



Diabetes Mellitusun Tanı, Tedavi ve İzlemi

Editörler:

Prof. Dr. Şazi İmamoğlu

Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy



**Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yayınları**

BURSA - 2022

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları

Diabetes Mellitusun Tanı, Tedavi ve İzlemi

Editörler: Prof. Dr. Şazi İmamoğlu, Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

ISBN: 978-625-8258-08-0

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları

Aralık 2022

Basım: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü 16059 Nilüfer/Bursa

(Ziraat Fakültesi güneyi, Isı Merkezi yanı)

Tel: 0 (224) 294 05 32

E-posta: basimevi@uludag.edu.tr

UYARI: Tıbbi bilgiler sürekli olarak değişmekte ve yenilenmektedir. Okuyucularımızın her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirleme sorumluluğunun uygulamayı yapan hekime ait olduğunu bilmeleri gereklidir. Yayıncı ve editör bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya veya ekipmana ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınarak, klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılmasının gerekli olabileceği durumlar ile bilimsel değişimler olabileceği bilinmelidir.

Bu kitaptan kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir.



"Beni Türk hekimlerine emanet ediniz."

Gazi Mustafa Kemal Atatürk

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

"Diabetes Mellitusun Tanı, Tedavi ve İzlemi" adlı bu kitabımızla mensubu olmaktan gurur duyduğumuz tıp dünyasına diabetes mellitus konusunda yeni bir kitap kazandırmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Kitabımızın temel odak noktası diabetes mellitus konusunda güncel bilgilerin siz meslektaşlarımızla paylaşılmasıdır.

Diabetes mellitus toplumda çok yaygın görülen, akut ve kronik komplikasyonları ile toplum sağlığını yakından ilgilendiren kronik metabolik bir hastalıktır. Ülkemizde ve dünyada görülme sıklığının yıllar içinde giderek artıyor olması, farklı organ sistemlerini etkileyen komplikasyonlara yol açması, diabetes mellitusu tüm branşlardaki hekimleri ilgilendiren bir hastalık haline getirmektedir. Diabetes mellitus hastalığını erken tanımak, doğru şekilde tiplendirmesini yapmak ve gerekli tedavileri gecikmeden etkin şekilde uygulamak hastanın daha sağlıklı bir yaşam sürmesi için çok önemlidir. Diyabetin en iyi şekilde tedavi ve takibi için çalışmalar sürekli devam etmekte ve konu güncelliğini her zaman korumaktadır. Bu kitapta hekimlerin diabetes mellitusun tanı, tedavi ve izleminde yeterli ve güncel bilgi düzeyine sahip olmaları ve bu halk sağlığı sorununun çözümüne katkıda bulunmaları hedeflenmiştir.

Bu kitaba katkı sağlayan değerli yazarlarımız yazdıkları konuların anlaşılır ve günlük klinik uygulamalarda kullanılabilir olmasına özen göstermişlerdir. Bu çalışmamızda bizlerle birlikte olan, bilgi, deneyim ve birikimlerini kitabımızın yazımında kullanarak bizimle paylaşan meslektaşlarımıza teşekkür ederiz.

Hekimlik mesleğinde bilgiyi değerli kılmak onu halkın yararına, halkın sağlığı için kullanmakla olur. Biz hekimler, bilimin ışığında üretmekten, çalışmaktan, öğrenmek ve öğretmekten asla vazgeçmemeliyiz.

Prof. Dr. Şazi İmamoğlu

Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

Aralık 2022

YAZARLAR

Prof. Dr. Canan Özyardımcı ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı (Emekli Öğretim üyesi)

Prof. Dr. Ercan TUNCEL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı (Emekli Öğretim üyesi)

Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özen Öz GÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Oğuz Kaan ÜNAL

Bursa Acıbadem Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Pınar ŞİŞMAN

Bursa Medica Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Ayşen Akkurt KOCAELİ

Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Murat ÇALAPKULU

Iğdır Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü

DİABETES MELLİTUSUN TANI, TEDAVİ VE İZLEMİ

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSUN TARİHİ	7
2. BÖLÜM - PANKREASIN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	20
3. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ	43
4. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSUN TANISI VE TİPLENDİRMESİ	57
5. BÖLÜM - TİP 1 DİABETES MELLİTUS	72
6. BÖLÜM - TİP 2 DİABETES MELLİTUS	83
7. BÖLÜM - TİP 3 DİABETES MELLİTUS	94
8. BÖLÜM - TİP 4 DİABETES MELLİTUS	115
9. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSTA GLİSEMİK VE METABOLİK İZLEM KRİTERLERİ	136
10. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSTA TEDAVİ	
TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ, EGZERSİZ, İNSÜLİN DIŞI TEDAVİLER	144
11. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSTA İNSÜLİN TEDAVİSİ	157
12. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSTA ADACIK NAKLİ, PANKREAS TRANSPLANTASYONU	178
13. BÖLÜM - DİYABET VE BÖBREK HASTALIĞI	184
14. BÖLÜM - DİYABETİK RETİNOPATİ	203
15. BÖLÜM - DİYABETİK NÖROPATİ	211
16. BÖLÜM - DİABETES MELLİTUSUN KRONİK MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI	220
17. BÖLÜM - DİYABETİK KETOASİDOZ, HİPERGLİSEMİK HİPEROZMOLAR DURUM	237
18. BÖLÜM - LAKTİK ASİDOZ	243
19. BÖLÜM - DİYABET TEDAVİSİ SIRASINDA HİPOGLİSEMİ	247

DİABETES MELLİTUSUN TARİHİ

1. BÖLÜM

Diabetes Mellitusun Tarihi

Dr. Şazi İmamoğlu

ÖZET

Diabetes mellitusun semptomları ile ilgili en eski tarihi kayıtlar milattan önceki 15. yüzyıldan kalma eski Mısır ve Hint arkeolojik kazılar arasında bulunmaktadır. Diabetes mellitus ismi ilk defa Anadolu'nun Kapadokya bölgesinde yaşayan Arateus tarafından kullanılmıştır. Hastalığın pankreas ve insülin ile ilgili olduğu 18. yüzyılın ikinci yarısında gösterilebilmiş ancak insülinin tedavide uygulanabilir duruma gelmesi 19. yüzyılın başlarına kadar gecikmiştir. 19. yüzyılın başlarında insülin tedavisinin yanısıra ağızdan kullanılan kan şekerini düzenleyebilen ilaçlarda tedavide uygulanabilir duruma gelmiştir. Son yıllarda fizyopatolojinin gelişmesi ile birlikte hastalıkla ilgili fizyopatolojik mekanizmalar bilinir hale geldikçe tedavide kullanılabilen ilaç ve yöntemler de daha etkin hale gelmiş ve gelmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, tarihçe

TARİHÇE

M.Ö. 1550

1862 yılında Leipzig Üniversitesinden Mısır papirusları konusunda uzman bilim adamı Georg Ebers Mısır'ın güneyindeki Thebes bölgesinde bir mezarda MÖ. 1550 yılından kalma çeşitli hastalıkların tanımlarını içeren ve aralarında poliürik sendromdan da bahseden, bir papirüs buldu. Bu papirüs günümüzde "Ebers Papirüsü" olarak tanınmaktadır. Mısır'lı doktor Hesy Ra hastası için "çok idrar yapıyordu, o kadar susamıştı ki Nil'in bütün suyunu içecekti" diye yazıyordu (1-3).



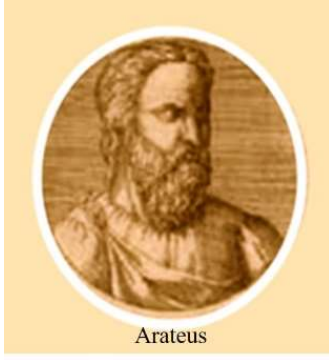
Georg Ebers

M.Ö. 1500

Hindistan'daki MÖ. 5-6. yüzyıllardan kalma "Ayur Verdic" yazılarında Hintli cerrah Sushruta, "Samhita" adlı eserinde bal benzeri tatlı ve karıncaları kendine çekme özelliği olan çok idrar çıkartan "madhumeha" adını verdiği bir hastalıktan bahsetmektedir. Sushruta ayrıca bu hastalığın zengin insanları etkilediğini, pirinç, tahıl ve tatlı gibi aşırı besin tüketimiyle ilişkili olduğunu yazmaktadır (4,5).

MS. 100

Kapadokyalı Arataeus, (MS 81-138) vücuttaki etlerin ve diğer organların eriyerek idrarla atılmasına sebep olduğunu düşündüğü bir hastalığı tarif ederek buna eski Yunanca'da sifon anlamına gelen diyabet adını verdi. Bu hastalarda su içme isteği çok fazla oluyordu ve idrara çok fazla çıkıyorlardı genellikle ömürleri de kısa oluyordu. Arataeus, diyabeti vücudun aşırı bir israf hastalığı olarak düşünüyordu (1,5,6).



