı bildirilmiştir. MERS-Cov infeksiyonunda da diyabet ağır seyir için önemli bir risk faktörüdür. Covid-19'da, Yang et al. hayatını kaybedenlerin %22'sinde eşlik eden en sık ko-morbiditenin diyabet olduğunu saptamışlar. «Chinese Center for Disease Control and Prevention» 72314 Covid-19 vakasında mortalite, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek (%7,3 vs. %2,3) saptanmış.

Diabetes mellitus COVID-19 için bir risk faktörü mü?

- «Acute respiratory distress syndrome» (ARDS) COVID-19'dan ölümün ana sebeplerinden biridir.
- ARDS'nin olması abartılı inflamatuvar cevabın interlökin (IL) ve tümoral nekroz faktör-a gibi pro-inflammatuvar sitokinlerin salınımına yol açma-

sından kaynaklanıyor.

- «Toll-like receptors» [TLR]) proteinlerden oluşan bir aile; sensör gibi hareket ediyorlar ve immün sistemin kendi dokusu mu yabancı mı anlamasına yardım ediyor.
- SARS-CoV ve muhtemelen SARS-CoV-2 konak hücre membranında TLR ile iletişime geçerek miyeloid (88 (MyD88) primer cevap geninin farklılaşmasında artışa yol açıyor.
- Bu artış nüklear faktör kappa B (NF kB) aktive ederek, inflamatuvar kaskadı provoke ediyor.
- Sonuçta akciğer hasarını artırıyor.

Diyabetik kişilerde sitokin fırtınasını kolaylaştıracak düşük-derecede kronik inflamasyon vardır. Bir yandan kronik hiperglisemi kendi başına doğuştan immünite ve humoral immüniteden ödün vermeye yol açabilir. Diyabetik hastalarda SARS-CoV-2 infeksiyonu IL-6 ve reaktif C proteinini (CRP) yükseltiyor, böylelikle diyabetin aktüel proinflamatuvar durumu COVID-19'daki sitokin işkencesini destekliyor. Guo et al. Covid-19 hastalarında diyabetik olanlarda lenfosit sayısı daha düşük olup; nötrofil, CRP, prokalsitonin yüksek saptamışlardır. İnflamasyonla ilişkili başka parametreler de diyabetik hastalarda artmıştır. Ağır seyirli Covid-19'da da interlökin (IL)-6 yanısıra (fibrinojen, CRP, D-dimer) daha yüksek seyrettiğini biliyoruz. Ferritin de monosit-makrofaj sisteminin aktivasyonununa işaret eder ki, bu da infamatuvar fırtınanın olmazsa olmazıdır. O yüzden diyabeti olan kişiler infamatuvar fırtınaya daha duyarlıdır; böylelikle Covid-19'un hızla ağır seyre girmesine yol açabilir. Genel olarak DM varlığında COVID19 geçiren kişilerde komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. İtalya'da COVID-19 sebebi ile ölenlerin 2/3'si diyabetik hastalar; bu ilişki daha önceki 2002'deki SARS CoV ve 2012'deki MERS ile benzer bulunmuştur. Ancak glikoz metabolizmasında değişiklik sebebi ile tersi SARS-CoV-2 infeksiyonu olanlarda diyabet gelişmesi de mümkündür.

SARS-CoV-2 diyabetojenik bir etken mi?

- Viral infeksiyonların seyri virusun hücreye girmesi, hücrenin mekanizmalarını kullanarak çoğalması ve yeni hücreleri infekte etmesi ile süregider.
- Coronavirus SARS CoV ve SARS-CoV-2 hücreye girişte ACE2'yi fonksiyonel reseptör olarak kullanıyor.
- Virus endositozla hücre içine girmesi ile hücre yüzeyindeki ACE2'yi kullandığı için Ang II'den Ang (1---7) olan parçalanma olamıyor; bu da akciğer hasarına fibroza sebep olabiliyor.
- Renin-angiotensin sistemi (RAS); insan fizyolojisindeki anahtar olayları vazoaktif peptidlerin kaskadı ile şık bir şekilde yönetiyor.
- Anjiyotensinojen karaciğerde üretilip, reninin etkisi ile dekapeptid olan anjiyotensin (Ang) I halinde saklanırken, «angiotensin converting enzyme» (ACE) ile oktapeptide (Ang II) dönüşüyor.
- Ang tip I reseptör (AT1-R) aracılığı ile vazokonstriksiyon ve oksidatif etki yapıp, akciğerlerde bronşiyal düz kaslarda kontraksiyon, fibroblastlarda proliferasyon, alveolar epitelyal apopitoz ve vasküler permeabilitede artışa yol açar.
- Ek olarak ACE2, Ang I'i hidrolize edebilir ve Ang 1-9 oluşturur; Ang II üzerindeki katalitik etkisi 400 kez daha fazladır.

SARS-CoV-2 ve pankreas

Çoğu virus; Coxsackie B, enterovirus, rubeola, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus ve varicela-zoster virus tip 1 DM ile ilişkilendirilmiştir. ACE2'nin akciğerlerden daha fazla pankreasda (özellikle islet hücreleri) olması sebebi ile, SARS CoV-2'nin

pankreasa girmesine ve akut hiperglisemi görülmesine yol açabilir. Bu oran hafif vakalarda %1-2; ağır vakalarda %17'ye çıkmaktadır.

Metformin ve SARS-CoV-2

Metformin karaciğerdeki AMP'ye bağlı proteinin (AMPK) aktivasyonu yolu ile insüline duyarlılığı artırdığı için COVID-19'da da kullanılabilir; çünkü AMPK'nın aktivasyonu ACE2 'nin fosforilasyonuna ve böylelikle de SARS-CoV-2'ye bağlanabileceği kısmı azaltan fonksiyonel değişikliklere yol açar. Tersine, glukagon tip 1'e benzer peptid reseptörleri agonistleri ve tip 2 sodyum glukoz ko-transporter inhibitörleri ACE2'nin çok fazla ekspresyonuna yol açabilir ve diet ile yolunda giden hastalarda yetersiz kalabilir. Kardiyovasküler ve renal hastalıkları önleme açısından kanıtlanmış yararı var; immunomodülator etkisi, dipeptidil peptidaz 4'ün inhibisyonu ile SARS-CoV-2'nin ağır seyrini azaltabilir.

Tip 2 diabetes mellitus ve Coronavirus infeksiyonu aynı patojenik yolları paylaşıyorlar:

- Coronavirus reseptörlerinin ikisi, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) aynı zamanda glukoz homeostazını, renal ve kardiyovasküler fizyolojiyi ve inflamasyonu düzenleyen metabolik ara yolların da dönüştürücüsüdür.
- DPP4 inhibitörleri uzun zamandır tip 2 DM'da aynı zamanda kan düzeyini düşürücü etkilerinden dolayı kullanılıyorlar.
- Bununla beraber diyabeti olan hastalarda DPP4 inhibisyonunun immün cevap üzerindeki etkisi; halen tam anlaşılmamış ve tartışmalıdır.

Sonuç

- COVID-19'u diyabetik hastaların geçirmesi hastalara ek bir yük getirir.
- Ayaktan hasta takibinde kan şekeri için eşik değerin düşürülmesi önerilir.
- Diabeti olan hastaların COVID-19 seyrinde hafif semptomlu bile olsa monitorize edilmeleri ve yakın takibin hastanede yapılması tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. Intern Emerg Med. 2021;16(2):281-308. doi: 10.1007/s11739-020-02569-9.
2. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. J Hepatol. 2021;74(1):168-184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031.
3. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
4. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345-1355. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.

5. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Diabetes Metab Res Rev. 2021;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377.

6. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. Clin Investig Arterioscler. 2021;33(3):151-157. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.

İNSÜLİN POMPASINA GEÇİŞ VE TAKİP

Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Optimal bir insülin rejiminin temel gereksinimleri, bir bazal insülinin yanı sıra hızlı etkili veya kısa etkili bir insülinin yemek zamanı boluslarının uygulanmasını içerir. Bazal insülin, orta etkili (NPH) veya uzun etkili (glargine, detemir, degludec) insülin preparatının günlük veya günde iki kez enjeksiyonları ile veya bir pompa aracılığıyla hızlı etkili lispro, aspart, glulisine insülin kullanarak sürekli subkutan insülin infüzyonu ile verilebilir. İnsülin pompa tedavisi ile, bazal insülin sürekli infüzyon şeklinde (genellikle toplam günlük insülin dozunun yüzde 40 ila 50'sini oluşturur) ve yemek sonrası bolus dozları tokluk glukoz dalgalanmalarını en aza indirmek için verilir.

Diyabetli bireyin insülin pompasından beklentileri şunlardır:

- Pompa diyabetimi iyileştirecek
- Kan şekerine bakmam gerekmeyecek
- Ne istersem yiyebileceğim
- Kan şekerim mükemmel olacak
- İnsülin pompasını öğrenmek zor değil

Halbuki, diyabetli bireyin gerçekçi beklentiler şöyle olmalıdır:

- Diyabetim daha iyi olacak
- Kan şekerime daha sık bakmam gerekecek
- Gıda seçiminde daha serbest olabileceğim
- Kan şekerim çok düşmeden daha iyi olacak
- İnsülin pompasını öğrenmek ve uyum sağlamak zaman alacak

Doktor olarak bizim gerçekçi beklentilerimiz ne olmalıdır:

- Daha iyi insülin farmakokinetiği
- Daha az değişken insülin emilimi
- Daha iyi hedefte geçen süre (HGS=-TIR: Time in Range)
- Daha az glisemik dalgalanma
- Daha iyi dawn fenomeni kontrolü
- Daha az gece hipoglisemisi
- Daha az enjeksiyon (1460'a karşılık 121)

Çeşitli insülin pompaları mevcuttur ve pompalar arasındaki seçim büyük ölçüde hasta tercihi, maliyet, teknik destek, yaşam tarzı ve sürekli glikoz izleme (CGM) cihazlarıyla uyumluluk üzerine dayalıdır. Geleneksel bir pompa kullanırken insülin, pompa içindeki bir hazne/kartuştan tüp yoluyla deri altına yerleştirilen bir kanül veya iğneye verilir. İnfüzyon seti (esnek plastik kanül veya çelik iğne içerir) hipoalerjenik yapıştırıcı ile cilde sabitlenir. İnfüzyon seti ve infüzyon yeri hasta tarafından üç günde bir değiştirilir. İnfüzyon setini pompadaki insülin kartuşuna/haznesine bağlayan boru, kanülü çıkarmadan infüzyon bölgesine bağlanabilir ve buradan ayrılabilir. Geleneksel insülin pompası, kapalı devre bir sistemin parçası olarak bir CGM cihazı ile kullanılabilir. Buradan gelen veriler sayesinde hipoglisemiyi önleme adına insülin infüzyonunu duraklatabilir, yeniden başlatabilir; ya da gelen glukoz verilerine göre otomatik bazal insülin infüzyonunu ve ara bolusları otomatik ayarlayabilir. Yama pompası için insülin rezervuarı, piller ve kanül, insülini

subkutan olarak ileten giyilebilir tek kullanımlık bir cihaz (“pod”) içindedir. Pod üç günde bir değiştirilir ve insülin iletimi, elde tutulan bir «kontrolör» veya kişisel diyabet yöneticisi tarafından kablosuz olarak kontrol edilir. Pod tipi insülin pompaları, CGMS verilerini kullanmaz.

Bir hastayı çoklu günlük insülin (MDI) enjeksiyon rejiminden sürekli subkutan insülin infüzyonuna (CSII) dönüştürürken, pompa öncesi kronik glisemi seviyesi, ilk pompa bazal hızının ve yemek öncesi dozun belirlenmesine yardımcı olacaktır. Örnek olarak, önceki MDI rejiminde (örneğin, A1C <yüzde 7) iyi kontrol edilmiş bir hasta için, pompayla uygulanan ilk toplam günlük insülin dozu (TDD), TDD’den %20-25 daha az olabilir. Tersine, yetersiz glisemik kontrolü olan (hipoglisemi olmayan yüksek A1C) hastalara, enjeksiyon rejimlerinde kullandıkları ile aynı TDD (hem kısa etkili hem de uzun etkili insülin) ile başlanabilir. Genel olarak, TDD’nin yaklaşık yüzde 40 ila 50’si bazal oran olarak uygulanır; saatte birim almak için 24’e bölünür. Bu oran, bireyin sırasıyla düşük veya yüksek karbonhidratlı bir diyet tüketip tüketmediği de dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı olarak daha yüksek veya daha düşük olabilir. Çoğu hasta için bazal oranlar saatte kg başına 0,01 ila 0,015 ünite aralığındadır (yani 60 kg’lık bir kadın için saatte yaklaşık 0,6 ila 0,9 ünite). Bazal oranlar, glikoz izleme sonuçlarına dayalı olarak ampirik olarak (örneğin, yaklaşık yüzde 10 oranında) ayarlanır. Gün içindeki belirli zaman dilimleri, yaşam tarzı ve genellikle 02:00 ile 08:00 arasında meydana gelen “down fenomeni” dahil olmak üzere bireysel faktörlere bağlı olarak daha yüksek infüzyon hızları, diğer dönemler daha düşük infüzyon hızları gerektirebilir. Geçici bazal oranları da belirli zaman dilimleri için programlanabilir. Örneğin, aerobik aktivitelerle ilişkili hipoglisemiyi önlemek için azaltılmış bir geçici bazal hız kullanılabilir. Subkutan bazal insülin infüzyon hızı değiştirilirken, yeni bir kararlı duruma ulaşma süresi ve absorpsiyon kinetiğine bağlı olarak plazma insülin seviyelerindeki gerçek artış veya azalmadaki bir gecikme hesaba katılmalıdır. Bu nedenle, hızlı etkili insülinin bazal oranları, plazma düzeyinde değişiklik gerekli olmadan yaklaşık iki saat önce değiştirilmelidir.

Yemek öncesi bolus dozu, öncelikli olarak amaçlanan öğünün karbonhidrat içeriğine ve yemekten hemen önceki kan şekeri düzeyine dayanmalıdır. CGM verileri mevcutsa, glikoz eğilimlerinin (eğilim okları) kullanılması, hastaların dozlamada ince ayar yapmasına yardımcı olabilir. Yüksek yağlı ve proteinli yemekler (örneğin, biftek ve patates veya pizza) glikozda uzun süreli bir artışa ve daha yüksek bir insülin dozu ve daha uzun süreli insülin etkisi ihtiyacına neden olabilir.

İnsülin pompalarında, öğünlerde bolus dozlaması ve hipergliseminin düzeltilmesi için insülin hesaplayıcıları bulunur. Hesaplanmış «aktif insülin» veya «insülin onboard” kullanımı, zaman içinde birbirine yakın uygulanan çoklu düzeltme bolusları ile hiperglisemi için aşırı düzeltmeden kaynaklanabilecek hipogliseminin önlenmesine yardımcı olur. İnsülin pompaları ayrıca, daha yüksek yağ ve protein yemeklerinin alınmasından sonra veya gastroparezi varlığında ortaya çıkan glikoz konsantrasyonlarında uzun süreli veya gecikmeli artışın yönetilmesine yardımcı olmak için uzun süreli veya çift dalgalı bolusların verilmesine izin verir.

İnsülin pompaları, hastaya kan glukoz seviyeleri hakkında daha fazla bilgi vermek ve insülin dozu konusunda daha bilinçli kararlar vermelerini sağlamak için tek başına veya bir CGM cihazı ile birlikte kullanılabilir. Bu yaklaşım, sensörle güçlendirilmiş insülin pompası tedavisi (Sensor-augmented insulin pump) olarak bilinir. İnsülin pompası bazal insülin infüzyonunu kontrol etmek için bir algoritma (CGM sonuçlarına, hedef glikoza ve araçtaki aktif insülin miktarına bağlı olarak) kullandığında, sistem kısmen otomatik (hibrit) kapalı döngü sistemi (yapay pankreas) (Hybrid closed-loop system

(artificial pancreas) olarak adlandırılır. Bu "hibrit" kapalı devre cihazlarla, hastanın yemek öncesi insülin boluslarını belirlemesi ve uygulaması gerekir; bu, pompanın bolus hesaplayıcısında ayarlanmış bireyselleştirilmiş bir insülin-karbonhidrat oranıyla kolaylaştırılır.

İnsülin pompa tedavisinden 1-2 ay önce hasta eğitimi başlanmalıdır:

1. Hastanın diyabet hakkındaki **mevcut bilgilerini** değerlendirin
2. Hastanın "**pompa" kriterlerini** karşılayıp karşılamadığını değerlendirin
3. **Heyet raporu** yazılır.
4. Hasta **diyetisyen** tarafından **karbonhidrat sayımı** için görülür
5. Hasta, genel değerlendirme ve eğitim için pompa eğitmeni (**diyabet eğitim hemşiresi**) tarafından görülür.
6. Karbonhidrat sayımı dersleri için diyetisyene yönlendirilir.

- Beslenme piramidi
- Tabak Modeli
- Değişim Listeleri
- KH sayımı 1.düzey
- KH sayımı 2.düzey
- KH sayımı 3.düzey eğitimleri tamamlanır.

Beslenme eğitimi sonunda insülin duyarlık faktörü (IDF: 1 Ünite insülinin karşıladığı kan şekeri miktarı) ve karbonhidrat/İnsülin oranı (K/İ= 1 ünite insülinin karşıladığı karbonhidrat miktarı) belirlenir.

Pompa tedavisinden 1-2 hafta önce diyabetli birey şunları yapmalıdır:

1. Hasta, **pompayı tanımaya** başlamak için birkaç kez pompa kullanımında video izler
2. Diyabet eğitim hemşiresi tarafından eğitim verilir.
3. Bazal, bolus, düzeltme faktörü ve insülin/KH oranı için doktoru ile buluşur.

İnsülin Pompa Eğitimi İçeriği Ne Olmalıdır?

A- **Pompa öncesi eğitim**

1. CSII nın avantajları
2. Beden imajı değişiklikleri ve üstesinden gelme
3. DKA riskinin yüksek olduğunu bilmesi
4. Hipoglisemiyi daha az hissedeceğini bilmesi

B- **Pompanın Takılması**

1. Pompa hakkında CD izlemi
2. El kitapçığının okunması
3. Pilin Değiştirilmesi
4. Butonların kullanımını öğrenme
5. Zamanı ayarlama
6. Boluslar
7. Total günlük dozlar

Maksimum boluslar

Maksimum bazal oran

C- İnsülin İnfüzyonunun **Hazırlanması**

1. Şırınganın doldurulması ve yerleştirilmesi
2. Havasının çıkarılması
3. 5 ünite bolüsün dışarı verilmesi
4. İğnenin takılması

Bölgenin belirlenmesi

iğnenin takılması

İğnenin tespit edilmesi

Bolus verilmesi

D- **Oluşabilecek Problemler**

1. Alarmlar

2. Yüksek kan şekeri seviyeleri

a) Mümkün olabilecek nedenleri gözden geçirme: İnsülin azlığı, az bolüs verme, uzun süre aynı bölgenin kul-

lanımı, hastalık, hava kabarcığının çıkarılması, kanülün tıkanması, takılan bölgeye bağlı absorbsiyon bozukluğu

2 kez üstüste kanşekeri yüksekse seti değiştir

b) insülin kalemi ile enjeksiyonu yap

c) Keton bak ve doktoru ara

4. Düşük kan şekeri seviyeleri

Mümkün olabilecek nedenleri gözden geçirme:

Fazla bolus verme,

Düşük karbonhidratlı öğün,

Fazla egzersiz

Önlenebilir işlemler:

- Genellikle yemek öncesi ve araba kullanmadan önce kan şekerine bakmak,
- Arabada karbonhidrat içeren yiyecekler bulundurmak
- Aile üyelerine glukagon yapılmasını tekrarlamak

E- **Günlük Kontrol**

1. İnfüzyon setleri

Setleri kontrol et

Enjeksiyon alanını kontrol et

2. Banyo yapmak, yüzme ve sporlar

3. Kan şekerine bakma

Günde en az 4 kez bak

Daha fazla bakılabileceğini bil

Mutlaka yatmadan önce bak

İnsülin pompası takarken gerekli malzemeler hasta ile birlikte değerlendirilmelidir:

- Hızlı etkili insülinler
- İnsülin pompası
- İnsülin pompa rezervuarı
- Takma aparatı
- İnfüzyon seti

Eğitim günü neler yapılmalıdır?