Arateus



M.S. 229

Çin’li doktor Chang Chung-Ching ve Japonya’lı Li Hsuan, köpekleri ve böcekleri çeken tatlı idrarlı bir hastalığı açıkladılar. Bu tür hastaların tüberküloz geliştirmeye daha yatkın olduğunu bildirdiler (1-3). Eski Çin’deki tıbbi kayıtlarda, doktor Chang Chung-Ching çok su içme, çok idrar yapma ve kilo kaybının olduğu bir hastalığı tarif etmektedir (5).

M.S.700

MS 700 dolaylarında Çin’li doktor Chen Chuan, bu hastaların idrarının tatlılığını not eden ilk bilim adamıydı. Hastalığın yoğun susuzluk hissi, bol su içme ve çok idrar yapma gibi problemleri olduğundan bahsederek bu hastalığa “Hsiao kho ping” adını verdi. Meslektaşısı Li Hsuan, bu hastalığı tedavi etmek için şarap, tuz ve seksten uzak durmayı önerdi (5).

1000

Türk bilgini İbn-i Sina (Avicenna) (980-1037), diyabeti El-Kanun adlı kitabında ayrıntılı olarak açıklamış; diyabette anormal iştah, tatlı idrar, gangren ve cinsel işlev bozukluğu gibi bulgulardan bahsetmiş ve kan şekerini düşürücü etkisi olan acı bakla ve bazı tohum karışımları ile tedavi edilebileceğini bildirmiştir (1,5).

1500

İsviçre’li doktor Paracelsus, diyabetli hastaların idrarı buharlaştırıldıktan sonra kalıntı olarak bulunan anormal bir madde olduğunu bildirmiştir. Maddeyi bir tuz olarak tanımlamış ve diyabet gelişimini bu tuzun böbreklerde birikmesine bağlamıştır (1,5).

1600

İngiliz anatomist ve hekim Thomas Willis 1675’te diyabetik hastaların idrarının bal veya şekerle doldurulmuş gibi tatlı olduğunu yeniden tanımlaması ile (daha önce MS 5.-6. yüzyıllarda Hintli doktor Sushrant bildirmişti) diyabet isminin sonuna Yunanca bal tatlısı anlamına gelen Latince mellitus kelimesini ekledi. Bundan sonra hastalığın ismi “diabetes mellitus” olarak anılmaya başlandı. Ancak Willis, idrarın neden tatlı olduğunu açıklayamadı.

1673

1673’te Heidelberg Üniversitesi’nde anatomi ve fizyoloji profesörü olan Johann Conrad Brunner (1653-1723) komşusunun av köpeğinin pankreasını çıkardığının ertesi gün bol miktarda idrara çıkarmaya başladığını bildirdi. Üç gün sonra köpeğin iştahı arttı ancak bu arada köpek kaçtı. Brunner uzun süre köpeği ele geçirmek için boşuna uğraştı ve hayvanı tekrar yakalamadan önce altı ay geçti. Post-mortem muayenede pankreatektominin eksik olduğunu gördü. Deneyi tekrarladığı köpeklerde pankreasın eksik çıkarılmasının poliüri, polidipsi ve polifaji yaptığını bildirdi, ancak bu bulguları diyabetle ilişkilendirmedi (1,5).



Thomas Willis

1700

Liverpool’lu doktor Matthew Dobson (1735-1784), diyabetli olduğu bilinen ve böbrek bozukluğuna bağlı aşırı tatlı idrar yaptığı kabul edilen bir hastanın idrarını inceledi. Buharlaşma sırasında tatlı idrarın, şekerden ayırt edilemeyen kahverengi granül içerdiğini gördü. Bununla birlikte, kan serumunun da tadının tatlı olduğu konusunda önemli bir gözlem yaptı. Diyabetteki zayıflamanın "asimilasyondan önce böbrek tarafından çekilen besleyici maddeden" kaynaklandığı sonucuna vardı. Dobson, diyabetik hastaların hem idrarında hem de kanında şekerin fazla miktarda olduğunu doğruladı, ancak fazla şekerin nedenini belirleyemedi (5,7).