- Bazal dozların pompada ayarlanması
- İnfüzyon alanının belirlenmesi
- İnfüzyon seti seçimi ve bu setlerin doğru kullanımı
- Yedek set ve ilaç bulundurma gerekliliği anlatılır.
- Set takma adımları
- Rezervuar dolumu yapma
- Setle birleştirme ve pompaya yerleştirme
- Seti pompaya yerleştirdikten sonra setin havasını çıkartma
- Seti vücuda takma
- Set değiştirme sıklığı
- Gerektiğinde evde pompa ayarlarının nasıl değiştirilebileceği anlatılır
- Geçici bazali, hastalık durumu ve sporda nasıl kullanması gerektiği öğretilir.
- Ek doz ne zaman ve nasıl yapılır?
- Düzeltme dozu hesaplama
- Hipoglisemide ne yapılır?
- Hiperglisemide ne yapılır?
- Yanında bulundurması gereken malzemeler konusunda eğitimleri verilir.

Pompa Tedavisi Başlangıcından Önceki Gün Neler Yapılmalıdır?

1. Uzun etkili insülini kullanmayı bırakın.
2. Hızlı etkili insülin enjeksiyonlarına yemeklerden önce devam edin
3. Yüksekleri kapatmak için "düzeltme formülü" kullanın.
4. Orta veya uzun etkili insülinlerin kesilemediği durumlarda tedavinin ilk 12 ila 24 saati için azaltılmış bir bazal miktar (hesaplanan başlangıç oranından %50 daha az) vermek için geçici bir bazal hız programlayın.
5. Telefon veya bilgisayarınıza insülin pompası ve CGMS için gerekli yazı-

lımları indirin ve kurun.

İnsülin Pompa Ayarı için ihtiyacımız olan hesaplamalar ve rakamlar nelerdir?

1. Bazal Hız Ayarı

- **Azaltılmış doz ayarı yöntemi:** Pompa öncesi total insülin dozu %25 azaltılarak günlük pompa dozu bulunur. Bunun %50'si bazal hız, %50'si bolus yemek öncesi doz olarak belirlenir. Total bazal doz, 24'e bölünerek saat başı gidecek doz saptanır. Total yemek öncesi bolus doz ise 3'e bölünerek her öğün öncesi doz belirlenir.
- **Kiloya göre doz ayarı yöntemi:** Olgunun mevcut kilosu, 0.5 ile çarpılarak günlük total pompa dozu bulunur. Bunun %50'si total bazal doz, %50'si total bolus doz olarak ayrılır.
- **Kombine doz ayarı yöntemi:** Azaltımış doz ile kiloya göre doz toplamı, ikiye bölünür; çıkan sonuç günlük total pompa dozudur. Bunun %50'si total bazal doz, %50'si total bolus doz olarak ayrılır.

1. İnsülin duyarlılık faktörü **(IDF):** İnsülin sensitivite faktörü(ISF), Düzeltme faktörü (bolusu), Ekleme faktörü olarak da adlandırılır. 2-4 saatlik bir süre içinde 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülin tarafından azaltılan kan şekeri miktarıdır. Dört formülasyonda hesaplanır.

- **1800 kuralı:** İnsülin duyarlı bireylerde, hızlı etkili insülin kullanımında tercih edilir. 1800 / Total günlük İnsülin dozu olarak hesaplanır.
- **1500 kuralı:** İnsülin rezistan bireylerde, kısa etkili insülin kullanımında tercih edilir. 1500 / Total günlük İnsülin dozu olarak hesaplanır.
- **2000 kuralı:** Sık hipoglisemi,habersiz hipoglisemi olgularında tercih edilir. 2000 / Total günlük İnsülin dozu olarak hesaplanır.
- **4.**44 x Karbonhidrat/İnsülin

Düzeltme bolusu; insülin duyarlılık faktörü kullanılarak hesaplanır. Bu formül:

(Mevcut Kan Şekeri-Hedef Kan Şekeri) / IDF = Düzeltme Bolusu

Öğüne özgün total bolus hesaplamasında; (karbonhidrat sayımına göre yemek bolusu + kan şekerine göre düzeltme bolusu) – Aktif insülin çıkarımı göz önünde bulundurulur.

İnsülin pompa içerisinde yer alan bolus sihirbazı, bu formülasyonları başlangıçta yapılan girişler ile otomatik olarak yapar ve öneride bulunur. Bolus Sihirbazı, hastanın bireysel olarak programlanmış Aktif İnsülin Süresine göre aktif insülin miktarını izler ve hesaplar. Bir hastanın KŞ'si hedefin üzerinde olduğunda, Bolus Sihirbazı, Tahmini Toplamı hesaplamadan önce aktif insülini düzeltme insülininden çıkarır.

2. Karbonhidrat/İnsülin oranı (KH/İ): Bir ünite insülinin kaç gram karbonhidratı etkilediğini gösterir. Üç şekilde hesaplanır:

- **300 kuralı:** İnsülin rezistan obez bireylerde tercih edilir. 300 / Total günlük İnsülin dozu olarak hesaplanır.
- **450 kuralı:** İnsülin duyarlı zayıf veya normal kilolu bireylerde tercih edilir. 450 / Total günlük İnsülin dozu olarak hesaplanır.
- İnsülin duyarlık faktörü / 3 formülüde tercih edilebilir.

KH/İ oranı doğruluğu için bazı koşulların sağlanmış olması gereklidir:

- Bireyin öğün öncesi ve öğün sonrası kan glukoz sonuçlarının hedeflenen düzeylerde olması
- KH alımı öğünden öğüne veya günden güne farklılık göstermemeli
- Karbonhidrat içeriği bilinen az yağlı yemekler yemek
- Öğün aralarında yemek yememek

Postprandiyal 2.saat tokluk kan şekeri, 140 mg/dL üzerinde değil ise KH/İ oranı doğru hesaplanmıştır. Daha yüksekse, azaltılır; düşükse arttırılır.

3. Hedef glukoz değeri: Açlık 70-100, tokluk 100-140, gece 100-130 mg/dL olarak ayarlanır.

4. Aktif insülin zamanı: Aktif İnsülin Süresi 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 saat izleyecek şekilde ayarlanabilir. Hızlı etkili insülinin glikozu düşürme süresi her bireye göre değişir. Yetişkin için 4-5 saat, çocuk için 3-4 saat ve gebeler için 3-4 saattir. 7-8 saatlik aktif insülin süreleri kristalize insülin kullanılıyor ise gereklidir.

Önce gece sonra gündüz bazal hız ayarlaması sabah-öğlen-akşam olarak yapılır. Bazal hız ayarlaması esnasında egzersiz yapılmaz, ara öğün verilmez. Hastalık durumlarında ertelenir. Bazal oranlarda yapılan değişiklikler, gözlenen kan şekeri artışı veya düşüşünden 2 ila 3 saat önce başlayacak şekilde programlanmalıdır. Hedef, glisemik sapmanın oluşmasını engellemektir.

Takipte Gece Bazal Hızın Düzenlenmesi

Tek bir bazal doz ile başlanır. 3F (First Fasting Fix) kuralı ile başlanır. Yani öncelikle gece bazal hız düzenlenmelidir. Gece boyunca optimal glisemik kontrolü elde etmek, gece hipoglisemi riskini en aza indirir; hastaların gece boyunca uyumasına ve hedef dahilinde uyanmasına izin vererek; hastalar düşükleri tedavi etmediği veya yüksekleri düzeltmediği için gündüz bazal değerlendirmesini kolaylaştırır. Yatmadan önce kan şekerleri mutlaka en az 100 mg/dL olmalıdır. Takipte zaman dilimlerinde (uyku zamanından uykunun ortasına; uykunun ortasından uyanmaya) yükselme/düşme modellerini gözlemleyerek gece kontrolü değerlendirilmelidir. KŞ >30 mg/dL **yükselir veya düşerse;** gözlenen yükselme veya düşüşten 2 ila 3 saat önce %10-20 oranında ayarlanmalıdır. KŞ 70 mg/dL'nin altına düşerse; hastaya düşük olanı tedavi etmesi ve %10-20 oranında düşürmesi söylenmeldir.

Takipte Gündüz Bazal Hızın Düzenlenmesi

Gündüz bazal hızın düenlenmesinde 2 yöntem kullanılabilinir:

1. Açlık (öğün atlama) yöntemi

Atlanan öğün zaman diliminde

1.gün: kahvaltıdan öğle yemeğine,

2.gün: öğle yemeğinden akşam yemeğine

3.gün: akşam yemeğinden yatmadan önce kan şekerleri değerlendirilir.

Atlanan öğün süresi boyunca yükselme/düşme düzenine göre bazal oran(lar)ı ayarlanır. Atlanan öğün süresi boyunca kan şekeri stabil kalmalıdır.

- Artış veya düşme >30 mg/dL olmamalıdır.
- KŞ>30 mg/dL yükselir veya düşerse: oran %10-20 arttırılır veya azaltılır.

1. Aç kalmadan: Çocuklarda ve gebelerde tercih edilen yöntemdir. Yemek sonrası 2 saatlik kan şekeri ve bir sonraki yemek öncesi kan şekeri ile karşılaştırarak bazal oranları değerlendirilir. Yemekten iki saat sonraki kan şekerleri, yemek öncesi kan şekerlerinden 30 ila 60 mg/dL daha yüksek olmalıdır. Ara öğün alınmamalı; yemekten sonra düzeltme bolusu yapılmamalı (>250 mg/dL olmadığı sürece)'dır.

- Kan şekeri >60 mg/dL veya hedefin altına düşerse: %10-20 azaltılır.
- <30 mg/dL KŞ yükselir veya aynı kalırsa: %10-20 arttırılır.

Takipte Bolusların Düzenlenmesi

Üç faktör göz önünde bulundurulur.

1. Karbonhidrat/İnsülin Oranı: Hastaya talimat verilir:

Karbonhidrat içeriği bilinen az yağlı yemekler yemek.

Öğün aralarında yemek yememek.

- Her yemek öncesi KŞ'yi yemekten sonraki 2 saatlik KŞ ile karşılaştırarak KH/İ oranını değerlendirilir. Yemekten 2 saat sonra KŞ, yemek öncesi KŞ'den 60 mg/dL'den fazla artmışsa: KH/İ oranını %10-20 veya 1 ila 2 gram/birim azaltılır. Yemekten 2 saat sonra KŞ, yemek öncesi KŞ'ye göre 30 mg/dL'den daha az arttıysa; KH/İ oranını %10-20 veya 1 ila 2 gram/birim arttırılır.

İnsülin duyarlılık faktörü

Öğün sonrası 2.saat glukoz hedefi: ADA: ≤180 mg/dL, AACE: ≤140 mg/dL, Gebelik: ≤120 mg/dL olmalıdır.

Düzeltme öncesi kan şekeri, düzeltme sonrası 2 ve 4 saatlik kan şekerleri ile karşılaştırarak IDF değerlendirilir. Düzeltme sonrası, 2 saatlik kan şekeri hedefin yaklaşık yarısıdır ve 4 saatte hedefe ulaşır. Düzeltme sonrası 2 saatlik kan şekeri hedefin yarısında değilse ve 4 saatlik düzeltme sonrası hedefte değilse: IDF'yi gerektiği gibi %10-20 ayarlayın.

2. Bolus sihirbazı hedef aralıkları ve aktif insülin süresi

Kan şekeri hedef aralıkları ve aktif insülin ayarları hasta geçmişine, glisemik farkındalığa ve klinik yargıya dayalıdır. Bu ayarların nadiren değiştirilmesi gerekir ve yalnızca birincil ayarlar (bazal oranlar, KH/İ ve IDF) doğru şekilde ayarlandıktan sonra yapılmalıdır.

Geçici Bazal Hızlar

- Fazla yağlı yemek durumunda yemek sonrası bazal ayar %60 artırılmalıdr.
- Hastalık durumlarında bazal ayarlar %80 artırılmalıdır.
- Ön görülen stres durumlarında 1-2 saat öncesi ve stres sonrası 2 saat bazal hız %80 artırılmalıdır.
- Uzamış inaktivite durumunda 3 saat süre ile bazal hız %40 arttırılmalı ve en kısa sürede aktif olunmalıdır.
- Uzamış aktivite durumlarında 1-2 saat öncesi başlayacak şekilde, minimum 2 saat bazal hız %50 azaltılmalıdır.
- Menstrüel siklus öncesi bazal hız %50 artırılmalı; mens esnasında %30 azaltılmalıdır.
- Alkol alımı esnasında, her 1 birim için 2 saat boyunca bazal hız %40 azaltılmalıdır.

İnsülin Pompa Bolus Tipleri ve Tercih Edilecek Durumlar

1. **Normal bolus**

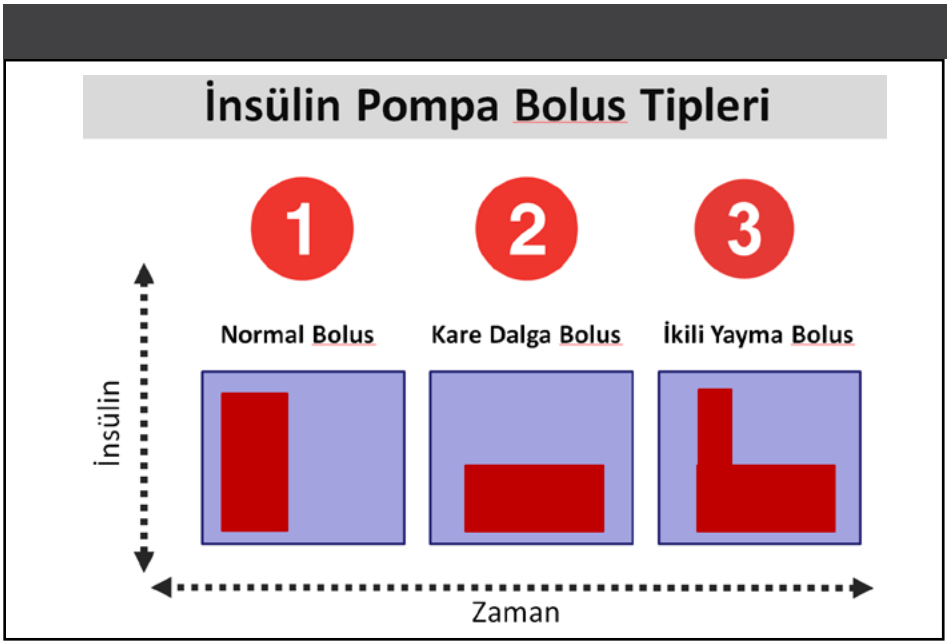
- Günlük yemek ve ara öğünler için genellikle tercih edilen bolus tipidir.
- Karbonhidrat içerik, yağ düşük öğünler için tercih edilir.
- Yüksek kan şekeri düzeylerini düzeltmek için kullanılır.
- İnsülini dakikalar içinde gönderir.

2. **Kare/Yayma dalga bolus**

- Toplantı ve kokteyl yemeklerinde (açık büfe, uzun süren yemek zamanı) ve gastroparezi durumlarında uygulanan bolus tipidir.
- Yüksek yağ ve protein, düşük karbonhidrat içeren öğünler için tercih edilir.
- İnsülini eşit hızla 30 dakika ile 8 saat arasında istenen zamanda gönderir. Örneğin; 2 saat süresince kare bolus

3. **İkili yayma/Dual dalga bolus**

- Şimdi ve sonra bolusu olarak da adlandırılır.
- Çabuk emilen besinler ile geç emilenlerin birlikte karışık (Pizza,hamburger, kebap,baklagiller) yendiği durumlarda tercih edilir.
- Karbonhidrat, yağ ve protein içeriği fazla olan öğünler için tercih edilir.
- Toplam insülin miktarı, normal ve kare dalga olan kısımları ve toplam



İnsülin Pompa Bolus Tipleri

infüzyon süresi belirlenir. Örnek: %70 yemek sırasında, %30'u 2 saatlik kare şeklinde.

Bolus Sihirbazı Sistemi

Kan glukoz düzeyi pompada belirir. Karbohidrat miktarı pompaya girilir. Bolus sihirbazı önerilen dozu hesaplar. Bolus sihirbazı tüm bolusları (öğün bolusu, düzeltme bolusu) takip eder. Bolus olarak verilen insülinleri "aktif insulin" olarak kaydeder. Bazal insulini aktif insülin olarak saymaz. Aktif insulin sadece düzeltme bolusunda hesaba katar; yemek bolusunda katmaz.

Pompa Tedavisine Başladıktan Sonra Takip

İnsülin pompası ile tedavi edilen tip 1 diyabetli hastalarda, klinik ziyaretlerin sıklığı ve insülin rejiminde ayarlamalar hastanın ihtiyaçlarına göre değişir. 3-4 gün ayaktan yakın izlem; haftalık teletıp ile kan şekeri takibi; 1-3 ay aralıklarla klinik izlem yapılabilir.

İnsülin Pompa Komplikasyonları

1. Hiperglisemi veya ketoasidoz

- Öğün yenmiş ve karbonhidrat az hesaplanmış
- İnfüzyon bölgesinde sorun
- İnfüzyon setinde sorun
- Enfeksiyon olabilir.

Kan şekeri 250 mg/dL üzerinde ve keton negatif ise; pompa ile düzeltme bolusu gönderilir. Kan şekeri 1 saat sonra kontrol edilir. Kan şekeri azalıyorsa sorun yok, takip edilir. Kan şekeri aynı veya yükseliyor ise, kalem insülini kullanılarak düzeltme bolusu verilir. İnfüzyon seti değiştirilir. Normale dönünceye kadar saat başı kan şeker takibi yapılır.

Kan şekeri 250 mg/dL üzerinde ve keton pozitif ise; kalem insülin ile düzeltme

bolusu yapılır ve infüzyon seti değiştirilir. Saat başı kan şeker takibi yapılır. Gereğinde düzeltme bolusu pompa ile verilir. Bol su içmesi öğütlenir. Glikoz yükselmeye devam eder, keton pozitif ve bulantı-kusma-nefes darlığı eklenir ise en yakın acil servise başvuru sağlanır.

1. **Hipoglisemi**
- Aşırı egzersiz
- Fazla insülin
- Bolus sihirbazı kullanılmalı
- Karbonhidrat sayımı kontrolü
- 15:15 kuralı öğretilmesi
- Glukagon kullanımı ve eğitimi

2. **Pompa ve set sorunları**
- Sette kan var
- Sette hava var
- Rezervuar doğru takılmamış
- Rezervuarda hava var
- Rezervuar boş
- İnfüzyon setinde sızıntı var.