1794

Johann Peter Frank (1794), poliüri ile gelen hastaları idrarda şeker benzeri maddenin varlığı veya yokluğu şeklinde ikiye ayırarak diabetes insipidus (tatsız idrar) ve diabetes vera (tatlı idrar) olarak sınıflandırdı (5).

1798

İngiliz cerrah John Rollo 1797’de, diyabet tanısı olan bir hastayı et diyetine alarak diyabetinin gelişimini anlatan bir yayın yaptı. Diyabetin, bitkisel besinlerin şekere anormal dönüşümünün bir sonucu olarak midenin bir hastalığı olduğu sonucuna vardı. Tedavi olarak karbonhidrat kısıtlaması önerdi. Rollo’nun diyabetik hastalar için diyeti "süt, kireç suyu, ekmek, tereyağı ve etten oluşuyordu. "Diyabet tedavisi olarak karbonhidratlarda düşük bir diyet öneren ilk kişi" olarak tanımlanmıştır. Fiziopatolojik mekanizma ve organ yanlış olmasına rağmen tedavi nerisi uygundu (5,8).

1815

Michel Eugène Chevreul (1786-1889), 1815 yılında idrar ve kandaki şekerin glukoz olduğunu gösterdi (5,9).

1850

Claude Bernard (1813-1878), köpekleri karbonhidrat diyetine soktu ve sonra hemen öldürdü. şaşırtıcı bir şekilde, hepatik damarlarda büyük miktarda glukoz olduğunu gözlemledi. Aynı araştırmayı kontrol grubu olarak aldığı sade et diyetinde olan hayvanlar üzerinde de yaptı. Karaciğer doku örneklerinin analizinin hepsinde, her iki grupta da, karaciğerde diğer organlardan daha fazla glukoz buldu. Karaciğerin, glukozu dönüştürülerek kana salgılanan, suda çözünmeyen nişastalı bir maddeyi depoladığı sonucuna vardı. Bu maddeye glikojen adını verdi. Diabetes mellitusa neden olanın bu maddenin fazla miktarda glukozu dönerek kan glukozunu yükseltmesi yani salgı fazlalığı olduğunu varsayıyordu. Karaciğerin glukoz ürettiğini ve glukozu salgıladığı sonucuna vardı ve bu işlem için 'iç salgı' terimini kullandı. Claude Bernard’ın karaciğerin glikojenik etkisi üzerindeki çalışması, günümüzde glukoneogenez yolu ismi ile anılan mekanizmayı aydınlattı ve diyabet çalışmasını destekledi (13,14). Bernard ayrıca, pankreasın endokrin sekresyonunu izole etmek için pankreas kanalını bağlama işlemine ilk öneren bilim adamıdır. Bernard, merkezi sinir sistemi ile diyabet arasındaki bağlantıyı gösterdi. Bir iğne kullanarak dördüncü beyin ventrikülünün tabanını uyardı ve bir günden daha kısa süren geçici "yapay diyabet" oluşturdu. Bu işleme "piqre diabtique" adını verdi ve ilk kez glukoz homeostazisi ve beyin diyabet patogenezindeki rolünden bahsetti (5,10,11).

1869

Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (1847-1888), 1869'da Berlin'de yayınlanan araştırmasında, mikroskopla pankreasın yapısını incelerken, pankreasın dış salgı dokusunun içinde yayılmış ve daha önce belirlenememiş hücre kümelerine rastlamıştır. Glandüler dokuyla doğrudan bağlantısı olmayan pankreas adacık hücrelerinin kaba anatomisini ve histolojisini tanımladı. Bu adacıkların fonksiyonlarını tanımlayamadı (12).

1889

Oscar Minkowski ve Friedrich Casper Joseph von Mehring'in deneylerinden sonra 1889'da diabetes mellitus tarihinde bir dönüm noktası yaşandı.

Joseph von Mehring (1849-1908), araştırmalarında bir glikozit olan phlorizinin geçici glukozüri yapabildiğini görmüştü. 1889 yılında Alman önde gelen diyabet otoritesi Profesör Bernard Naunyn'in (1839-1925) yardımcısı olan Oscar Minkowski (1858-1931) Mehring'in çalıştığı Fransa Strasbourg Üniversitesi'nin Hoppe Seyler Enstitüsü'nün kütüphanesine bazı kimyasal kitaplara bakmak için geldi. Tesadüfen tanıştılar ve sindirim bozuklukları olan hastalara uygulanan serbest yağ asitleri içeren bir yağ olan lipanın hakkında konuştular. Minkowski, lipanın uygulanmasından yana değildi ve daha sonra konuşmaları, pankreasın yağların sindiriminde ve emiliminde bir rolü olup olmadığı üzerine geldi. Tartışma sonucunda, aynı akşam Naunyn'in laboratuvarında bir köpeğe pankreatektomi yapmaya karar verdiler. Hayvan hayatta kaldı ve von Mering bir aile sorunu nedeniyle acilen Colmar'a gittiği için pankreası çıkarılan köpek Minkowski tarafından yakından gözlemlendi. Ameliyattan kısa bir süre sonra, köpekte poliüri gelişti. Bundan birkaç gün sonra, hayvan bakıcısının hayvanın çok idrar yaptığını ve sineklerin idrara çok fazla geldiğini bildirmesi üzerine Minkowski idrarı inceledi ve %12 şeker içerdiğini buldu. Başlangıçta Minkowski, von Mering'in köpeği uzun süre phlorizin ile tedavi etmesi nedeniyle köpekte diyabet geliştirdiğine inanıyordu. Bu nedenle ameliyattan önce idrarında şeker olmayan üç köpeğin pankreasını çıkardı ve hepsinde glikozüri gelişti (5,13). Ayrıca Minkowski pankreasın küçük bir kısmını pankreası çıkarılmış köpeklerin cilt altına implante etti ve implant çıkarılana veya kendiliğinden dejenere olana kadar poliürinin önlendiğini gözlemledi (5,13). Bu, pankreas ve şeker hastalığı arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyan ilk bulgu olmuştur.

Minkowski ve von Mering deneyi, pankreasın glukoz homeostazının sürdürülmesi için önemli olan bir iç salgı bezi olduğunu gösterdi. Banting ve Best'in deneylerini gerçekleştirmesinin önünü açtı.



Paul Langerhans



Minkowski ve von Mehring

1892

Bu dönemde, seçkin İngiliz fizyolog Ernest Starling (1886-1927) “Pankreasın şeker üretimini veya kullanımını nasıl etkilediğini henüz bilmiyoruz. Genellikle kan dolaşımına dokulara geçip şeker kullanmalarını sağlayan veya karaciğere geçen ve bu organın şeker üretimini engelleyen bir hormon salgıladığı varsayılır, ancak pankreasın etkisini taklit edemedik. Bu organın ekstraktlarının enjeksiyonu veya uygulanması yoluyla hâlâ vücutla vasküler bağlantı içindedir.” demiştir.

1893

1893'te Fransa'nın Lille kentinden Gustav Edouard Laguesse (1861-1927) Paul Langerhans'ın tanımladığı adacıkların hormon üreten bir endokrin doku olduğunu bildirdi ve bu adacıklara ilk tarif eden Langerhans'ın adını verdi. Minkowski ve von Mehring'in araştırmaları, birkaç yıl sonra, 1893'te Langerhans adacıklarının bir iç salgı ürettiğini öne süren Laguesse tarafından doğrulanmış oldu (14).



Gustav Edouard Laguesse

1901

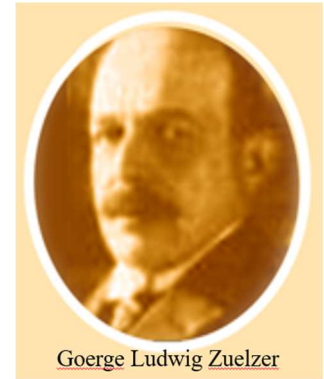


Eugene Lindsay Opie

1901 yılında, Eugene Lindsay Opie (Amerikalı patoloj), Langerhans adacıkları ile diyabet hastalığı arasındaki ilişkiyi "Diyabet hastalığının nedeni, Langerhans adacıklarındaki harabiyettir ve yalnızca bu adacıkların kısmen ya da tamamen harabolmasıyla gelişir" cümlesi ile açıkça ortaya koymasıyla, önemli bir adım atılmış oldu. Aynı yıl W. MacCallum, Langerhans adacık lezyonu ve glikozüri arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürdü (15).

1909

1909'da Almanya Berlin'den Goerge Ludwig Zuelzer (1870-1949), elde ettiği pankreas ekstresini diyabetik hastanın deri altına enjekte ederek iyi sonuçlar aldığını bildirdi. Bu maddeye “acomatrol” adıyla patent alarak bir ilaç şirketi ile anlaştı ancak bu hastalarda yan etkiler görülmesi üzerine araştırma durduruldu. Çalışma 1. Dünya Savaşının başlaması üzerine durdurulmak zorunda kaldı (16).