3. **İnfüzyon yerinde enfeksiyon**
- Kızarık
- Ağrılı
- İrritasyon

Kaynaklar

1. Çetinkalp, Ş. ve Taylan Kabalak, "Portabl İnsülin Pompaları", Aktüel Tıp, Diyabet Forumu, Ed.M.Temel Yılmaz. 2003 (8);2 : 19-24.
2. Çetinkalp, Ş., "Diyabet Yönetiminde Son Gelişmeler: İnsülin pompaları ve Glikoz Sensörleri", Galenos Aylık Tıp Dergisi, cilt 7 sayı 89,101-104, Mart 2004.
3. Çetinkalp, Ş., " Tip 1 Diyabette İnsülin Pompa Tedavisi", Türk Diyabet Yıllığı 2009: 125-129.
4. Bruce Bode, Pumping Protocol, A Guide to Insulin Pump Therapy Initiation, Medtronic, 2012
5. Çetinkalp,Ş., "Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi" Endokrinoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 4.basım, bölüm 7: Diabetes Mellitus, sayfa 699-709, 2013.
6. Çetinkalp,Ş.,O.Deyneli, T. Kabalak, "İnsülin Pompaları ve Glikoz Sensörleri" Endokrinoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 4.basım, bölüm 7: Diabetes Mellitus, sayfa 711-720, 2013.
7. Çetinkalp,Ş.," İnsülin Pompası ile İlgili Acil Durumlar", Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2016; 9(2): 98-102.
8. Çetinkalp,Ş.," İnsülin Pompa Tedavisinin Dünü, Bugünü, Yarını", editör Prof.Dr. İlhan Yetkin, Hızlı Etkili İnsülinler ve İnsülin Pompa Tedavisi, sayfa 38-45, Cinius Yayınları, İstanbul, Nisan 2018.
9. Çetinkalp,Ş., Ilgın Yıldırım Şimşir,"Diyabette Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu", Vakalarla Diyabet 2018, editör C.Yılmaz, ISBN 978-605-9528-98-6, sayfa 177-184, İstanbul, 2018.
10. Şevki Çetinkalp, "İnsülin Pompa Tedavisi ve Glukosensörler", Biyosensörler ve in vitro Diyagnostik, editörler Hilal Koçdor, Figen Zihnioğlu, Aysun Pabuçcuoğlu, Ferhan Sağın, 9.bölüm, sayfa 101-112, Ege Üniversitesi Basımevi,ISBN 978-625-00-0303-9, İzmir, 2021
11. Şevki Çetinkalp," İnsülin pompası ve sürekli glukoz ölçüm sistemleri (CSII, CGMS), Türk Diyabet Yıllığı 2020-2021, editör Fırat Bayraktar, Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danışmanlık Organizasyon Yayıncılık Ltd Şti, ISBN 978-605-74449-1-2, sayfa 157-168, Haziran 2021.
12. İnsulin Pumps. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2022;45:S97–S112.

YAŞLI BİREYLERDE ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI

Uzm. Hemş. Sultan YURTSEVER ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Sağlık alanındaki gelişmeler, beklenen yaşam süresinin artması ve doğurganlık hızlarındaki azalma gibi nedenler ile dünya nüfusu hızla yaşlanmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı birey sayısı hızla artmıştır. Yaşlanma ile birlikte bireylerde kronik hastalık sayısında artış ve buna bağlı çoklu ilaç kullanımı oldukça sık görülen bir sorundur. Yaşlı bireylerdeki ilaç tedavisinin amacı hastalıkların tedavisi ve yaşam kalitesinin arttırılmaya çalışılmasıdır. Yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek intoksikasyon ve yan etkilerin önlenebilmesi için akılcı ilaç kullanım yaklaşımı benimsenmelidir. Bu derleme makalesindeki amaç yaşlı bireylerde görülen çoklu ilaç kullanımında dikkat edilmesi gerekenler ve akılcı ilaç kullanımının önemini açıklamaktır.

Giriş

Ortalama yaşam süresinin artması nüfusun yaş ortalamasını yükselterek yaşlı nüfusun tüm toplumdaki oranını yükseltmiştir. Genel olarak 65 yaş üstü dönem yaşlılık olarak bilinmek ile birlikte 65-74 yaş arası dönem erken yaşlılık, 75 yaş üstü olan dönem ise geç yaşlılık dönemi olarak tanımlanmaktadır. Dünya da ve ülkemizde sağlık alanında meydana gelen gelişme ve ilerlemeler bireylerin yaşam standartlarını arttırmış, ölüm oranlarını azaltmış ve ortalama yaşam süresinin artmasına neden olmuştur. Çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azaldığı ve doğal yaşam döngüsünün bir parçası olarak adlandırılan yaşlılık süreci bireylerde fiziksel ve ruhsal pek çok değişikliğe sebep olmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte meydana gelen fizyolojik, biyolojik ve fonksiyonel değişiklikler yaşlı bireylerde kronik hastalık gelişimine ve buna bağlı çok sayıda ilaç kullanımına sebep olmaktadır.

Birçok ilacın eş zamanlı olarak kullanılması olarak tanımlanan polifarmasi yaşlılarda oldukça yaygın bir sorundur ve polifarmasi ile ilaç yan etkileri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Yaşlıların farklı hastalıklarına yönelik olarak birçok ilacı bir arada kullanmak zorunda olmaları, genellikle uzmanlık alanları farklı olan hekimlerin birbirinden bağımsız olarak ve yaşlının başka bir sistem hastalığına yönelik kullandığı ilacı sorgulamayarak, sorguladığında ise reçete edeceği ilaç ile etkileşimini dikkate almayarak reçete yazmaları istenmeyen ilaç etkileşimlerine ve yan etkilere neden olabilmektedir. Yaşlılıkta yan etki ve intoksikasyon riskinden dolayı ilaç kullanımına çok daha fazla özen gösterilmelidir. Yaşlılarda ilaç yan etkileri büyük ölçüde polifarmasi ve yaşlıların multipl sağlık profesyonelleri tarafından takip edilmesi, ilaçlar hakkında bilgi verilmemesi ve ilaç yazıldıktan sonra takip yapılmaması gibi sağlık profesyonellerine bağlı hatalardan kaynaklanmaktadır.

Yaşlı Bireylerde İlaç Tedavisini Etkileyen ve Risk Oluşturan Durumlar

- Yaşlanma ile ilgili fizyolojik değişiklikler,

- Yaşlı bireyin sağlık durumu,
- Çok sayıda ilaç kullanım durumu,
- İlaç reaksiyonları,
- Bilişsel durum değişiklikleri,
- Yaşlı bireyin kullanmakta olduğu ilaçlara yönelik bilgi durumu,
- Mevcut ekonomik durum,
- Önerilen tedavi protokolünün takibidir (tedaviye uyum).

Yaşlılarda Uygunsuz Reçeteleme

Yaşlılarda uygunsuz reçeteleme çoklu ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan ve ilaç yan etkilerinin görülmesine sebep olan bir etmendir. Yaşlılarda reçetesiz olarak ilaç kullanım oranın oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Yaşlı bireylerde ilaç kullanımına yönelik yapılmış olan bilimsel çalışmalarda reçetesiz olarak satın alınan ilaçlar arasında özellikle ağrı kesiciler, laksatifler ve vitaminler olduğu bildirilmektedir.

Yaşlılarda ilaç kullanımında hastaneye yatma ve bunun getirdiği sosyal ve ekonomik sorunlardan sorumlu tutulan üç faktör vardır;

1. Kullanılan ilaçların yan etkileri;

Nedenleri:

- ✓ Birçok ilacın bir arada kullanılıyor olması,
- ✓ Birkaç hastalığın bir arada olması,
- ✓ Hastalıkların şiddeti,
- ✓ Reçete edilen ilaç türleri,
- ✓ Yaşlanma nedeniyle organlarda meydana gelen değişikliklere bağlı ilaç etkilerinin de farklılaşması.

2. Birkaç ilacın bir arada kullanılıyor olmasına bağlı olarak ilaçların birbirinin etkisini artırması ya da engellemesi,

3. Kullanılan ilaçların mevcut olan diğer hastalıkları artırmasıdır.

Çoklu İlaç Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler

- ***İlaçlar gerekli*** laboratuvar incelemeleri yapıldıktan sonra reçete edilmelidir,
- Tedaviye başlamadan ***önce*** hastalık tanısı konulmuş olmalıdır, sadece hastalık belirtileri için ilaç kullanımı ***önerilmemelidir***,
- Tıbbi sorunlar elverdiğince ilk seçenek olarak ilaçsız tedavi edilmeye ***çalışılmalıdır***,
- Başka doktorlar tarafından ilaç yazılıp yazılmadığı mutlaka sorgulanmalıdır,
- Tedavi kişiselleştirilmiş ve bireye ***özgü*** olmalıdır,
- ***İlaca*** mümkün olan en düşük dozda başlan***ıl***malıdır. Gerekli hallerde ilacın dozu kontrollü olarak arttırılmalıdır,
- ***İ***laç tedavisi mümkün olduğunca basit düzeye indirgenmelidir,
- Sakinleştirici *özelliği* bulunan ilaçlar yaşlı bireyin günlük yaşam aktivitelerini etkileyebileceği için dikkatli kullanımı ***önerilmelidir***,
- Yan etkisi yüksek olan ilaçlar mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalıdır,
- Hastalığa ve tedaviye uyumu arttırmak için ilaç kullanım takvimi ve *çizelgesi* hazırlanmalıdır,
- ***İlaç*** tedavileri gözden geçirilerek gereksiz ilaçlar tedaviden çıkarılmalı ve tekrar yazımlar önlenmelidir,
- Yaşlı hasta bakımından sorumlu multidisipliner ekipte bir klinik eczacının yer alması sağlanmalıdır,
- ***İlaç*** yan etkilerinin azaltılması ve uygunsuz reçetelemenin ***önlenmesi*** için eczacıların ***önerilerinin*** alınması sağlanmalıdır,
- Bilgisayarlı tedavi giriş sistemlerinde ilaç döküm formlarının hazırlan-

ması sağlanmalıdır,

- Yaşlı bireylerin kullanmakta olduğu reçeteli ve reçetesiz ilaçları getirmesi istenmelidir; reçetesiz olarak tüketilen vitaminler, laksatifler, mineraller, analjezikler ve bitkisel, doğal ilaçlar da ***çoklu*** ilaç kullanımında oldukça ***önemlidir***,
- İlaç tedavi yöntemlerinde akılcı ilaç kullanımı tercih edilmelidir.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Dünya Sağlık Örgütü akılcı ilaç kullanımını (AİK), hastaların ilaçları klinik ihtiyaçları karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde ve en düşük maliyette almalarını gerektiren kurallar bütünü olarak tanımlamıştır. Yaşlı bireylerde akılcı olmayan ilaç kullanımına bağlı tedaviye uyum düzeyinde azalma, yan etki ***görülme sıklığında artma***, ilaçlara karşı direnç gelişme, hastalıkların yeniden tekrarlaması ve tedavi maliyetlerinde artış görülmektedir. *Dünyada ve ülkemizde akılcı olmayan ilaç kullanımı örnekleri aşağıda belirtildiği gibidir;*

- İlaçların uygulama yolu, dozu ve süresinde gereken özenin gösterilmemesi,
- İlaçların gereksiz ve uzun süreli kullanımı
- Gerekli haller dışında çoklu ilaç kullanımı,
- İlaçların su dışında diğer sıvı içecekler ile kullanılması,
- Son kullanım tarihi geçmiş olan ilaçların kullanılması,
- Hekim önerisi dışında uygunsuz tedavi seçeneklerine başvurulması,
- Gerekli haller dışında enjeksiyon yaptırmak ve vitamin kullanmak,
- Bilinçsiz bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri tüketmek,
- Antibiyotiklerin gereksiz kullanımıdır.

Yaşlı Bireylerin *İlaç Kullanımlarında Hasta ve Aile Eğitimi*

Yaşlı bireylere planlanan ilaç tedavilerinin kişiye uygun olmasının yanı sıra verilecek eğitimlerin de bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Çünkü bireyselleştirilmiş eğitim programları yaşlı bireylerde kullanılan ilaç bilgilerini ve tedaviye uyumu olumlu yönde etkilemektedir. Yaşlı bireylerde intoksikasyonları önlemek ve doğru ilaç kullanımını sağlamak için hasta ve aile eğitimlerinde aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir;

- Yaşlı bireylere her yakınma için hemen ilaç almamaları gerektiği önerilmelidir,
- Her sağlık kontrol ve muayenesine kullanmakta olduğu ilaçları da beraberinde getirmeleri gerektiği açıklanmalıdır,
- Alkol, sigara ve kafeinli içecek durumlarını mutlaka hekimine iletmesi gerektiği açıklanmalıdır,
- İlaçlarını hekiminin önerdiği doz ve sürede kullanması gerektiği açıklanmalıdır,
- İlaçlara bağlı istenmedik yan etkilerin neler olabileceği açıklanmalıdır,
- Doz atlama, yanlış ilaç kullanımı ve yan etki durumları konusunda mutlaka hekimini bilgilendirmesi gerektiği açıklanmalıdır,
- İlaç kullanımında hafıza problemleri ve unutmaya karşı takvime işaretleme yöntemini kullanabilecekleri belirtilmelidir,
- Bitkisel ürünler ve bilinçsiz gıda takviye kullanımının ilaçların etkinliğini değiştirebileceği yaşlı birey ve ailesine açıklanmalıdır,
- Sakinleştirici ilaç, antidepresan ve kaşıntı-alerji ilaç kullanım durumlarında araç kullanmaktan kaçınılması gerektiği açıklanmalıdır.
- Yaşlı bireyin ilaç tedavisine yönelik ilaç kullanım şemasının oluşturulma-

sı ve detaylı bilginin yazılarak verilmesi sağlanmalıdır,

- İlaç dozları ilaç kutularının üstüne büyük harfler ile yazılarak kullanım amacı belirtilmelidir,
- Yaşlı bireylere günlük ilaç kutusu temin edilmelidir ve ilaçların renginin ve şeklinin görülebilmesi için bu kutunun tercihen şeffaf bir renkte olmasına özen gösterilmelidir,
- İlaç tabletleri günlük olarak sayılıp yaşlı bireyin ilaç kullanımına uyup uymadığı takip edilmelidir,
- Yutma güçlüğü olan yaşlı bireylerde ilaçların katı formları yerine var ise sıvı halde olan formlarını tercih edilebileceği açıklanmalıdır,
- Reçetesiz olarak satın alınıp kullanılan ilaçların zararları konusunda yaşlı birey ve ailesi bilgilendirilmelidir.

SONUÇ

Yaşlı bireylerde ilaç kullanımı ve yönetimi oldukça önemlidir. Yaşlı bireylere bakım veren tüm sağlık kuruluşlarında hastaların ilaç tedavileri sorgulanıp gereksiz çoklu ilaç kullanımı önlenerek akılcı ilaç yaklaşımı benimsenmelidir. İlaçların gerek ev ortamında gerekse de sağlık hizmeti veren kuruluşlarda kişisel ihtiyaçlara uygun doz aralığında, yeterli zaman diliminde etkin ve güvenilir bir şekilde verilmesi yaşlı bireylerin yaşam kalitelerine olumlu yönde katkı sağlamakla ile birlikte morbidite ve mortalitenin azaltılmasına da oldukça büyük katkı sağlayabilir. Bununla birlikte uygunsuz ilaç kullanımlarının erken dönemde tespit edilebilmesi için yaşlı bireylere bakım veren tüm sağlık profesyonellerinin ilaç kullanımları ile ilgili bilgi ve deneyimlerini arttırması ve akılcı ilaç kullanım ilkelerini benimseyip farkındalık oluşturması ülkenin sağlık ekonomisine de katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Elkin N. (2020). Yaşlılarda polifarmasi ve akılcı ilaç kullanımına aile hekimliği yaklaşımı. IGUSABDER, 11 (2020), 279-290.
2. Gümüştakım R.Ş, Başer D.A. (2019.) Birinci basamakta yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Bir kırsal alan örneği. Türk Aile Hek-Derg, 23 (1): 2-8.
3. Tarhan G, Uslu A.U, Kavaklı O, Karagülle M, Özgüles B. 2020.Rational drug use in elderly patients. Osmangazi Journal of Medicine, 42(2): 130-139.
4. Türk Geriatri Derneği. Ed; Aydos, T.R., Kutsal, Y.G. (2022). Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. Ankara: Hangar Marka İletişim Reklam Hizmetleri Yayıncılık Ltd. Şti.
5. Akıcı A, Kalaça S. (2013). Topluma yönelik akılcı ilaç kullanımı. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı, SGK Yayın, 93.
6. Awad A, Hanna O. 2019. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. PLoS ONE 14(6): e0218174.
7. Talarska D, Kropinska S, Strugała M., Szewczyczak M., Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. (2017). The most common factor shindering the independent functioning of theelderly at home by age and sex. Eur RevMedPharmacolSci, 21(4), 775-785.
8. Sahin DS, Özer Ö, Yanardağ MZ. (2018). Yaşlı Bireylerin İlaç Kullanımına İlişkin Davranışlarının SosyoDemografik Değişkenler Açısından İncelenmesi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 6(1): 15-25. doi: 10.24998/maeusabed.420301
9. Ergün Y, Aykan DA, (2019). İlaç kullanımı: Genel prensipler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2019; 28(1): 19-27.
10. Karadakovan A, (2014). Yaşlı Sağlığı ve Bakım, Akademisyen Kitabevi, Ankara
11. Arslan Ş, Atalay A, Gökçe Kutsal Y, (2000). Yaşlılarda ilaç tüketimi. Turk J Geriatr. s.56-60.

12. Gökçe-Kutsal Y, (2006). Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı, Türk Geriatri Dergisi s: :37-44.
13. Maxwell SR. 2016. Rational prescribing: the principles of drug selection. Clin Med (Northfield Il), 16(5): 459.
14. Bilgili N, Kitiş Y, (2018). Yaşlılık ve Yaşlı Sağlığı, Vize Yayıncılık, Ankara.
15. Solmaz T, (2009). Evde yaşayan yaşlılarda ilaç kullanımı ve ilaç kullanım yetisi. Turk J Geriatr; 12: 72-81.
16. Özer E, Özdemir L, (2009). Yaşlı Bireyde Akılcı İlaç Kullanımı ve Hemşirenin Sorumlulukları, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi: 42–51.
17. Göz F, Erkan M, (2008). Yaşlılık Sorunlar ve Bakım İlkeleri, Oscar Tıbbi Yayıncılık s.75.
18. Aydın B, Gelal A, (2012). Akılcı ilaç kullanımı: Yaygınlaştırılması ve tıp eğitiminin rolü. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 26(1): 57-63.
19. Alp H, Türk S, Yılmaz S, Tiryaki ÜM, Yiğitbaşı M, (2018). Akılcı ilaç kullanımı. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg; 9 (33): 20-8.
20. Gökçe-Kutsal Y. (2002), Yaşlılarda analjezik ve antiinflamatuar ilaçların akılcı kullanımı. Turgut Yayıncılık, İstanbul. s:173-179.

DİYABETLİ BİREYLERE ARALIKLI AÇLIK/ZAMAN SINIRLAYICI DİYET MODELİ ÖNERİLMELİ Mİ?

Dr. Öğr. Üyesi Tuba YALÇIN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci, azalmış glikoz kullanımı ve aşırı hepatik glikoz üretimi gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize yaygın bir metabolik bozukluktur. Obezitenin de T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Tip 2 diyabetli kişilerin %90'ından fazlası aşırı kilolu veya obezdir. Aralarında aşırı beslenme ve hareketsiz yaşam tarzının da bulunduğu bir dizi değiştirilebilir risk faktörünün bu patolojileri desteklediği kanıtlanmıştır. Fizyolojik olarak, aşırı enerji alımı dolaşımdaki glikoz seviyesini ve serbest yağ asitlerinin düzeyini artırmaktadır. Bu yolla iskelet kası, adipositler, pankreas β hücreleri ve hepatositlerde oksidatif stres teşvik edilmekte ve insülin reseptörlerinin sinyal iletimi değişmektedir. Glikozdan yararlanamayan hücrelerde glikoz emilimi azalmakta; karaciğer glikojenolizinde ve yağ dokusunun lipolizinde artış gözlenmektedir. Adipositlerin plazmada aşırı serbest yağ asitlerini depolama kapasitesi sınırlıdır, bu durum da karaciğerde ektopik yağ depolanmasına yol açmaktadır. Artan lipotoksisite ve oksidatif stres, β hücrelerinin salgılama fonksiyonunu sınırlamakta ve apoptozunu teşvik ederek insülin eksikliğine ve bunun sonucunda hiperglisemiye neden olmaktadır.