Goerge Ludwig Zuelzer

1911



Ernest Lyman Scott

Amerika Chicago Üniversitesi'nden Ernest Lyman Scott sulandırılmış pankreas ekstraktlarını pankreası çıkarılmış köpekler üzerinde kullandı ve glukozüride bir azalma gözleyerek pankreasta karbonhidrat metabolizmasından sorumlu bir madde olduğu sonucuna vardı. Scott 1910 yılında insülini izole etmek üzereydi. Sindirim enzimleri ve oksidasyon ile kolayca yok olan bu madde, klinik kullanım için uygun yöntemlerle ekstrakte edilmeli diye düşünüyordu. Pankreas ekstraktlarının etkileri üzerine yayınladığı tezi bu konuda çok önemlidir.

Kan şekerini doğru ve kolay bir şekilde tahmin edememesi nedeniyle başarılı olamadı. Scott şefi Profesör A. Carlson'u ikna edemedi ve araştırma durduruldu.

Pankreas adacıklarının diyabet patogeneziindeki rolü 19. yüzyılın sonunda ortaya konmuş olmasına rağmen, insülinin keşfi, izole edilmesi ve klinik olarak kullanılması 30 yıl sürmüştür.

En büyük zorluklar arasında kan şekerinin tahmin edilememesi vardı (Bernard'ın o zaman uygulanan yöntemi teknik olarak zordu ve bir test için 50-100 mL gerektiriyordu). Diğer bir zorluk, insülinin tripsin tarafından yok edilmesi idi (17).

1911

Almanya'da Henry Sewal, 1911 yılında diyabet tedavisi için asitte çözünmeyen kapsüllerde pankreas ekstrelerini ağız yoluyla uyguladı, sonuç başarılı olmadı.

1919

Rockefeller Üniversitesinden Israel Kleiner, Scott'ın gösterdiği etkilere benzer etkileri göstermiş ama o da 1. Dünya Savaşı nedeni ile kesilen çalışmalarına bir daha dönememiştir.

1916

Langerhans adacıklarından salgılanan ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen aktif maddenin izolasyonu çok önemliydi. Edward Sharpy Shafer, 1916'da bu madde için Latince "adaya ait" anlamına gelen insülin adını önerdi.

1920

Yeni muayenehane açmış olan çocuk ortopedi cerrahı olan Frederick Grant Banting, işleri çok iyi gitmediği için Toronto Üniversitesinde diyabetle ilgilenen ünlü biyokimyacı Profesör John James Rickard Macleod'un fizyoloji laboratuvarına öğrencilere fizyoloji deneylerini gösterip anlatmak üzere girdi (13). 1920 yılında Minnesota'da doktor olan Moses Barron, "pankreas lityazisi vakalarında harap olan Langerhans adacıkları ile diyabet arasındaki ilişki" hakkında bir makale yayınladı (17). Bu makaleden etkilenen Banting, diyabet çalışmasına odaklandı (13). Macleod ile konuyu görüşmeye gittiğinde Macleod Banting'in fikrinden etkilenmedi vazgeçmesini önerdi. 1921 yılı Mayıs ayında Toronto Üniversitesi Banting'e üniversitede bir laboratuvar ve 10 tane köpek verdi. İdrar ve kan testlerinde laboratuvarında yardım etmesi için lisans öğrencilerinden biri olan Charles Best'le çalışmasını sağladı. Macleod 1921 yaz tatili boyunca İrlanda'ya tatile gitti.