Aralıklı açlık diyeti, ağırlık kaybı ve kronik hastalıkları kontrol etme aracı olarak popülaritesi gün geçtikçe artan diyet müdahalelerinden biridir. Artan besin tüketimi ve enerji dengesizliğinin insülin direnci ve T2DM için güçlü risk faktörleri olduğu bilindiğinden, sınırlı enerji alımı gibi kısıtlayıcı müdahalelerin insülin duyarlılığını iyileştirmek ve T2DM prevalansını azaltmak için umut verici yaklaşımlar olduğu açıktır. Günümüzde, T2DM ve obezite prevalansının dünya çapında artmasıyla birlikte, aralıklı açlığın bu koşullara sahip hastalarda ağırlık kaybı için uygun bir diyet tedavisi olup olmadığını belirlemek önemlidir.

Aralıklı açlık diyetleri, birbirini takip eden yeme ve açlık paternlerinden oluşan beslenme döngüsünü kapsamaktadır. Basitliği ve genellikle kalori kısıtlaması gibi geleneksel diyet biçimlerinden daha az karmaşık olduğu düşünüldüğü için son birkaç yılda popülerlik kazanmıştır. Her gün kalori saymayı gerektirmemesi, belirli yiyecek gruplarının yasaklanmaması ve bireylerin günün belirli saatlerinde özgürce yemek yemelerine izin verilmesi nedeniyle çoğu kişi için alternatif bir beslenme şekli haline gelmiştir.

Aralıklı açlık diyetinin birkaç farklı türü bulunmaktadır. Alternatif gün açlığı, modifiye açlık diyetleri, zaman kısıtlı beslenme ve ramazan orucu bunlardan bazılarıdır. Çalışmalarda açlık terimi, enerji alımı yerine sınırlı enerji alım sürelerini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Alternatif Gün Açlığı: Aralıklı açlık çeşitlerinden biri olan alternatif gün açlığı, bir gün (24 saat) yiyecek ve içeceklerin istenildiği kadar tüketildiği ve dönüşümlü olarak ertesi gün (24 saat) enerji içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmediği günleri (enerji gereksiniminin %25'i) kapsa-

yan bir yöntemdir. Açlık günü yemeğinin zamanlaması isteğe bağlıdır; bir kerede tüketilebilir veya gün içerisine yayılabilir.

Modifiye Açlık Diyetleri: Modifiye açlık diyetleri, planlanan açlık günlerinde alınması gereken enerjinin %20-25'inin (yaklaşık 500 kkal) tüketilmesine izin vermektedir. Modifiye açlıkta 5:2 diyet modeli en bilinen formlardan biridir. Kişinin haftanın 5 günü yiyecek ve içecekleri istediği kadar tükettiği, haftanın ardışık olmayan iki günü ise günlük enerji gereksiniminin yaklaşık %25'ini karşılayacak şekilde besin tüketiminin olduğu bir yaklaşımdır.

Zaman Kısıtlı Beslenme: Zaman kısıtlı beslenme, belirli bir saat aralığı boyunca aç kalmayı hedeflemektedir. Zaman kısıtlı beslenme modelinde bireylerin besin tüketimleri kendi isteklerine bağlı olarak günün belirli bir zaman aralığında gerçekleşmektedir. Ne yenildiğinden daha çok, ne zaman yenildiğine odaklanan, besin alımının her gün 8 saat veya daha az bir zaman diliminde yapıldığı bir beslenme düzenidir. Bu yöntem, 16:8, 18:6 ve 20:4 olmak üzere üç varyanttan oluşmaktadır. En sık kullanılan 16:8 yöntemi, 16 saatlik açlık ve ardından 8 saatlik beslenme seansından oluşmaktadır. Bu açlık modelinde genellikle enerji kısıtlaması uygulanmaz. Açlık periyotları dışında isteğe bağlı enerji alımı uygulanmaktadır. Açlık saatlerinde ise su, kahve, maden suyu gibi enerjisi olmayan içecekleri tüketmek serbest olmakla birlikte besin kalitesi veya miktarını değiştirmek için herhangi bir müdahale içermemektedir.

Zaman kısıtlı beslenme modelinde beslenme zamanının günün hangi saat aralığında olacağı konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Konuyla ilişkili yapılan insan çalışmalarında beslenme periyotları;

- ✓ Erken zaman kısıtlı beslenme (eTRF) (saat 08:00-14:00),
- ✓ Gün ortası zaman kısıtlı beslenme (saat 10:00-17:00) ve
- ✓ Geç zaman kısıtlı beslenme (gTRF) (saat 12:00-20:00) olmak üzere sınıflandırılmıştır.

Bu beslenme düzeninin sirkadiyen saatleri etkileyerek metabolik işlevleri düzenlediği bildirilmektedir.

Ramazan Orucu: Ramazan orucu ise sağlıklı yetişkin Müslümanların Ramazan ayı süresince şafaktan gün batımına kadar yiyecek ve içeceklerden (su dahil) kaçınmasıdır. Bu beslenme düzeninde iftar ve sahur olmak üzere 2 ana öğün bulunmakla beraber güneşin batışından doğuşuna kadar geçen süre içerisinde öğün sayısı ve tüketilen besin miktarı konusunda bir sınırlama bulunmamaktadır. Bu, birbirini takip eden 29-30 gün boyunca devam eden, coğrafi konuma ve güneş mevsimine bağlı olarak 10-21 saatlik bir süreyi kapsamaktadır. Diğer aralıklı açlık türlerinin aksine, oruç saati kişi tarafından seçilemez.

Aralıklı açlık diyetlerinin sirkadiyen ritm, bağırsak mikrobiyotası ve metabolik etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Aralıklı Açlık ve Sirkadiyen Ritm

Sirkadiyen ritim, yaklaşık 24 saatlik bir döngü uzunluğu ile davranışsal, fizyolojik ve moleküler değişiklikleri ifade etmektedir. Sirkadiyen saat, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salgılanması, kardiyovasküler sağlık, glikoz homeostazı, vücut ısısının ve enerji dengesinin düzenlenmesi gibi birçok biyolojik süreçte çok önemli bir rol oynamaktadır. Besinler ve yemek yeme zamanlaması, sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Bazı aralıklı açlık modellerinin, enerji metabolizmasında moleküler mekanizmalara ve ağırlık yönetimini yeniden programlayan sirkadiyen ritme uygun olduğu, bu sayede obezite ve diğer kronik hastalıklara karşı koruyucu bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmektedir. Normal beslenme saatleri dışında, özellikle gece geç saatlerde yemek yemenin, sirkadiyen ritmi bozarak enerji dengesini etkilediği, böylece obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkların gelişimine neden olabileceği

bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalar, beslenmenin endojen sirkadiyen ritimlere en uygun şekilde ayarlanması için günün erken saatlerinde gerçekleşen eTRF'nin, obezite ve kardiyometabolik parametreler üzerinde umut verici sonuçlar bildirmektedir. Tip 2 diyabet riski olan obez erkeklerde yapılan bir çalışmada; geç zaman kısıtlı beslenme (gTRF) ve erken zaman kısıtlı beslenme (eTRF) karşılaştırılmış, eTRF'nin açlık glikoz düzeyini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır. Ancak eTRF'nin bazı bireyler için sürdürülebilirliğinin daha zor olabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle zamanlamayı planlarken, diyete daha fazla bağlılık elde etmek ve diyetin uzun vadeli sağlık yararlarını artırmak için bireylerin kronotipinin dikkate alınmasının önemli olabileceği vurgulanmaktadır.

Aralıklı Açlık ve Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ile diyabetin varlığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Bağırsak mikrobiyota bileşimi, bozulmuş glikoz toleransı, glikoz intoleransı ve T2DM'si olan kişilerde önemli ölçüde değişmektedir. Aralıklı açlık diyetlerinin, sirkadiyen ritimler üzerindeki etkisine bağlı olarak mikrobiyotayı da etkilediği öne sürülmektedir.

Yapılan bir çalışmada db/db farelerde aralıklı açlık diyeti ile mikrofloradaki değişimin, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü destekleyebileceği ve bağırsak bariyerinin bozulmasından kaynaklanan hastalık riskini ortadan kaldırabileceği rapor edilmiştir. Alternatif gün açlığının etkisinin incelendiği bir hayvan çalışmasında, alternatif gün açlığı uygulamasından 7 ay sonrasında dışkı örnekleri toplanmış ve genomik DNA dizilimi gerçekleştirilmiş. Çalışma sonunda elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyota bileşiminin aralıklı açlık ile değiştirilebileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada, aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek obezite düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Ancak mikrobiyota bileşimindeki varyasyonun açlık sonrası oluşup oluşmadığına ilişkin veriler belirsizdir ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Açlık sırasında, bütirat, asetat ve laktat gibi fermentasyon ürünlerinin artışına bağlı olarak bağırsak mikrobiyota bileşiminin geliştiği belirtilmektedir. Bu ürünlerin, insülin duyarlılığını arttırarak ve adipoz dokuda yağ birikimini azaltarak obezite ve insülin direnci tedavisinde de yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

Aralıklı Açlık ve Metabolizma

Aralıklı açlık yöntemlerinin, vücut ağırlığı denetimi üzerindeki etkilerinin yanı sıra metabolizma üzerinde de etkili olabileceği bildirilmektedir. Genel olarak, bu beslenme yaklaşımının, plazma glikoz düzeyinin regülasyonu, depo glikojenin azalması, lipolizisin artması ve keton oluşumu, dolaşımda leptin düzeyinin azalması ve adiponektin seviyesinin artması gibi metabolik etkilere yol açabileceği belirtilmektedir. Diyabeti olmayan bireylerde aralıklı açlık diyetinin etkilerini kontrol grubuyla karşılaştıran 8 çalışmanın incelendiği bir meta-analizin sonuçları aralıklı açlık uygulayan grupta beden kütle indeksi (BKİ), açlık kan glikozu ve leptin düzeylerinin düştüğünü, adiponektin düzeylerinin ise yükseldiğini göstermiştir. Zaman kısıtlı beslenmenin insanlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaların meta analizinde, bu beslenme modelinin, toplam kolesterol, trigliserit (TG), glikoz, insülin, IL-6, TNF-α düzeylerinde ve insülin duyarlılığında iyileşmelere neden olduğu sonucuna varılmıştır. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular, zaman kısıtlı beslenmenin, vücut ağırlığını azaltmak ve plazma lipitleri, açlık kan glikozu ve insülin seviyeleri, insülin duyarlılığı ve bazı inflamatuar sitokinler dahil olmak üzere çeşitli metabolik risk faktörlerini iyileştirmek için etkili bir diyet müdahalesi olabileceğini düşündürmektedir. Erken zaman kısıtlı beslenmenin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; obez ve prediyabe-

ti olan katılımcılar müdahale ve kontrol gurubu olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Müdahale grubuna, 5 hafta süreyle 6 saatlik (saat 08:00-14:00) beslenme periyodu uygulanırken, kontrol grubuna sabah 08:00-akşam 20:00 olmak üzere 12 saatlik bir beslenme periyodu uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda erken zaman kısıtlı beslenme grubunda, kontrol grubuna kıyasla insülin duyarlılığında iyileşme, kan basıncı ve plazma TG seviyelerinde, oksidatif stres belirteçlerinde ve geceleri yaşanan açlık ataklarında önemli düşüşler gözlenmiştir. Sekiz hafta boyunca öğleden sonra bir öğün tüketimi ile günde üç öğün olarak tüketilen bir izokalorik diyetin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, zaman kısıtlı beslenme grubundaki bireylerin sabahki glikoz seviyelerinin daha yüksek, gecikmiş insülin yanıtına da daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir.

Modifiye açlık diyetlerinin (5:2) müdahale denemelerinden elde edilen sonuçlar, bu yeme alışkanlığının insülin, açlık kan glikozu, LDL kolesterol, TG seviyelerini azalttığını ve ağırlık kaybına yol açtığını göstermektedir. Bununla birlikte literatürde modifiye açlık diyetinin standart enerji kısıtlı diyetlere göre daha fazla ağırlık kaybına veya metabolik değişikliklere neden olduğunu gösteren çok az kanıt vardır.

Tip 2 diyabetli bireylerde ramazan orucunun glisemik kontrol, enerji alımı ve vücut kompozisyonu üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen çalışmaya Ramazan ayı içerisinde en az 15 gün oruç tutma niyetini ifade eden ve doktorun onay verdiği 29 yetişkin T2DM'li birey katılmıştır. On beş gün sonunda bireylerin vücut ağırlığında değişim olmadığı, vücut yağ kütlesinde hafif azalma ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerinde ise iyileşme olduğu gözlenmiştir. Ancak HbA1c düzeylerindeki iyileşmenin kısmen bireylerin vücut yağ kütlesindeki azalma ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Ramazan orucunda vücut ağırlığındaki değişimin sadece beslenme süresindeki ya da enerji alımındaki kısıtlamalarla açıklanamayacağı; dehidratasyon, diyetteki değişiklikler, fiziksel aktivite, uyku saatleri gibi farklı faktörlerin de etkili olabileceği belirtilmektedir.

Ramazan ve Diyabet Uygulama Rehberi'nde; Ramazandan önceki 3 ay içerisinde şiddetli hipoglisemisi olan, tekrarlayan hipoglisemi öyküsü olan veya hipoglisemiye karşı bilinçsizlik öyküsü olan diyabetli kişiler çok yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle kılavuzlar (American diabetes Association-ADA ve European Association for the Study of Diabetes-EASD) bu kişilerin Ramazan orucunu tutmamasını tavsiye etmektedir. Oruç tutmayı planlayan ve hekimin yaptığı risk değerlendirmesine göre yüksek ve çok yüksek risk grubunda olmayan diyabetli bireyler Ramazan'dan 4-8 hafta önce;

- ✓ Beslenme durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi,
- ✓ Beslenme yönünden risk değerlendirilmesinin yapılması,
- ✓ Uzun açlığın neden olabileceği hipoglisemi ve dehidrasyon sorunlarını önleyecek çözüm önerilerinin verilmesi,
- ✓ Postprandial hiperglisemiyi önleyecek, metabolik kontrolün kötüleşmemesini sağlayabilecek beslenme tedavisi önerilerinin verilmesi,
- ✓ Fiziksel aktivite yetersizliği ve enerji alımının artması nedeniyle oluşabilecek vücut ağırlığı artışının önlenmesini sağlayacak beslenme tedavisi önerilerin verilmesi,
- ✓ Ramazan boyunca değişmesi uygun bulunan medikal tedavi önerileri ile uyumlu beslenme tedavisi önerilerinin ve beslenme öz yönetim eğitimin bireye özgü olarak verilmesi için diyetisyene yönlendirilmelidir.

Alternatif gün açlığı ile ilgili sınırlı veri olmasına rağmen, bu veriler alternatif gün açlığının kısa dönemde hafif bir ağırlık

kaybına yol açabileceğini ve açlık insülin düzeyinin artışına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Ancak, açlık günlerinde bildirilen aşırı açlık raporları ve açlığın zamanla azalmaması alternatif gün açlığının uygulanabilir bir halk sağlığı müdahalesi olmayabileceğini göstermektedir.

Çeşitli aralıklı açlık yöntemlerine uyumun ne düzeyde olduğu konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Zaman kısıtlı beslenme ile ilgili yapılan bir çalışmada, diyete bağlılık oranının %80 olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise modifiye açlık ve sürekli enerji kısıtlı diyete bağlılık oranları karşılaştırılmış, sürekli enerji kısıtlaması uygulanan kişilerde memnuniyetsizlik nedeniyle uygulanan diyeti bırakma oranı %29, modifiye açlık grubundaki kişilerde ise %38 olmak üzere daha yüksek bulunmuştur.

Neredeyse her aralıklı açlık diyet türünün bir miktar ağırlık kaybına neden olabileceği görülmüştür. Ancak araştırmalar klasik bir zayıflama diyetine kıyasla aralıklı açlık diyetinin, ağırlık kaybı açısından herhangi bir üstünlük yaratmadığını göstermektedir. Hem aralıklı açlık hem de kısa süreli enerji kısıtlı diyetlerin, obez bireylerde ve T2DM'li bireylerde benzer ağırlık kaybı sağladığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde çeşitli aralıklı açlık protokollerini değerlendiren 8 çalışmada vücut ağırlığında anlamlı düşüş olduğu belirlenmiş olmasına rağmen ağırlık kaybı derecesinin standart enerji kısıtlı diyetlerle kıyaslandığında benzer olduğu rapor edilmiştir. Fazla kilolu ve obez bireyler üzerinde yapılan ağırlık kaybı çalışmalarında, aralıklı açlık ve sürekli enerji kısıtlaması uygulamalarındaki yağsız kütle kaybının benzer olduğu ve yağsız kütle korunumunun besin zamanlaması ile değil diyetin protein içeriğiyle bağıntılı olduğu gösterilmiştir. Aralıklı açlık protokollerinin, uzun vadede ağırlık yönetimine yardımcı olma yeteneği, bugüne kadarki araştırmaların çoğu kısa sürelerle çalışıldığından, hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Genel olarak yapılan araştırmalar, aralıklı açlığın sağlıklı, normal vücut ağırlığına sahip, fazla kilolu veya obez yetişkinlerde fiziksel olarak zararlı olmadığı, hatta vücut ağırlığı kaybı ve bazı metabolik belirteçler üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak; aralıklı açlığın vücut ağırlığı kaybı olmadan da sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Hangi özellikteki kişilerin bu yeme düzenine uyum sağlayabileceği ile ilgili kriterler ve açlık dönemlerinin psikolojik etkilerine (yoksunluk hissi vs) ilişkin kanıtlar da yetersizdir. Aralıklı açlık yöntemlerinin hastalık durumunda ve uzun vadedeki metabolik etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı bireyler alternatif günlerde enerji kısıtlamasını, sürekli kısıtlamadan daha kolay ve cazip bulacaktır ancak bu diyetin her birey tarafından uygulanabilir olmadığının da belirtilmesi gerekir. Bir diyetin başarılı olması için bireyin diyete uyumunun yüksek olması önemlidir. Aralıklı açlık diyetlerinde açlık süresi uzadıkça diyete uyum azalmakta ve diyetin beslenme davranışı olarak devam ettirilmesi zorlaşmaktadır. Aralıklı açlığın uzun süreli uygulanması durumunda, diyabetli bireyler yemek yedikleri günlerde yeterli protein alımını sağlamanın farkında değillerse protein yetersizliği açısından malnütrisyon riski altındadırlar. Vitamin ve mineral yetersizlikleri de meydana gelebilmekte ve bu durum hastanın haftada kaç gün aç kaldığına ve yemek yediği günlerde ne yediğine bağlı olarak vitamin ve/veya mineral takviyesi almayı gerektirebilmektedir. Bu nedenle aralıklı açlık uygulayan kişilerin beslenme günlerinde sağlıklı beslenme alışkanlıklarının gerekliliği konusunda danışmanlık alması önerilmektedir.

Aralıklı açlığın diyabetli bireyler açısından en önemli riski hipoglisemidir. Hipoglisemi, T1DM/T2DM yönetiminde yaşanan en zorlu komplikasyondur. Özellikle insülin veya sülfanilüre gibi oral antidiyabetik ilaç kullanan bireylerde hi-

poglisemi potansiyeli daha yüksektir. Bu nedenle diyabetli bireylerin aralıklı açlık uygulamaktan kaçınması önerilir. Aralıklı açlıkla ilgilenen diyabetli bireylerin, doktor, hemşire, eczacı ve diyetisyenin dahil olduğu uzman bir sağlık ekibinin rehberliğinde olması; ilaç ayarlaması ve sıkı izlem ile takip edilmesi sağlık risklerinin azaltılabilmesi açısından önemli ve gereklidir.

Aralıklı açlık çalışmalarında tartışılan önemli konulardan biri de karıştırıcı faktörlerdir. Sigara kullanımı, fiziksel aktivite, hastaların eğitim düzeyi, alkol tüketimi, uygulanan enerji kısıtlama yöntemi ve etkinliği gibi faktörlerin sonuçlara etki ettiği ve farklı çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Bu durum aralıklı açlığın henüz rutin bir tedavi yöntemi olarak önerilememesi için önemli sebepler arasında sayılmaktadır.

Çalışmalarda aralıklı açlık diyetlerinin tanımları, öngörülen protokolü, süresi ve araştırılan hedef popülasyonlar büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Aralıklı açlık diyetlerinin hangi formunun en etkili olduğu bilinmemektedir. Genel olarak hayvanlarda yapılan çalışmalar, aralıklı açlık diyetinin metabolik parametreleri iyileştirdiği; diyabet, obezite gibi hastalık risklerini azalttığı hipotezini desteklemektedir. Fakat insan çalışmalarının sayısı yetersizdir ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aralıklı açlık diyetlerine ilişkin yapılan araştırmaların yetersizliği, diyabetin kontrolünde uzun dönemde başarılı ve güvenilir bir yöntem olarak uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, aralıklı açlık diyetlerinin yeme sıklığını kısıtlaması ve açlık üzerindeki etkileri nedeniyle, uzun dönemde sürdürülebilir olması mümkün değildir. Araştırma sonuçları da, sağlık profesyonellerinin standart uygulama olarak hastalara aralıklı açlık diyetlerini tavsiye etmesi gerektiğini ileri sürecek kadar güçlü ve yeterli değildir.

Kaynaklar

1. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C (2018) Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine, 20e. New York: McGraw-Hill Education
2. Albosta M, Bakke J (2021) Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. Clinical Diabetes and Endocrinology, *7*(1), 1-12
3. Moralez-Suarez-Varela M, Collado Sanchez E, Peraita-Costa I, et al (2021) Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: A systematic review of randomized clinical trials. Nutrients, 13, 3179, 1-16
4. Baumeier C, Kaiser D, Heeren J, et al (2015) Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids, 1851,566–576
5. Yıldırım A, Erge S (2020) Intermittent fasting methods as a new approach and its effects on health. Beslenme ve Diyet Dergisi, 48(3),102-110
6. Varady KA, Bhutani A, Klempel S, et al (2013) Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. Nutr J, 12(1), 146-153
7. Varady KA (2011) Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? Obes Rev, 12(7), 593-601
8. Malinowski B, Zalewska K, Wesierska A, et al (2019) Intermittent fasting in cardiovascular disorders—An overview. Nutrients, 11(3),673
9. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al (2019) Time-restricted feding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: A randomized crossover trial. Obesity

(Silver Spring, Md.), 27(5), 724-732

10. Qoeiroz JN, Macedo RCO, Tinsley GM, Oliveira AR (2020) Time restricted eating and circadian rhythms: the biological clock is ticking. Crit Rev Food Sci, 14, 1-13
11. Abdelrahim D, Faris MAIE, Hassanein M, et al (2021) Impact of ramadan diurnal ıntermittent fasting on hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials and observational studies. Front. Endocrinol, 12, 624423
12. Hajek P, Myers K, Dhanji AR, et al (2012) Weight change during and after Ramadan fasting. J Pub Health, 34(3), 377-381
13. Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al (2018) Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. Diabetes, 67, 1867–1879
14. Zang B-Y, He L-X, Xue L (2022) Intermittent fasting: potential bridge of obesity and diabetes to health? Nutrients, 14, 981
15. Li G, Xie C, Lu S, et al (2017) Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. Cell Metab, 26(4), 672–685
16. Cho Y, Hong N, Kim KW, et al (2019) The Effectiveness of ıntermittent fasting to reduce body mass ındex and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med, 8(10), 1645
17. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA (2014) Time restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. Nutr Rev, 72(5), 308–318
18. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al (2018) Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. Cell Metabolism, 27(6), 1212-1221
19. Carlson O, Martin B, Stote SK, et al (2007) Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal weight middle-aged men and women. Metabolism, 56(12), 1729–1734
20. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al (2017) Diabetes and ramadan: practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract, 126, 303–316
21. Diyabet Diyetisyenliği Derneği (2020) Diyabet, ramazan ve beslenme tedavisi. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu
22. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K (2022) Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. Nature Reviews Endocrinology, 1-13
23. Grajower MM, Horne BD (2019) Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. Nutrients, 11(4), 873.
24. Varady KA, Hellerstein MK (2007) Alternate day fasting and chronic disease Prevention: A review of human and animal trials. The American Journal of Clinical Nutrition, 86(1), 7-13.
25. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, et al (2015) Intermittent fasting and human metabolic health. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 115(8), 1203-1212
26. Longo VD, Panda S (2016) Fasting, circadian rhythms, and time restricted fasting in healthy lifespan. Cell Metabolism, 23(6), 1048-1059
27. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al (2018) Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. Clin. Nutr, 37, 1871-1878
28. Qasrawi SO, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS (2017) The effect of intermittent fasting during Ramadan on sleep, sleepiness, cognitive function, and circadian rhythm. Sleep and Breathing, 21(3),577-86
29. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM (2018) Intermittent fasting: Is the wait worth the weight? Current Obesity Reports, 7(2), 172-185

KKTC'DE DİYABET

Doç. Dr. Umut MOUSA
Girne üniversitesi, K.K.T.C.

Kıbrıs Akdeniz'in doğusunda yer alan bir adadır. Sicilya ve Sardinya'dan sonra Akdeniz'in en büyük üçüncü adasıdır. Yüzölçümü 9251 km^2 dir. Bunun 3354 km^2'si K.K.T.C. toprağıdır. 2017 Nüfus sayımına göre KKTC'nin nüfusu 326.000'dir.

K.K.T.C. genelinde Kıbrıs Türk Tabipler Birliği'ne kayıtlı 4 Erişkin Endokrinolog, 2 Pediatrik Endokrinolog, 68 İç Hastalıkları Uzmanı, 63 Pediatri Uzmanı, 247 Diyet Uzmanı, 4 diyabet eğitim hemşiresi mevcuttur.

K.K.T.C.'deki tek Endokrinoloji kliniği Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesindedir. Bu merkezde ayda ortalama 1100 hasta muayenesi, 18 adet oktreotid enjeksiyonu, 5 adet dinamik büyüme hormonu uyarı testi, 300 diyet konsültasyonu, 150 diyabet ve insülin eğitimi, 20 hastanın Endokrin konseyine sunulması, 300 yatan hastanın konsültasyonu, 20 adet Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi gerçekleştirilmektedir.

Yatış gerektiren hastalar İç Hastalıkları servisine yatırılmaktadır. Ayakta diyabetik yara ile başvuran hastalar ise Genel cerrahi servisinde Endokrinoloji ve Genel Cerrahi iş birliği ile tedavi ediliyorlar.

Kamu görevlileri ilaçlarını hastane eczanesinden temin etmektedirler, eczanede olmayan raporlu ilaçları K.K.T.C sağlık bakanlığı İlaç ve Eczacılık Dairesinden temin etmektedirler. Özel Sektör çalışanları (Sosyal Sigortalılar) da ilaçlarını hastane eczanesinden, olmayan raporlu ilaçları da kendileri özel eczaneden temin edip tutarın %80'ini daha sonra iade olarak alıyorlar. Kamu görevlileri, kan şekeri ölçüm çubuklarını yine hastane eczanesinden temin ediyorlar (yıllık ihale). Özel sektör çalışanları yine kan şekeri ölçüm çubuklarını özel eczaneden temin ediyorlar. Sadece insülin kullanan hastaların ücretsiz kan şekeri ölçüm çubuğu hakkı mevcuttur.

Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların kurul raporu almaları halinde ücretsiz olarak sürekli şeker ölçüm cihazı ve insulin pompası alma hakları mevcuttur.

Yeni diyabet prevalans çalışmamız (3. diyabet prevalans çalışması) planlanması tamamlanmış olup uygulama devam etmekte olup Covid-19 pandemisi nedeniyle sekteye uğramıştır. Bu yüzden halen daha 2008 yılında yaptığımız çalışmanın verilerini kullanmaktayız.

Bu çalışmada katılımcılar Nüfus ve Kayıt Dairesi verileri kullanılarak randomize örneklem yöntemiyle seçilmişlerdir. 24-28 Kasım 2008 tarihleri arasında 1780 kişi dahil edilmiş (katılım oranı %62,5). Kuzey Kıbrıs genelinde toplam 21 merkezde diyabet taraması gerçekleştirilmiştir. Diyabet oranı %11, Prediyabet oranı %18 olarak saptanmıştır. 1996'da yapılan 1. Diyabet Taramasında diyabet (%11,3), prediyabet (%13,5) olarak saptanmıştı. Diyabet sıklığı yaşla artmış (20-30 yaş arası %2,5; 70-80 yaş arası %35,8). Normal kilolu bireylerde diyabet oranı %5; obez bireylerde %18,5 olarak saptanmış olup oranlar her iki cinsiyette benzer bulunmuştu. Birinci derece akrabalarında diyabet olanların

diyabet olma oranı %15; olmayanlarda %18,5 olarak saptanmıştı.

Ülkemizde pediatrik Tip 1 diyabet insidans çalışmamız da yapılmıştır. Bu çalışmaya göre 2001-2016 yılları arasında KKTC sınırları içerisinde kalıcı olarak ikamet etmekte olan 107 pediatrik hastaya Tip 1 diyabet tanısı konmuştur. Hastalar 0-16 yaş arasındaydı. 49 (%45,8) kız, 58 (%54,2) erkek olup erkek /kız oranı 1,18:1 olarak hesaplandı. Ortanca tanı yaşı 9 olup ortalama Yıllık insidans erkeklerde 11,86/100.000, kızlarda 10,65/100.000 olarak hesaplandı. En yüksek oran Lefkoşa'da saptanmış olup, en sık görülen yaş 9-12 yaş arasıydı. Yeni tanı tip 1 DM en sık mart-nisan aylarında tespit edilmiş. 2001-2005 arası ortalama insidans hızı 100.000 de 11,2, 2006-2010 arası ortalama insidans hızı:100.000'de 11,4, 2011-2016 arası ise ortalama insidans hızı: 100.000'de 10,8 olarak hesaplanmıştır. Genel olarak 2001-2016 yılları arasında oranımız 100.000'de 11,1'dir.

Sonuç olarak yıllara göre dengeli dağılımımız mevcut olup oranlarımız Güney Kıbrıs ve Türkiye ile benzerdir. Diğer dünya ülkeleri ile karşılaştırıldığında orta düzeyde insidans hızımız mevcuttur.

İNSÜLİN POMPASI/CGMS KULLANAN DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BESLENME YÖNETİMİ

Dr. Dyt. Yasemin ATİK ALTINOK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD

Tip 1 diyabetli (T1D) çocuk ve adölesanlarda beslenme tedavisi diyabet bakımının temel bileşenidir. İnsülin tedavisi modelinden bağımsız olarak bütün T1D'li çocuk ve adolesanların beslenme tedavisinin amaçları; i) normoglisemi sağlamak, ii) mikro ve makro komplikasyonların önlemek ve oluşumunu geciktirmek, iii) makrovasküler komplikasyon riskini azaltacak uygun lipit ve lipoprotein profili sağlamak, iv) kan basıncını makrovasküler komplikasyon oluşumunu engelleyecek düzeyde tutmak, v) komplikasyon ve/veya eşlik eden diğer hastalık varlığında beslenme tedavisi değişikliklerini yapmaktır (1).

Optimal metabolik sonuçları ulaşmak ve sürdürmek için oluşturulan beslenme tedavisi programları, bireysel, kültürel tercihleri ve yaşam stilini göz önünde bulundurarak bireysel beslenme gereksinimlerini saptamayı, çocuğun/adölesanın sosyal ve psikososyal iyilik halini korumayı, sosyal ve kültürel yeme alışkanlıklarını değerlendirmeyi gerektirir. Diyabet yönetiminde bireyselleştirilmiş beslenme müdahaleleri, diyetisyenler için mesleki uygulamanın merkezinde yer almaktadır. Bireyselleştirilen beslenme tedavisi, iştahtaki ve fiziksel aktivite düzeyindeki değişikliklere uyum sağlamak ve optimal büyümeyi desteklemek için düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir. T1D'li çocuk ve adölesanların beslenme tedavisi izlemi; çocuğun/adölesanın zaman içinde besin tercihlerindeki değişiklikler, yiyeceklere erişim, diyetin makro besin öğesi dağılımı- mikro besin öğesi içeriği, büyümenin izlenmesi, vücut ağırlığı durumu, kardiyo-vasküler hastalık riskini artırıcı beslenme ile ilişkili faktörler ve yeme bozuklukları için potansiyel durumları değerlendirmeyi içermelidir. Metabolik kontrolü iyileştirmek ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla tüm çocuklar ve aileler için uygun beslenme önerileri sağlıklı beslenme ilkelerine dayanmaktadır.

İnsülin infüzyon pompa tedavisi insülin doz ayarlamalarında ve öğün planlamasında daha fazla esneklik sağlar, HbA1c'yi iyileştirir, şiddetli hipoglisemiyi azaltır, yaşam kalitesini iyileştirerek psiko-sosyal fayda sağlar (2-5) Glisemik kontrol sağlamak için T1D'li çocuğun/adölesanın ve ailesinin, diyabet bakımında yer alan kan şekeri ölçümü, karbonhidrat hesaplama, preprandiyal insülin uygulaması gibi uygulamalarda yetkinliğe ulaşmasını ve glisemiyi etkileyen çok sayıda faktöre sürekli dikkat göstermesini gerektirir. Özellikle sensör destekli pompalar ve kapalı döngü insülin infüzyon pompa sistemleri bu uygulamaların sayısını azaltarak çocuğun ve ailesinin daha rahat hissetmesine zemin oluşturabilir. Bununla birlikte diyabet teknolojileri ne kadar ilerlese de pompaya doğru miktarda ve öğün öncesi karbonhidrat girişi halen önemini korumaktadır.

Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde, tanı anında insülin infüzyon pompa tedavisi önerilir. Bu dönemde anne sütü ile beslenen bebeklerin annelerine emzirme da-

nışmanlığı verilmeli ve emzirme desteklenmelidir. Anne sütü almayan bebekler için kullanılan bebek mamalarının hazırlanması, karbonhidrat miktarının hesaplanması beslenme eğitiminin bir parçasını oluşturmalıdır. İnsülin infüzyon pompa tedavisi alan yenidoğan ve süt çocuklarının beslenme zamanları ile ilişkin bir rutin oluşturulması, kan glukoz düzeylerinin ve bazal/bolus insülin gereksinimlerinin doğru şekilde yorumlanmasını sağlar. Altıncı aydan sonra tamamlayıcı beslenmeye geçişte; tamamlayıcı besin hazırlanması, karbonhidrat içeriğinin hesaplanması, bebeğe sağlıklı besin sunulması ve düzenli öğün zamanları gibi konuları eğitim verilmesi önemlidir (6) .

Okul öncesi dönemdeki çocukların değişken/tutarsız iştah, geçici besin tercihleri ve besin reddi gibi beslenme ile ilgili sorunları olabilirken; çocuk diyabet tanısı aldığında, bakımdan sorumlu kişi ve/veya ebeveynlerin öğün öncesi karbonhidrat alım miktarını tahmin etmede zorluk yaşaması ve hipoglisemi korkusu gibi diyabet ile ilişkili yeni zorluklar ortaya çıkabilir. Çocuğun bakımından sorumlu kişileri hipoglisemi korkusu gün boyunca devamlı beslenme ve postprandiyal insülin uygulamaları, uzamış hiperglisemi periyotları ile ilişkilidir. Preprandiyal bolus insülin, öğün sırasında veya sonrasında uygulanan insüline tercih edilmeli ve rutin olarak uygulanmalıdır. Tutarsız beslenenlerde veya çocuğa yeni yiyecekler sunulduğunda prandiyal insülin dozunu çocuğun iştahına göre bölünmüş uygulanması daha faydalı bir yaklaşımdır. Bölünmüş doz uygulaması insülin infüzyon pompası kullananlarda kolaylıkla yapılır, çoklu doz insülin tedavisi alanlarda da subkutan kalıcı kataterler (Insuflon/I-port advance gibi) yardımıyla sağlanır. Böylece öğün öncesi hesaplanan karbonhidrat miktarının alınmaması durumunda rutin olarak sağlıksız besinlerle karbonhidrat alımının önüne geçilebilir (6,7).

SWEET kayıt sistemine dahil merkezlerdeki beslenme eğitimi uygulamalarının incelendiği araştırma sonucunda beslenme tedavisi eğitiminde düşük HbA1c ile pozitif olarak ilişkilendirilen tek uygulamanın, diyabetli çocuk ve ergenlerin insülin infüzyon pompa tedavisi veya enjeksiyon yoluyla çoklu doz insülin tedavisi alıyor olmalarına bakılmaksızın, 'ara öğünler (atıştırmalıklar) için insülin yapmayı öğretmek' olduğu belirtilmiştir (8). Özellikle adölesanlar ve bazı ebeveynler tarafından ara öğünler (atıştırmalıklar), ana öğünlere kıyasla daha kısa sürede daha az miktarda yiyecek içerdiğinden göz ardı edebilmektedir. İnsülin uygulamadan öğün aralarında yüksek miktarda besin tüketimi, hiperglisemiye önemli derecede katkıda bulunur (9). Ana öğünlerde olduğu kadar atıştırmalıklarda da preprandiyal bolus insülin dozunun önemi vurgulanmalı, pompa tedavisi almayan ve atıştırmalıkları için insülin uygulamak istemeyenlerde öğün aralarında alınan karbonhidrat miktarı bireyin kan glukoz izlemine göre belirlenebilir.

Kaynaklar

1. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, et al.ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022:Nutritional management in children and adolescents withdiabetes. Pediatr Diabetes. 2022;1 25. doi:10.1111/pedi.13429.
2. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. Pediatr Diabetes. 2016 (1);17:38–45.
3. Sherr JL, Schoelwer M, DosSantos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines2022: Diabetes technologies: Insulin delivery.Pediatr Diabetes.2022;1 26. doi:10.1111/pedi.13421.
4. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al. Glycemic Outcome Associated With

Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: Data From the International Pediatric Registry SWEET. Diabetes Care. 2021 May 1;44(5):1176–84.

5. Ziegler R, Neu A. Diabetes in childhood and adolescence - A guideline-based approach to diagnosis, treatment, and follow-up. Dtsch Arztebl Int. 2018 Mar 2;115(9):146–56.
6. Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, et al. Managing diabetes in preschool children. Pediatr Diabetes. 2017 Nov 1;18(7):499–517.
7. Bell KJ, King BR, Shafat A, Smart CE. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2015;29(8):1323–9.
8. Alonso GT, Katharina F, Claudio M, Jannet S, Sari KV, Elizabeth D, et al. Variation in nutrition education practices in SWEET pediatric diabetes centers - an international comparison. Pediatr Diabetes 2021 Mar;22(2):215-220.
9. Vanderwel BW, Messer LH, Horton LA, Mcnair B, Cobry EC, McFann KK, et al. Missed insulin boluses for snacks in youth with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(3):507–8.

COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN DİYABETLİ BİREYLERİN TEDAVİ VE BAKIM SÜRECİ: HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Uzm. Hemş. Yeliz DEMİRHAN
Kocaeli Üniversitesi Hastanesi

ÖZET

Karantina ve pandemik yaşam tarzı diyabetojeniktir. Covid-19 enfeksiyonu ve diyabet birbirini olumsuz etkilemektedir. Tedavi ve hemşirelik bakımında multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastalarda insülitis ve sekonder diyabet ortaya çıkabilmekte, şiddetli hiperglisemiye yol açabilmektedir. Yüksek diyabet teknolojilerinden yararlanmak glisemiyi olumlu etkilemektedir. Kesintisiz izlem ve destekleyici tedavi önemlidir. Hastanın bütüncül olarak değerlendirilmesi hemşirelik bakımının öncelikleri arasındadır. Hasta ile ilgili verilerin toplanması, yorumlanması, mevcut ya da olası sorunların belirlenmesi, bireyin ihtiyaçlarına uygun bakım verilmesi oldukça önemlidir.

ABSTRACT

Quarantine and pandemic lifestyle are diabetogenic. Covid-19 infection and diabetes affect each other negatively. A multidisciplinary approach is required in treatment and care. Pancreatitis and secondary insulitis may occur in patients, leading to severe hyperglycemia. Benefiting from high diabetes technologies positively affects glycemia. Continuous monitoring and treatment is important. The assessment as a whole patient includes the characteristics of nursing care. It is very important to predict and interpret the results related to the patient, to determine the current or possible results, and to provide appropriate care for the use of consumers.

GİRİŞ

Koronavirüs ailesinde yeni tanımlanan "Ağır Akut Solunum Sendromu-Coronavirus-2" (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2; SARS-CoV-2) tüm dünyada pandemiye neden olmuş ve ciddi global sağlık sorunu olarak ilan edilmiştir. COVID-19 hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir. Bulaş yolu insandan insana doğrudan temastır. İnfluenzaya benzer şekilde damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyon etkeni hasta bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında bulunan virüs, mukozayla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir. Hastalığın mortalite ve morbiditesinde hipertansiyon başta olmak üzere diyabet ve diğer komorbid hastalıkların varlığı ve ileri yaş belirleyici olmaktadır. COVID-19 ile infekte olmuş diyabetik hastalarda hastaneye başvuru, yatış oranları, şiddetli pnömoni gelişimi ve diğer komorbid hastalıklara göre daha yüksek mortalite oranlarının olduğu gösterilmiştir (1,2).

COVID-19 Enfeksiyonu ve Diyabet Gelişimi

Enfeksiyonların metabolik kontrol üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle metabolik kontrolü iyi olmayan prediyabet olgularında COVID-19 enfeksiyonu

glisemi regülasyonunda bozulmaya neden olarak aşikar diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilir. Diyabet tanısı konulmamış, metabolik hastalık açısından riskli ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmekte olan tüm hastalar yeni tip 2 diyabet gelişimi açısından değerlendirilmeli ve gerekirse takip edilmelidir. COVİD-19 enfeksiyonu sırasında virüsün pankreas adacık hücrelerindeki ACE 2 reseptörlerine bağlanıp beta hücre hasarına ve dolayısı ile insülin salınımında azalmaya yol açabileceği bilinmektedir.

Pandeminin Glisemik Etkisi, Olası Mekanizmaları: Enfeksiyonla karbonhidrat alımında artış, kilo alımı, sarkopeni, fiziksel inaktivite, diyabetik distres görülmektedir.

Diyabetik distres; diyabetle yaşamın zorluklarından kaynaklanan diyabete özgü duygu durum değişikliği olup stres, depresyon, anksiyete ve suçluluk duygusunda artış ile seyreder ve tedavi uyumunu bozar. COVID-19 enfeksiyonunun diyabetik ketoasidoz (DKA) ya da akut hiperglisemi ile prezente olması, viral enfeksiyonun otoimmün diyabeti indüklemesi ile ilgili olabileceği gibi, virüsün beta hücrelerini tutarak non-otoimmün insülitis oluşturması nedeni ile olabilir. Covid-19 enfeksiyonu geçiren bir hasta stabil olduktan sonra klinik olarak Tip 1 diyabetle uyumlu tablo devam ediyorsa adacık otoantikorlarına bakılmalıdır (1-4).

Diabetes Mellitus ve COVID-19

Yang ve ark.'nın (2020) 46.248 COVID-19 hastasını içeren sekiz çalışmanın meta-analizinde diyabet prevalansını %8 olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, Onder ve ark. COVID-19 ile başvuran 355 hastanın yaklaşık %36'sında diyabet hastalığının olduğunu saptamışlardır. Prognozu kötü olan COVID-19'lu diyabetik hastalarda aşırı inflamasyon yanıtı görüldüğü belirtilmiştir. Durumu kritik olan COVID-19'lu hastalarda da diyabetin mortalite için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu belirtilmiştir. Otuz üç çalışmanın incelendiği bir meta-analizde de COVID-19 hastalarında altta yatan diyabet varlığının mortalite riskini iki kat artırdığını tespit etmişlerdir. Bu durumda diyabet hastalarının COVID-19'dan daha fazla korunması gerektiği belirtilmektedir. Diyabetli bireylerde COVID-19 enfeksiyonu, stresi tetikleyerek glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin daha fazla salınmasına ve bu duruma bağlı hiperglisemiye neden olmaktadır. Wuhan'da yapılan (2020) bir çalışmada, Tip 2 diyabet ve COVID-19 hastalarının yaklaşık %10'unun en az bir hipoglisemi epizodu (<3.9 mmol/L) geçirdiği bildirilmiştir. Hipogliseminin pro-inflamatuar monositleri harekete geçirerek ve trombosit reaktivitesini artırarak diyabetli hastalarda daha yüksek kardiyovasküler mortaliteye katkı sağladığı bildirilmiştir. Pandemik influenza A (H1N1), SARS-CoV-2 ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) gibi farklı virüsler diyabet hastalarının mortalite oranlarını önemli derecede etkilemektedir. İtalya'daki COVID-19 sürveyans grubu tarafından yapılan çalışmada, COVID-19 hastalığından hayatını kaybedenlerin %34'ünün diyabet hastası olduğu belirtilmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) COVID-19 filyasyon ekibi 7162 COVID-19 hastasının %11'nin diyabet olduğunu bildirmişlerdir (5-9).

Diyabetlilerde COVID-19 Enfeksiyonunun Şiddetli Seyretmesinin Ana Nedenleri

Enfeksiyonunun şiddetli seyretmesinin ana nedenleri kronik hiperglisemi ve insülin direncine bağlı kronik inflamasyon, hücresel bağlanmaya eğilim (daha fazla virüsün hücreye daha kolay girmesi), T hücre fonksiyonlarında bozulma, hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına meyil, viral temizlenmede azalma olarak sayılabilir (3).

Covid-19 pandemisi ve diyabet yönetimi

COVID-19 tanısı veya şüphesi olan diyabetli bireyler bu konu hakkında bilgilendirilmelidir. Semptomları hafif olan veya asemptomatik olan diyabetli bireyler evde de izlenebilir. Evde izlenen Covid-19'lu diyabetli bireylere sağlıklı beslenme, bol hidrasyon ve sık kapiller glukoz ölçümü önerilmelidir.

Pandemi sürecinde diyabetli bireylerde rutin kontroller ertelenebilir. Ancak aşağıdaki durumlarda hastaneye başvurulmalıdır;

- Tekrarlanan ölçümlerde kan glukozun >300 mg/dl bulunması,
- İdrarda veya kanda keton pozitifliği,
- Hiperglisemi semptomlarının gelişmesi,
- Yeni gelişen ayak yarası,
- COVID-19 enfeksiyonu düşündüren klinik tablo (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı vb)

COVID-19 Salgınında Hemşirelik Yönetimi

Dünyayı sarsan ve ülkemizde de yayılmakta olan yeni tip koronavirüs salgınında, her hastanın bilimsel ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesi, hastalığın tanı ve tedavi etkinliğinin artırılabilmesi multidisipliner ekip yaklaşımını gerektirmektedir. Tedavi planı bireysel özellikler, hastalığın seyri, hasta tipleri arasındaki farklılıklar, komorbid durumlar göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.

Hastalar ile en çok temas halinde olan hemşireler, hastalığın klinik yönetiminde ve enfeksiyonun önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptirler. COVİD 19 hastalığının yayılımının önlenebilmesi için hemşireler hastalığın klinik özellikleri ve yönetimi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Hemşireler, COVID-19'lu hastaya uyguladıkları bakım ve tedavi sırasında hastalara veya bulaşıcı materyallere (kontamine tıbbi malzemeler, cihazlar ve ekipmanlar) doğrudan veya dolaylı maruz kalma potansiyeline sahiptirler. Hemşirelerin bununla birlikte çalıştıkları kurumlarda enfeksiyonun yayılımının azaltılması ve diğer hastalara bulaşın önlenmesinde de oldukça önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır. Virüsün bulaşma yolunu ve hızını azaltmanın en doğru yollarından biri ise COVİD-19 virüsünün nasıl yayıldığı ve önlenmesi hakkında yeteri kadar bilgi sahibi olmak yer almaktadır. COVID-19 için hemşirelik yönetimindeki amaç; semptomların giderilmesi, solunumun rahatlatılması, yaşam kalitesinin arttırılmasıdır (10).

COVID-19'un mevcut klinik yönetimi arasında enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol altına alınması, oksijen desteğinin sağlanması, mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması, destekleyici bakım yer almaktadır.

Hemşirelik Tanıları

Hipertermi, solunum örüntüsünde bozulma, aktivite intoleransı, hiperglisemi-hipoglisemi, ağrı, anksiyete, beslenme örüntüsünde değişim, sıvı volüm elektrolit eksikliği riski, sosyal izolasyon (yalnızlık riski), vaskülit ve tromboemboli riski, kanama riski tanısı konulabilir.

COVID-19 Salgınında Diyabetik Hastada Hemşirelik Yönetimi

Oral antidiyabetik ilaçların, insülinin ve diğer malzemelerinin (kan şekeri ölçüm çubuğu, iğne ucu gibi) en az iki hafta yetecek miktarda kendilerinde bulunması gerektiği hasta ve yakınlarına söylenmelidir. Daha önce ketoasidoz öyküsü varsa ya da ağır hipoglisemi atağı yaşadıysa yine iki hafta yetecek miktarda idrar keton çubuğu ve glukagon içeren flakon bulundurmaları gerektiği söylenmelidir. Ağır pnömoni, ARDS, sepsis, septik şok gelişen hastalarda bu klinik tablolara yönelik bakım planı yapılmalıdır. Korku, anksiyete ve gerilim kan şekeri düzeyini artırabilir. Bunun için hastanın daha sakin kalması, bilinçli derin

nefes alıp-vermesi, odasını havalandırması, dikkatini başka yöne çekecek aktivitelerde bulunması kendisini daha iyi hissetmesine yardımcı olabilir (11).

COVID-19 Temaslı Kişi ya da Şüpheli/ Olası Hastalar İçin Uygun Hemşirelik Girişimleri

Diyabet hastalığı olan hasta ve yakınları COVID-19 belirtileri, bulaşma yolları ve korunma yöntemleri (poster, broşür vb.) hakkında bilgilendirilmelidir. COVID-19 pandemisi süresince hastaların bireysel özellikleri göz önüne alınarak tedavileri konusunda hekim, hemşire, hasta ve yakını ile mevcut riskler göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş önerilerle, takip ve tedavileri planlanmalıdır. Genel durumu stabil olmayan hastalar ilerleyici solunum yetmezliği ve sepsis açısından yakından takip edilmeli, solunum desteği ve dolaşım desteği açısından değerlendirilmelidir. Hastada ateş, kuru öksürük, dispne, göğüs ağrısı, hiperglisemi, yorgunluk ve miyalji gibi semptomlar değerlendirilmeli; vital bulguları (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, vücut ısısı, kan basıncı, oksijen satürasyonu) sık aralıklarla takip edilmelidir.

COVID-19 Salgınında Akciğer Bulguları olan Diyabetik Hastalarda Hemşirelik Yönetimi

Ağır solunum yolu enfeksiyonu, ARDS, hipoksemi veya şok tablosu olan hastalara 5 L/dk nazal veya standart yüz maskesi ile oksijen tedavisi başlanır. Hedef oksijen satürasyonu >%90 (gebelerde %92-95) olacak şekilde uygulanır. Oksijen tedavisi alan hastalar oksijen satürasyonu, solunum sayısı, solunum derinliği, dispne, ek solunum kaslarının kullanılması açısından değerlendirilmeli ve gerektikçe arteryel kan gazı ile izlenmelidirler. Nazal oksijen kanülü ile oksijen tedavisi alan hipoksemik hastalarda damlacık yolu ile enfeksiyon bulaşma riskinin azaltılması için nazal oksijen kanülü üzerine cerrahi maske uygulanabilir.

Nebülizasyon yolu ile uygulanacak inhaler ilaçlar, bulaş riski göz önünde bulundurularak mümkünse ölçülü doz inhaler ile uygulanmalıdır. Hastalarda pozisyon, erken mobilizasyon, etkin öksürme teknikleri ve sekresyon drenaj yöntemleri ile sekresyon birikiminin önlenmesi solunum yollarını açık tutmak ve ventilasyonun düzeltilmesi açısından önemlidir. Covid-19'lu diyabet hastalarında daha fazla kan şekeri dalgalanması görülür, dinamik glukoz takibinin güçlendirilmesi gerekir. Sık kan glukozu takibi yapılmalı ve sonuçları kayıt altına alınmalı, IV insülin enjeksiyonu tedavisi ciddi ve kritik hastalarda ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Hastalar dehidratasyon ve hipoglisemi yönünden de takip edilmelidir. Dehidratasyon ve laktik asidoz gibi kritik durumlarda, akut veya kronik böbrek hasarı riski yüksek olduğundan böbrek fonksiyonu da düzenli takip edilmelidir. Hipergliseminin kontrolünde insülin tercih edilmelidir.

Diyabet ve COVID-19'da Yoğun Bakım Yönetimi

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda hiperglisemi tehlikelidir ve tedavi edilmelidir. Tedavi sırasında gelişen hipoglisemi de diyabetli bireylerde mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Kritik hastalarda hiperglisemi yönetiminde en güvenli ve etkili yöntem sürekli intravenöz insülin infüzyonudur. İnsülin infüzyonu yapılan hastalarda başta potasyum olmak üzere elektrolit kontrolü/replasmanı sıklıkla yapılmalıdır. Diyabetik COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerinde glisemi takipleri saatlik yapılmalı ve insülin infüzyon hızı ayarlanmalıdır. Eğer hastada şok durumu varsa, vazopressör tedavi alıyor ve ciddi periferal ödem varsa parmak ucu kapiller kan glukoz ölçümü yerine arteriyel veya venöz tam kan örneği alınmalıdır. Hastaların genel durumu düzeldikten sonra glisemik kontrolün sür-

dürülmesi önemlidir. Hastalarda oral alımı kısıtlayacak işlem planlanıyorsa, periferik ödem çözülmemiş ve vazopressör kullanımı devam ediyorsa subkutan insülin tedavisine geçiş ertelenmelidir (12-15).

Ketoasidoz diyabetik COVID-19 hastaları için de geçerlidir. COVID-19 tarafından tetiklenen ketoasidoz vakalarını takip ederken aşırı sıvı yükünden kaçınmak ve serum potasyum düzeylerini yakından takip etmek önemlidir.

COVID 19 Salgını Döneminde Diyabetli Bireylerin Tedavilerinde Dikkat Etmeleri Gerekenler (Hasta ve Aile Eğitimi)

Oral antidiyabetik ilaçlar, insülinler ve hatta diğer sağlık problemleri nedeni ile düzenli olarak kullanılan ilaçları kullanmayı ihmal etmemelidirler. Kronik hastalıklar nedeni ile kullanılan ilaçların yedekleri ve yiyecek temini için yakınlarından yardım istenilmeli, bu süreçte mümkün olduğunca sokağa ve toplu alanlara çıkılmamalıdır. Soğuk algınlığı belirtilerinin eşlik ettiği dönemde diyabet ilaçları ya da insülinler düzenli olarak kullanılmaya devam edilmeli ve 4 saatte bir düzenli kan şekeri takibi yapılarak kayıt edilmelidir. Bu süreçte su ve şekersiz içecekler (nane, limon, ıhlamur, ılık su vb.) bol miktarda tüketilmelidir. Düzenli olarak günde 1 defa ateş ölçümü yapılmalı, ateş yüksekliğinin enfeksiyon işaretçisi olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kan şekeri düşüklüğü ve yüksekliği belirtilerini takip edebilmek için düzenli ve sık kan şekeri takibi yapılmalıdırlar. Günlük hareketlerin azalmasına bağlı kan şekeri yüksekliği ve kilo alma durumu görülebilir; ev içi hareketlerini artırmaya yönelik aktivitelerde bulunmaya çalışılmalı ve günlük kilo takibi yapılmalıdır. Yüksek kan şekeri varlığında kilo kayıplarının olabileceği unutulmamalıdır. Yeterli uyku ve istirahate özen gösterilmelidir. Sosyal mesafeye (en az 1 metre) dikkat edebilecek alanlarda yapılan egzersiz ile günlük adım sayısı en az 5.000'e tamamlanmaya çalışılmalıdır. Koronavirus enfeksiyonundan korunmak için gereksiz yere ilaç ve vitamin takviyesi kullanmak sağlığa zarar verebilir, doktor önerisi dışında ilaç kullanılmamalıdır. Diyetisyenin önerdiği beslenme planına uymaya devam edilmeli, günde 3 ana 3 de ara öğün almaya özen gösterilmelidir. Diyabet ile birlikte eşlik eden kalp, böbrek ya da akciğer hastalıkları var ise hastalığa bağlı ilgili kuruluşların bilimsel önerileri takip edilmelidir. Arkadaş ve yakınları tarafından önerilen ilaçları kullanmaktan sakınmalıdırlar. Kan şekeri 300 mg/dl'nin üstünde ve çok su içme, sık idrara çıkma, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nefeste çürük elma kokusu hissedilir ise en yakın sağlık kuruluşuna başvurmalıdırlar. Kan şekerinin yüksek seyrettiği dönemlerde şeker koması ihtimali için idrarda keton baktırıp iletişim halinde olunan diyabet doktoru/diyabet hemşiresine danışılması gereksiz hastane başvurusunu azaltılabilir (16).

Yüksek Teknolojinin Kullanıldığı Tip1 Diyabet Seyrinde Pandeminin Glisemik Kontrole Etkisi

Dışarıdan yemek yeme azaldığı için daha sağlıklı beslenme, gerçek mesaide atlanan ölçümlerin azalması, daha iyi karbonhidrat sayımı, uyku düzeninin normalleşmesi sayılabilir. Pandemiden öğrendiğimiz: diyabetli bireyin eğitiminin ve öz yönetiminin önemini, tele-tıp uygulamaları ile diyabet teknolojilerinin geliştirilmesi ve daha iyi kavranmasının önemi daha çok görüldü. Tedavi ve bakım sürecinde hemşireler ön safta yer almaktadırlar (17,18).

SONUÇ VE TARTIŞMA

COVID-19 pozitif olan, aynı zamanda da diyabetli olan bireylerde sağlık ekibinin bir parçası olan hemşirelerin diyabet hastalığı ve COVID-19 yönetim ve tedavi yaklaşımında birçok sorumluluğu vardır. COVID-19 pozitif olgulara hemşirelik yaklaşımı bireye özel olarak düzenlenme-

li; hastalık yönetimi, eğitimi ve bakımının sürdürülmesi gerekmektedir. Bireyin anksiyetesinin giderilmesi ve rahatlatılması diyabet yönetimi açısından oldukça önemlidir. Enfeksiyona ve diyabet yönetimine hemşirelik tanıları belirlenip enfeksiyonun azaltılması ve kan şekerinin normal düzeye getirilmesi gerekmektedir. Bunları sağlarken diyabet teknolojilerinden yararlanılabilir. Teknolojik cihazlara ulaşmak, cihazların kullanımı her diyabetli için mümkün olmamaktadır. Bu durumun düzenlenmesi, kolay ve maliyetsiz ulaşım tüm diyabetliler için kan şekerinin daha hızlı bir şekilde normale gelmesinde yardımcı olacaktır. Hemşirelik bakım yaklaşımı olarak hastada farkındalık oluşturulmalıdır. Hastane kalış süresini azaltmak için ve sonrasında tedavi yönetimini iyi sağlayabilmek için diyabetli bireye ve yakınlarına eğitim verilmelidir. Diyabet bakımı, diyabet yönetimi, enfeksiyonun giderilmesi, kan şekeri takibi ve değerlendirmesi, aile ve çevre desteği, tedavi uygulamaları, semptomları anlama ve yönetme konularında bilgilendirilmelidir. Diyabet eğitimine, bakım ve takibine belirli aralıklarla bireye ve yakınlarına özel olarak yüz-yüze, telefon vizitleri, tele-tıp uygulamaları gibi iletişim yöntemleri ile devam edilebilir.

Kaynaklar

1. Ünsal Avdal E. COVID-19: Komorbid durumlarda bakım yönetimi. Şenuzun Aykar F, editör. İç Hastalıkları Hemşireliği ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.10-4.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.
3. TEMD, 2020.
4. Taner Daş 1 , Aytül Buğra 1 , Murat Nihat Arslan 2 , Nihan Ziyade 3 , Yalçın Büyük 4,Bugra et al, Ir J Med Sci 2021 May 7;1-11.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;12(20):30136-3. .
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. J Am Med Assoc. 2020;323(18):1775-1776. .
7. Hussain A, Bhowmik B, Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020;162:1-9. .
8. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need beter care. Metabolism. 2020;107:1-2. .
9. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2020;104(4):1187-1199. .
10. Ersoy C, multidisipliner Covid-19, Bursa Uulağ Üniversitesi-Bursa Tabip Odası, Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı, Bölüm 27, Temmuz 2020
11. Gok F, Zencir G. Nursing care of patient infected with COVID-19 virus: a case report. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022. Advance online publication.
12. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(3):211-212. .
13. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. J Clin Med. 2020;9:575.
14. Kutlutürk F. COVID-19 Pandemisi ve Diabetes Mellitus. Türk Diyab Obez 2020;2: 130-137 .
15. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: DiseaseManagement-People. Wien Klin Wochenschr. 2020;1□6.
16. Çelik SY, Yıldırım N, Olgun N. COVİD-19 Salgını ve Diyabet. Diyabet, Obezite ve

Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu 2020; 12(1): 56-60.

17. Karasu F, Doğan A. COVİD -19 HASTASI VE HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU . Van Sağlık Bilimleri Dergisi , COVID-19 Özel Sayı 2020 , 53-58. Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/vansaglik/issue/56982/736088.

18. Karasu F, Öztürk Çopur E, Ayar, D. The impact of COVID-19 on healthcare workers' anxiety levels. J Public Health (Berl.) 30, 1399–1409 (2022).

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ (GLİPTİNLER)

Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

DPP-4 inhibitörleri (gliptinler) 2006 yılından beri (ilk ajan sitagliptin) Tip 2 Diyabet tedavisinde sıkça kullanılmaktadır.

Glukagon like peptid-1(GLP-1) ve Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) inkretin etkili hormonlardır ve postprandiyal insülin sekresyonunun yaklaşık %70'ine katkıda bulunurlar. Bu peptidlerin yarı ömürleri birkaç dakikadır. Bu inkretin hormonlar DPP-4 tarafından yıkıma uğratılır. Tip 2 diyabette inkretin etkinlik ve postprandiyal insülin sekresyonu azalır. DPP-4 inhibitörleri bozulmuş olan inkretin etkiyi düzeltirler. GLP-1 hiperglisemik durumda insülin sekresyonunu artırarak etki gösterdiğinden hipoglisemik etkisi çok azdır. Tip 2 diyabette aynı zamanda glukagon seviyesi de artmıştır ve hepatik glikoz üretiminin artışı söz konusudur. İnkretin hormonlar artmış olan glukagon salgısını da azaltırlar. DPP-4 inhibitörleri hem açlık hem de postprandiyal hiperglisemiyi düzeltirler.

Gliptinler HbA1c'yi %0,5-1 oranında düşürmektedirler.

Gliptinler GLP-1 düzeyini 2-3 kat artırırken; GLP-1 analogları 8-10 kat kadar artırmaktadırlar.

Sülfonilüreler gibi insülin sekresyonunu artırmalarına rağmen hipoglisemi yapmazlar ve kilo nötral ajanlardır. Son yıllarda metforminden sonra sülfonilürlerin yerine sıklıkla tercih edilmektedirler. Metforminle fiks doz kombinasyonları etkindir, iyi tolere edilir. Bu yüzden son yıllarda Tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Gliptinler en sık metforminle glisemik hedeflere ulaşmamış kardiyorenal hastalığı olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Kardiyorenal hastalığı olanlarda üçüncü basamak ilaç olarak düşünülebilir. Pahalı ilaç olmaları bazen dördüncü basamak ilaç olarak tercih edilme nedeni olabilir.

Linagliptinin safra yoluyla elimine edilmesi nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda rahatlıkla kullanılmaktadır. Diğer gliptinler böbrekten itrah edilirler; böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmektedir.

Gliptinler Tip 1 Diyabet, gebelik ve laktasyonda kontrindikedirler.

Gliptinler ve GLP-1 analogları aynı anda kullanılmazlar.

Gliptinler genelde iyi tolere edilirler. Mide-barsak rahatsızlığı, pankreatit, nazofarenjit, büllöz pemfigoid önemli yan etkileridir.

Gliptinler kardiyovasküler açıdan non-inferiordur; saksagliptin kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını artırmıştır.

Glikoza bağımlı etkinlik göstermelerine bağlı olarak hipoglisemi risklerinin düşük olması, glisemik dalgalanmaları azaltmaları, iyi tolere edilmeleri, etkin olmaları ve kardiyovasküler zararlarının olmaması nedeniyle yaşlı diyabetik hastalar için tercih edilebilecek anti-diyabetik ilaçlardır.

Gliptinlerin Covid hastalarında anti-infla-

matuar etkinlik ve virusun solunum yolu hücrelerine girişinin (DPP-4 üzerinden hücreye giriş) engellenmesi mekanizmaları nedeniyle mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri vardır.

Kaynaklar

1. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020 Nov;16(11):642-653. doi: 10.1038/s41574-020-0399-8. Epub 2020 Sep 14.
2. Gallwitz, B. (2019). Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389
3. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia e a systematic review, meta-analysis, and meta-regression: diabetes and COVID-19. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14:395e403
4. Kang SM, Park JH. Pleiotropic Benefits of DPP-4 Inhibitors Beyond Glycemic Control. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2021 Oct 28;14:11795514211051698. doi: 10.1177/11795514211051698.
5. Rakhmat II, Kusmala YY, Handayani DR, Juliastuti H, Nawangsih EN, Wibowo A, Lim MA, Pranata R. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):777-782. doi: 10.1016/j.dsx.2021.03.027.
6. Scheen AJ. Efficacy / safety balance of DPP-4 inhibitors versus SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2021 Nov;47(6):101275. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101275. Epub 2021 Sep 2.
7. Subrahmanyan NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. Curr Drug Saf. 2021;16(2):154-164. doi: 10.2174/1574886315999200819150544.
8. Sun ZG, Li ZN, Zhu HL. The Research Progress of DPP-4 Inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2020;20(17):1709-1718. doi: 10.2174/1389557520666200628032507.

DİYABET YÖNETİMİNDE BESLENME TEDAVİSİNİN UYGULAMA STANDARTLARI İZLEM VE YENİDEN DEĞERLENDİRME

Öğr. Gör. Dr. Zehra Margot ÇELİK
Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Diyabetin ve komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi için diyabet yönetiminin merkezinde diyetisyen tarafından düzenlenen tıbbi beslenme tedavisi (TBT) yer almaktadır (1). Tıbbi beslenme tedavisi;

1. Beslenme durumunun değerlendirmesi,
2. Beslenme tanısının saptanması ve hedef belirlenmesi,
3. Beslenme müdahalesi ve eğitimi,
4. İzlem ve yeniden değerlendirme olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (2).

Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde TBT'nin amaçları, metabolik kontrolü sağlamak, diyabetin akut komplikasyonları önlemek ve gelişen komplikasyonları tedavi etmek, diyabetli bireye özgü, yaşam tarzına uygun, bireyin mevcut ihtiyaçlarını karşılayan yeterli ve dengeli bir beslenme planı ile kronik komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir (3). Ayrıca, çocuklarda optimal büyüme, gelişme için yeterli enerji ve besin ögesi alımını sağlamak, bireye özgü uygun beden kütle indeksi ve antropometrik ölçümleri sağlamak, farklı ilaç ve insülin tedavileri uygulayan diyabetli bireylere beslenme tedavisi uygulamak, diyabetik gebe ve gestasyonel diyabetli bireylere gebelik ve emziklilik dönemlerine uygun enerji ve besin ögeleri sağlamak, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve korumak da TBT'nin amaçlarındadır (4). Diyabetli yetişkin bireyler için TBT önerileri, genellikle diyabet tipinden (tip 1 veya tip 2) daha çok diyabetin yönetimiyle ilişkilidir ve TBT diyabetli bireyin oral antidiyabetik ilaçlar ve/veya insülin kullanım durumu göz önünde bulundurularak hasta merkezli iletişim temelleri üzerinde yapılandırılmalıdır (4,5).

Diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalar, diyabetin tipine ve süresine bağlı olarak hemoglobin A1c'de (HbA1c) %0,5 ile %2,6 aralığında düşüşler olduğunu göstermektedir (6,7). Amerika (The Diabetes Prevention Program – Diyabeti Önleme Programı), Avrupa (European Diabetes Prevention Study – Avrupa Diyabeti Önleme Çalışması) ve Finlandiya'da (The Finnish Diabetes Prevention Study - Fin Diyabeti Önleme Çalışması) yapılan çalışmalar, diyabetin önlenmesinde, tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde diyetisyenler tarafından sağlanan tıbbi beslenme tedavisinin ve diyabette beslenme öz-yönetim eğitiminin etkinliğini ortaya koymaktadır (8,9,10). Diyabette TBT en büyük etkiye ilk tanı anında sahiptir, bu nedenle tanı alan tüm diyabetli bireyler bir diyetisyen ile görüşmelidir. Ancak TBT, hastalık sürecinin herhangi bir döneminde de etkili olmaya devam etmektedir. Beslenme müdahalelerinin sonuçları genellikle 6 hafta ile 3 ay arasında ortaya çıkar. Bu nedenle izlem ve yeniden değerlendirme bu zamanlarda yapılmalıdır. Müdahaleyi takip eden üç ayın sonunda glisemik kontrolde klinik bir iyileşme gözlemlenmediyse diyetisyen, tıbbi tedavisinin düzenlen-

mesi için hastayı hekimine yönlendirmelidir (11).

Tıbbi beslenme tedavisinin son aşaması izlem ve yeniden değerlendirmedir. Bu aşamada ilk görüşmede değerlendirilen beslenme sorunları, müdahale planları ve hedefleri belirlenen diyabetli bireyin bu plan ve hedeflere ulaşma derecesi belirlenir. Belirlenen hedefler; hastaya özgü, ölçülebilir, ulaşılabilir, gerçekçi ve zaman aralığı belirli olmalıdır (12). Diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin izlemi, ilk görüşmeden sonraki 3-6 ay içerisinde her biri 45-90 dakika süren 3-4 diyetisyen görüşmesinden meydana gelmektedir. Sonraki süreçte, izlem ve yeniden değerlendirme yapılabilmesi için yılda en az bir diyetisyen görüşmesi planlanarak devam edilmelidir (13,14). Gestasyonel diyabet, diyabetik gebe, diyabetli yaşlı hasta gibi özel durumlarda diyetisyen tarafından, izlem ve değerlendirme görüşmelerinin süre, sıklık ve kapsamları değiştirilebilir.

Diyabetli bireyin izlem görüşmelerinde, değerlendirme yapılırken bazı göstergelerden faydalanılmaktadır. Bunlar; beslenme öyküsü (besin tüketim kayıtları, öğün sayıları ve sıklıkları, sıvı alımı, sağlıklı besinlere erişimi vb.), antropometrik ölçümler (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi vb.), biyokimyasal parametreler (açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu, HbA1c, lipid profili vb.), beslenme durumunu gösteren fiziksel bulgular (ödem, kas kaybı, ağız sağlığı vb.) ve davranış değişiklikleridir. İzlem görüşmelerinde, diyabetli bireyin belirlenen hedeflere ulaşma dereceleri bu göstergelere göre değerlendirilmektedir (2,15). Diyabetli bireyin davranış değişikliğinin oluşup oluşmadığına dair kanıtlar incelenerek, durum değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hedefe ulaşmada yaşanan olumsuzluklar diyabetli birey ile görüşülerek sorunun kaynağını ve uygun çözüm yollarını bulunması için desteklenmelidir. İzlem görüşmelerinde, besin tüketim kayıtları ve açlık-tokluk kan şekeri takipleri beraber değerlendirilerek, bireyin doğru ve yanlış öğün planlamalarını anlaması sağlanmalıdır. Glisemik kontrolünün sağlanmadığı durumlarda tıbbi beslenme tedavisi gözden geçirilerek, öğün saatleri ve/veya öğün içerikleri diyetisyen tarafından düzenlenmelidir (2,4).

Sonuç

Tıbbi beslenme tedavisi, hekimin yönlendirmesi ile diyetisyen tarafından sağlanan, hastalık yönetimi amaçlı beslenme ile ilişkili tanı, tedavi ve davranış hizmetlerini kapsamaktadır. Dört aşamadan oluşan tıbbi beslenme tedavisinin uygulanmasında, ilk üç aşamada hastanın değerlendirilmesi, beslenme tanısının saptanması ve beslenme müdahalesi yer almaktadır. İlk üç aşamanın etkinliğinin değerlendirilmesi için dördüncü aşama olan izlem ve yeniden değerlendirme süreçlerinin diyetisyenler tarafından yürütülmesi glisemik kontrolün sağlanması, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi açısında önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Hashim, SA., Yusof, BNM., Saad, HA., Ismail, S., Hamdy, O., Mansour, AA. Effectiveness of simplified diabetes nutrition education on glycemic control and other diabetes-related outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021; 45:141-149.
2. Swan WI., Vivanti A, Hakel-Smith NA, Hotson B, Orrevall Y, Trostler N, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management. *J Acad Nutr Diet*. 2017; 117(12):2003-14.
3. Width M., Reinhard T. Klinik Beslenme için Temel Cep Kitabı, çev. Bakır O., İslamoğlu AH. Ankara, 2021.
4. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2019, İstanbul 2019

5. MacLeod, J., Franz, MJ., Handu, D., Gradwell, E., Brown, C., Evert, A., et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetic*s, 2017; 117(10):1637-1658.
6. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc*. 2003;103:827-831.
7. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes manage- ment. *Diabetes Care*. 2002; 25:608-613.
8. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP) description of lifestyle intervention. *Diabetes care*, 2002; 25(12): 2165-2171.
9. Penn, L., White, M., Lindström, J., den Boer, AT., Blaak, E., Eriksson, JG., et al. Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. *PloS one*, 2013; 8(2): e57143.
10. Jaana, L., Anne, L., Marjo, M., Merja, R., Virpi, S., Johan, E., et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care,* 2003; 26(12):3230-3236.
11. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Diabetes and Scope and Standards of Practice. *J Am Diet Assoc*. 2008; 52–58.
12. Lawrence J., Douglas P., Gandy J. Dietetic and Nutrition Case Studies. 2016
13. TC. Sağlık Bakanlığı. Diyetisyenler için Hasta İzlem Rehberi / Ağırlık Yönetimi El Kitabı. Ankara, 2017
14. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Suppl 1):120-143.
15. Özer E. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisinin Uygulanması ve Diyetisyenin Sorumlulukları. *Bes Diy Derg* 2019; 47(Özel Sayı):5-14

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE İNSÜLİNİN YERİ

Doç. Dr. Ziynet ALPHAN ÜÇ
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Uşak

Tip 2 diyabet (T2DM), yetişkinlerde en sık görülen diyabet türüdür. Hiperglisemi ve değişken derecelerde insülin eksikliği ve direnci ile karakterizedir. Yeni tanı diyabetiklerde beta hücre fonksiyonlarının %50'sinin azaldığı ve her yıl yaklaşık %6 oranında azalmaya devam ettiği bilinmektedir, dolayısıyla T2DM'nin seyri sırasında herhangi bir zamanda insülin tedavisi gerekebilir. Glisemik yönetimi iyileştirmek için başlangıçta kilo verme, diyet ve oral ilaçlar kullanılmaktadır. Zamanla, T2DM'li hastaların çoğu, glisemik hedefleri korumak için ek tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Bu tür hastalar için terapötik seçenekler, ikinci veya üçüncü bir oral ajanın veya bir glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptörü agonisti veya insülin gibi enjekte edilebilir bir ajanın eklenmesini veya insüline geçilmesini içermektedir (1).

Tip 2 diyabette insülin genellikle üç şekilde uygulanır;

* Hepatik glukoz üretimini baskılamak ve açlıkta glukoz seviyelerini hedefte tutmak için, orta -uzun etkili bir insülin (nötral protamin Hagedorn [NPH], insülin detemir, insülin glargine veya çok uzun etkili insülin degludek) içeren bazal bir takviye olarak,

* Besinlerin emilimi sonrası ihtiyacı karşılamak için kısa etkili (regüler) veya hızlı

(A) Prandiyal insülin			
insülin tipi	**Yaklaşık etki başlangıcı**	**Etkili zirve**	**Yaklaşık etki süresi** *
Lispro, lispro-aabc, aspart, daha hızlı aspart, glulisin ¶	15 ila 30 dakika	1 ila 3 saat	4 ila 6 saat
Düzenli	30 dakika	1,5 ila 3,5 saat	8 saat
(B) Bazal insülin			
insülin tipi	**Yarı ömür** Δ	**Etkili zirve**	**Yaklaşık etki süresi** *
NPH	4.4 saat	4 ila 6 saat	12 saat
insülin glarjin			
U-100	12 saat	Belirgin bir tepe noktası yok	20 ila >24 saat
U-300	19 saat	Belirgin bir tepe noktası yok	20 ila >24 saat
insülin detemir	5 ila 7 saat	3 ila 9 saat	6 ila 24 saat ◊
İnsülin degludec (U-100, U-200)	25 saat	Belirgin bir tepe noktası yok	>24 saat

Tablo 1. Yaygın olarak kullanılan insülin preparatlarının farmakokinetiği (2)

* Glikoz düşürücü etki, farklı kişilerde veya aynı kişide önemli ölçüde değişebilir; etki süresi doza bağlıdır. ¶ Lispro-aabc ve daha hızlı aspart, standart lispro ve asparttan daha hızlı farmakokinetik profillere sahiptir. Δ Genel olarak, kararlı duruma ulaşmak için 4 yarı ömür gerekir. Kararlı duruma ulaşılana kadar doz ayarlamaları yapılmamalıdır. ◊ Daha yüksek dozlarda (≥0,8 ünite/kg), ortalama etki süresi daha uzundur ve daha az değişkendir (22 ila 23 saat).

etkili (lispro, aspart, glulisine) insülinin yemek öncesi (prandial) bolus dozu olarak,

* Orta etkili ve kısa / hızlı etkili insülinin karışımı olarak (premixed) (2).

İnsülin tedavisi insülin eksikliğini replase etmek veya insülin desteği sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması (A1C≥%10 ve/ veya glisemi≥300 mg/dl olan kişiler), insülin eksikliği düşündüren bulguların olması (aşırı kilo kaybı, aşikar hipertrigliseridemi), hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz; DKA ve hiperozmolar hiperglisemik durum, HHD), akut miyokard infarktüsü (MI), akut, ateşli ve sistemik hastalıklar, majör cerrahi operasyonlar, gebelik ve laktasyon, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, pankreas yetersizliği (pankreatektomi, kronik pankreatit vb), insülin dışı anti hiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler, klinik olarak ciddi insülin rezistansı, uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı durumlarında T2DM'li hastalarda insülin tedavisi gerekmektedir (3,4).

İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Bazal İnsülin Tedavisi

Bazal insülin, gece ve açlık glikoz seviyelerini düzenlerken, prandial (yemek öncesi) bolus insülin, postprandial glikoz dalgalanmalarını azaltmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonları iyileştirmede bazal veya prandial stratejinin daha etkili olup olmadığı net değildir. İnsülin tedavisine bazal insülin ile başlanması, ilk kez insülin kullanacak olan hastalarda kolaylık sağlama bakımından avantajlıdır. Glisemik hedeflere ulaşmak için insülin dozları agresif bir şekilde titre edildiğinde bazal ve prandiyal insülin A1C'yi iyileştirmede benzer şekilde etkili olsa da bazal insülin daha fazla hasta memnuniyeti ve daha az sıklıkta hipoglisemi ile ilişkilidir (5).

Günde 1 veya 2 doz orta veya uzun etkili bazal insülin destek tedavisi olarak kullanılabilmektedir. İnsülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda, ikinci bir doz bazal insülin kullanılması (veya günde 2 doz hazır karışım insan veya analog bifazik insülin) uygulanması gerekebilir. Yeni geliştirilen ultra uzun etkili veya konsantre insülin analogları olan degludek (U100 ve U200) ve U300 glargin, bazal insülin olarak genellikle günde tek doz yeterli olmaktadır. Glargin ve degludek günün herhangi bir saatinde uygulanabileceğinden, günlük insülin glargin veya degludek'in zamanlaması, uyumu kolaylaştırmak için hastanın tercihine bağlıdır (2).

Tip 2 diyabetli hastalar için başlangıç insülin dozu (oral ajanlara ek olarak, oral ajanların yerine veya başlangıç tedavisi olarak) benzerdir. Daha önce insülin kullanmamış hastalarda bazal insülin desteği 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda başlanabilir. Bazal insülin olarak; gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insüline 0.2 (obez hastalarda 0.3-0.4) IU/kg dozunda başlanır. Bazal insülinlere erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, gece tek doz NPH insülin 0.1-0.2 IU/kg tercih edilebilir. Semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisi riski daha düşük olduğu için, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, NPH yerine, uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir, degludek) tercih edilmelidir (6).

Bazal insülin rejimi, açlık glukoz seviyeleri (APG), A1C değerleri ve sıklıkla yatma zamanı glukozuna göre ayarlanır. Tip 2 diyabetli birçok hasta için tek başına bazal insülin glisemik yönetim için genellikle yeterlidir, çünkü glukoz toksisitesini azaltır, böylece postprandiyal yükseklikler için yeterli olan endojen insülin sekresyonunu arttırır. Bununla birlikte, tip 2 diyabetli ve açlık kan şekeri hedef aralıkta olmasına rağmen sürekli yüksek A1C'ye sahip hastalar veya çok yüksek dozda insülin alan kişiler, Tip 1 diyabet tedavisine benzer şekilde prandial insülin gerektirebilir (7).

Bazal insülin, APG≤120 mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır (APG>180 mg/dl ise 4 IU artırılır). Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda APG

<80 mg/dl ise, insülin dozu 4 IU azaltılır (insülin dozu 60 IU'den fazla ise %10 oranında azaltılır). Koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda APG <100 mg/dl ise gece veya akşam insülin dozları azaltılmalıdır. Çalışmalarda insülin degludek, insülin glarjin ile benzer glisemik etkinliğe sahip olsa da özellikle daha sıkı glisemik hedefler isteniyorsa, degludek ile daha düşük hipoglisemi oranları saptanmıştır (4,7,8).

Bazal insülin tedavisiyle oral hipoglisemik ilaçların kombinasyonu, farklı etki mekanizmalarına sahip glukoz düşürücü ilaçların kullanılmasıyla, toplam insülin gereksiniminin ve kilo alımının azaltılması ve hedef glisemi değerlerine ulaşılabilmesini sağlamaktadır. Bazal insülin eklenen hastalarda kontrendikasyon yoksa metformin tedavisine devam edilmelidir. Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri ve sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri gibi diğer ajanlar da özellikle kardiyovasküler-renal etkinlikleri nedeniyle kullanılıyorsa, bazal insülin eklendiğinde devam edilmelidir. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri nispeten zayıf etkili olup, insülin başlatıldığında durdurulabilirler. Sülfonilüreler, meglitinidler ve pioglitazon, diğer kombinasyonlarla karşılaştırıldığında etkinliğinin azalması ve yan etkileri nedeniyle insüline, başlandığında genellikle azaltılır veya kesilir (2).

Haftada bir bazal insülin formülasyonları (insülin ikodek) geliştirilmiştir ancak henüz ticari olarak mevcut değildir. Daha önce insülin tedavisi kullanmamış tip 2 diyabetli 588 erişkinde yapılan bir çalışmada, bir gruba haftada bir insülin ikodek verilirken diğer gruba günlük insülin degludek verilmiş ve insülin ikodek grubunda daha iyi HbA1C azalması saptanmıştır. Hipoglisemi insidansı ve vücut ağırlığı bakımından farklılık tespit edilmemiştir. (9,10).

Bazal insülin dozu 0,5 U/kg/gün olduğu halde HbA1c hedefine ulaşılamamışsa, APG hedefine ulaşıldığı halde HbA1c hedefine ulaşılamamışsa, APG ve HbA1c hedeflerine ulaşıldığı halde (postprandiyal glukoz) PPG yüksekse, sık nokturnal hipoglisemi yaşıyorsa bazal insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus tedavi, bifazik insülin tedavisi veya daha önce kullanılmamışsa GLP-1 RA eklenmesi düşünülebilir. Hiperglisemi semptomları bulunan hastalarda ise bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.

Hazır Karışım İnsülin Tedavisi

Hazır karışım insülin formülasyonları hem bazal hem de prandiyal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır. Kısa ve orta etkili insan insülinlerinin belli oranda karıştırılması ile ya da hızlı etkili analog insülinlerin protaminleştirilmesi ile oluşturulan insülinlerdir. En büyük dezavantajı, doz ayarlamada sınırlı esnekliktir. Kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeğinde günden güne değişkenliğin az olduğu ve küçük öğünlerden sonra hipoglisemi geliştirme olasılığının düşük olduğu bireylerde daha uygundur. (1,2).

Günde bir, iki ya da üç kez öğün öncesinde kullanılabilir. Pik ve etki süresi, içindeki kısa ve orta etkili insüline göre değişir. Sabah ve akşam öğünlerinden önce olmak üzere genellikle günde iki doz uygulanır. Gereğinde öğlen öğün önceleri de dahil edilerek üç doz olarak da uygulanabilir. 0.2-0.4 İÜ/kg günde iki doz analog hazır karışım kullanılacaksa total dozun yarısı sabah, yarısı akşam ya da %30-%70 gibi hazır karışım insan insülini kullanılacaksa total dozun %60-70'i sabah, %30-40'ı akşam yemeğinden önce uygulanmalıdır.

Öğün düzenine bağlı olarak (örneğin, küçük kahvaltı, büyük akşam yemeği) oranı değiştirmek ve kahvaltıdan önce 1/3 kadar, akşam yemeğinden önce 2/3 kadar planlamak uygun olabilir. Her vizitte hipoglisemik ataklara ve hastanın kilo alıp almadığına dikkat edilmelidir. Başlangıç dozu, glukoz takibine göre ayarlanır. Öğle

yemeği ve akşam yemeği öncesi hiperglisemi devam ederse, sabah dozu her 2 -3 günde bir 2 ila 3 ünite artırılabilir. Buradaki problem, akşam yemeği öncesi hiperglisemiyi hedeflemenin öğle yemeği öncesi hipoglisemi ile sonuçlanabilmesidir ve bu da premiks insülin formülasyonlarını kullanmanın zorluğunu vurgulamaktadır. Sonuç olarak, premiks insülini güvenli bir şekilde kullanmak için glisemik hedefleri gevşetmek gerekebilir (2,4).

Büyük ana öğün öncesinde hazır karışım insülin tek uygulanması da mümkündür. Tek doz insülin kullanımında dozu 0.1-0.5 ünite/kg şeklinde başlanabilir. Oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılabilir Kontrendikasyonu yoksa metformin tedavisi 2x1 gram şeklinde kullanılabilir İnsülin sekretekogları, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), pioglitazonla birlikte kullanılabilir. Akşam ana öğün öncesi insülin yapılırken; sabah insülin salgılatıcısı, DPP4-İ, SGLT2-İ veya pioglitazon alınabilir. Günlük tek doz 30 ünitenin üzerinde uygulaması uygun değildir (4).

Bazal insülin kullanan bir hastada iki doz karışım insüline geçileceği zaman bire bir doz ile geçiş yapılabilir. Doz son 3 günün en düşük kan glukoz düzeyine göre ayarlanır. Geçiş yapılırken sülfonilüreler ve meglitinidler kesilmelidir. İnsülinle glitazon kullanılması risklidir (ödem), özel durumlarda çok dikkatli kullanılabilir. Metformin, DPP4-İ ve SGLT2-İ devam edilebilir. Hazır karışım analog insulinin etki süresi ise protamin nedeniyle 8-12 saate kadar uzar. Sabah uygulanan hazır karışım analog insulin için bu zaman öğleden sonra ve akşam öncesidir. Bu dönem hipoglisemi açısından izlenmelidir. Akşam yapılan insulin için de benzer şekilde yatmadan önce ve sabah erken saatlerde hipoglisemi riski fazladır. Sabah APG yüksek çıkan hastalarda bu nedenle reaktif hiperglisemi (Somogy) değerlendirmesi yapmadan doz artışı yapılmamalıdır (1).

Bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayanlarda, alternatif olarak günde 3 kez bifazik insülin verilebilir. Öğlen APG düşük, öğleden sonra tokluk ve akşam açlık kan şekerleri yüksek ise öğlen öğün öncesine toplam dozun %10 kadarı veya 4-6 İU hazır karışım analog insulin eklenebilir. İnsülin dozları tercihen 3-4 günde bir titre edilmelidir. Öğlen dozunun eklenmesinden sonra sabah dozunun azaltılması gerekebilir. Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında, sülfonilüre ve glinidler kesilmelidir (1).

Bazal İnsüline Glucagon-Like Peptide 1 Reseptör Agonist (GLP1RA) Eklenmesi

Bazal insülinler APG düşürmede oldukça etkili ilaçlardır. Tip 2 diyabetli birçok birey, glisemik hedeflere ulaşmak için bazal insüline ek olarak yemeklerden önce insülin dozlarına ihtiyaç duyar. Kişi halihazırda bir GLP-1 RA ile tedavi edilmiyorsa, daha fazla fayda sağlamak için prandiyal insülinden önce GLP-1 RA (serbest kombinasyon veya sabit oranlı kombinasyon halinde) ya da dual gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ve GLP-1 RA düşünülmelidir. Bazal insülin ve GLP-1 RA kombinasyonu, potent glukoz düşürücü etkiye ve yoğunlaştırılmış insülin rejimlerine kıyasla daha az kilo alımı ve hipoglisemi yan etkisine sahiptir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve daha birçok uluslararası kılavuz, tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında potansiyel faydalarından dolayı bazal insülin ve GLP1RA'ların birlikte kullanımını daha çok vurgulamaya başlamıştır. GLP-1A'larının sık görülen ve belki de en önemli yan etkisi bulantıdır. Düşük dozla başlayıp titre ederek etkin doza çıkmak yan etkilerini azaltmaktadır. Kısa etkili GLP1RA'lar özellikle postprandiyal hiperglisemiyi hedeflemektedir. Bazal insülinle kombine GLP-1 RA içeren günde bir kez kullanılan iki farklı sabit ikili kombinasyon ürünü mevcuttur: İnsülin glargin+lixisenatide

(iGlarLixi) ve insülin degludec+liraglutide (IDegLira) (3,11).

Bazal Plus İnsülin Tedavisi

Açlık kan şekerlerini kontrol altında tutacak şekilde titre edilerek belirlenmiş bazal insüline ilave olarak karbonhidrat içeriği en fazla olan ana öğüne yönelik 4 ünite veya bazal insülin dozunun %10'u olacak şekilde, ülkemizde mevcut olan hızlı etkili analog insülinlerden birisi ya da regüler insülin ile plus tedavi başlanıp tokluk kan şekerine göre doz titre edilir (3).

Ko-Formülasyon İnsülin ile Tedavi

Mevcut karışım insülinlerde orta etkili bazal insülin bulunması nedeni ile gerçek uzun etkili insülinler kadar etkili ve yeterli bazal insülin konsantrasyonu sağlayamamaktadır. Yeni jenerasyon en uzun etkili analog İnsülin degludek ile kısa etkili analog insülin aspart'ın (IDeg/Asp) ko-formülasyonu nötr pH da berrak ve renksiz bir süspansiyondur, %70 oranında insülin degludek %30 oranında insülin aspart bulunmaktadır (IDeg/Asp 70/30). Günde bir, iki ya da bazal plus tedavisinde olduğu gibi hızlı etkili insülinlerle kullanılabilir. Öğün öncesi uygulanmaktadır. Kısa etkili komponentinin etkisi 10-15 dakikada başlamakta, bazal komponentin etki süresi 24 saatten fazla sürmektedir. Etki süresi >42 saat ile en uzun etkiyi gösterir. Kararlı duruma 48-72 saatte erişir. Bu nedenle 2-3 günden önce doz değişikliği yapılmamalıdır. IDeg/Asp, sabit günlük bazal içeriği, daha düşük hipoglisemi oranı ve premiks insülinlere kıyasla enjeksiyon zamanlamasında biraz esneklik ile diğer mevcut bazal bolus veya premiks bazlı insülin rejimlerinden daha basit insülin rejimi olarak kullanıma sunulmuştur. Herhangi bir karışım veya bazal insülinden ko-formülasyona geçerken aynı dozda verilebilir. T2DM'li hastalarda genellikle tek doz ko-formülasyon yeterli olmaktadır. Daha önce insülin kullanmamış T2DM'li hastalara ko-formülasyon başlanırken ana öğün öncesi 10 İÜ veya 0.1-0.3 İÜ/kg dozunda başlanabilir. Titrasyon açlık ve post-prandiyal plazma glukoz değerlerine göre 2-4 İÜ artırıp ve azaltılarak 2-3 gün sonra yapılabilir. Gerek tip 1 ve gerekse T2DM'li hastalarda diğer insülin tedavi protokolleri ile yapılan karşılaştırmalarda glisemik kontrolde farklılık olmamakla birlikte glisemik varyabilite ve hipoglisemilerde azalma olduğu tespit edilmiştir (12).

Bazal- Bolus İnsülin Tedavisi

T2DM progresif bir hastalıktır. Hastalık süresi arttıkça olguların insülin rezervleri azalmakta, bunun sonucu olarak da kan şekerini kontrol etmek zorlaşmaktadır. Çoklu insülin tedavi protokolleri arasında bazal bolus insülin tedavisi fizyolojik insülin salgısını taklit edebilecek en uygun seçenektir. Pankreatektomi geçirenlerde, yeni tanı almış katabolik belirtileri ön planda T2DM'li olgularda, kan şekeri kontrol altına alınamayan endojen insülin rezervi azalmış olgularda, cerrahi sonrası kan şekeri kontrolü sağlanması gerekenlerde, enfeksiyon nedeniyle kan şekeri kontrolü sağlanamayanlarda doğrudan çoklu bazal-bolus uygulamasına geçilebilir.

Bazal bolus tedavisi için genel olarak 3 uygulama protokolü vardır (4);

1. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 1 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin

2. Günde 3 kere ana öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin ve günde 2 kere orta/uzun etkili (bazal) insülin (Bazal insülin dozu 0.5 ü/kg dozundan yüksek ise ya da C-Peptid düzeyi düşük ise)

3. Bazal insülin tedavisinin kan şekerini kontrol altına almakta yeterli olmadığı tip 2 diyabetli olgularda bazal insülin tedavisine postprandial glukoz (PPG) ölçümlerine göre bazal plus tedavi protokolü ile kademeli olarak geçilebilir. Bu olgularda ilk önce kan şekerinin en yüksek olduğu öğüne bolus insülin eklenir, daha sonra

gerekirse ikinci ve üçüncü bolus insülin eklenir.

Bazal insüline bir doz bolus insülin eklendiği halde, A1C>%7,5 veya bireysel hedeflere ulaşılamamış ise ikinci doz bolus insülin eklenebilir. Kademeli olarak 2.saat PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili (aspart, glulisin, lispro veya regüler) insülin injeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavisi yoğunlaştırılabilir. Her öğünde günlük insülin gereksiniminin %10-20'si verilmelidir. Yemek öncesi optimal insülin dozu, mevcut ve hedef kan şekeri değerleri, yemeğin karbonhidrat içeriği ve aktivite gibi birçok faktöre bağlıdır. Genel olarak T2DM'li bireyler için idame insülin 0.3-1.2 IU/kg/gün şeklindedir. Bazal-bolus uygulamasına direkt olarak başlanılacağı durumlarda total doz 0,5-0,7 Ü/kg/gün olarak hesaplanır. Günlük insülin gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, yarısı da (%40-60) bolus olarak hesaplanır. (1)

Karışım insülin tedavisi ile iyi glisemik regülasyon sağlanamayan hastalarda bazal bolus tedavisine geçilmelidir. HbA1c <%8,0 ise günlük toplam karışım insülin dozunun aynısı olacak şekilde (bire bir geçiş) yapılır. HbA1c> %8,0 ise günlük toplam dozun %20 fazlası şeklinde doz belirlenir. Bu dozun yarısı (%40-60) bazal, yarısı da (%40-60) bolus olarak düzenlenir.

Kaynaklar

1. Yılmaz MT, Gül K, Diyabette İnsülin Tedavisi 2021, Türk Diyabet Vakfı İnsülin Çalışma Grubu.
2. Wexler I D, Nathan D M, Rubinow K. Insulin therapy in type 2 diabetes Mellitus. Up To Date. Jul 28, 2023.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2023; 46: S140.
4. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2022
5. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:1073.
6. Torres Roldan VD, Urtecho M, Nayfeh T, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Guidelines: Management of Diabetes and High Risk of Hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108:592.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1963.
8. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:723.
9. Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330:228.
10. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. N Engl J Med 2023; 389:297.
11. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2014; 384:2228–2234
12. Kumar A, Awata T, Bain SC, Ceriello A, Fulcher GR, Unnikrishnan AG, Arechavaleta R, Gonzalez-Gálvez G, Hirose T, Home PD, Kaku K, Litwak L, Madsbad S, Pinget M, Mehta R, Mithal A, Tambascia M, Tibaldi J, Christiansen JS. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. Int J Clin Pract. 2016 Aug;70(8):657-67. doi: 10.1111/ijcp.12821.

ISBN: 978-605-74449-5-0