Banting, köpeklerde pankreasın ekzokrin bölgesinde atrofi oluşturmak için pankreasın ana kanalını bağlayarak on hafta sonra köpeğin dejenere olmuş pankreasını çıkardı. Atrofik pankreası serin bir havanda ezdiler ve tuzlu su ile dondurdular. Daha sonra bunu öğütürerek 100 mL serum fizyolojik ile sulandırdılar. İsletin adını verdikleri bu ekstraktan 5 mL'yi pankreası çıkarılmış bir köpeğe intravenöz olarak verdiler. Köpeğin iki saat içinde kan şekeri önemli ölçüde düştü. Deneyi diğer diyabetik köpeklerde de birkaç kez tekrarlayarak benzer sonuçlar elde ettiler ve ayrıca subkutan ve rektal gibi farklı uygulama yollarını da kullanarak denediler. Banting ve Best, pankreası çıkartılmış bir köpeği yaz boyunca bu proteinle yaşatmayı başardılar. Yaz tatilinden dönen Macleod bu araştırmanın değerini gördü ama yöntemin kesinlikle çalıştığına kanıtlanması için çalışmanın tekrar edilmesini istedi. Haftalar sonra bir kez daha yöntemin başarılı olduğu görüldüğünde de ekibin sonuçlarını Kasım ayında Toronto'da yayınlamalarına özel olarak yardım etti. Ancak, bu yöntem ile isletin elde edilmesi için 6 haftaya gerek duymaları ve bunun da deneyleri büyük oranda yavaşlatıyor olması nedeniyle Banting, fetal dönemde henüz sindirim bezleri



Israel Kleiner



Banting ve Best

gelişmemiş olan dana pankreası kullanmayı önerdi ve bu metodun iyi çalıştığını gördüler. Elde edilen maddeye başlangıçta ekip tarafından verilen isletin ismi daha sonra MacLeod tarafından insülin olarak değiştirildi (13).

Bir sonraki adım, insanlarda insülini test etmektir. Elde ettikleri pankreas ekstrelerinin, insanda güvenle kullanımı için saflaştırılması gerekiyordu. Bunun için, Aralık 1921'de MacLeod, biyokimya profesörü James Collip'i yardıma çağırdı. Collip daha iyi bir saflaştırma tekniği kullanarak daha saf ekstre elde etti.

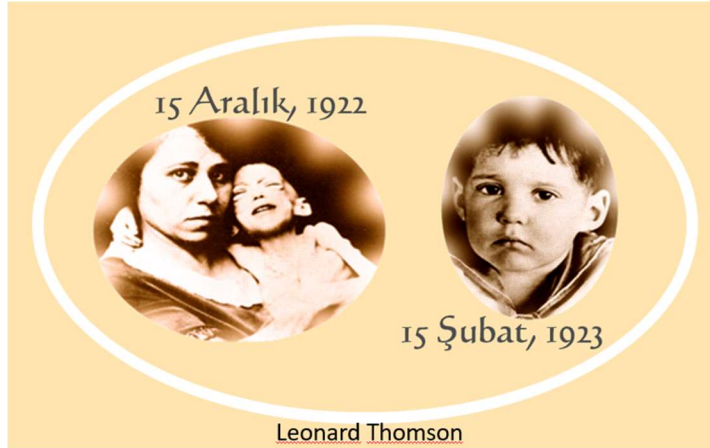


John James Rickard Macleod

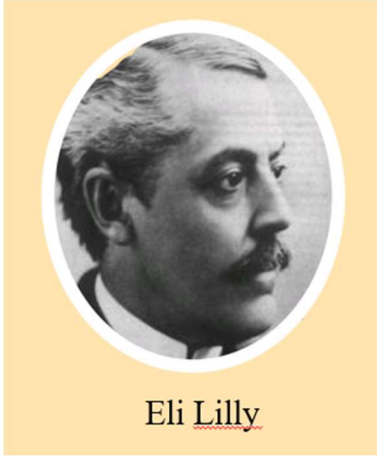


James Bertram Collip

Banting ve Best, Toronto Şehir Hastanesinde doktor Frederick Madison Allen'e (1879-1964) müracaat ettiler. Allen 14 yaşındaki hastası Leonard Thompson'a katı bir oruç diyeti uyguluyordu ve hastanın sağlık durumu kritikti. Bu hastaya uygulanabileceğini düşündü. Ailesine konu anlatıldığı zaman baba buna biz karar veremeyiz oğlum kendi karar versin dedi. Hasta tedaviyi kabul edince 11 Ocak 1922'de, Thompson'a ilk enjeksiyon yapıldı. Kalçasına enjekte edilen 15 mL insülin kan şekerini düşürdü, ancak enjeksiyon bölgesinde apse ve allerjik reaksiyon gelişti ve klinik tablo daha da ağırlaştı ve sonraki enjeksiyonlar ertelendi. Ondan sonraki 12 gün boyunca gece gündüz çalışan Collip, insülini daha saf hale getirmeyi başardı ve 23 Ocak'ta ikinci doz enjekte edildi. Sonuç çok başarılıydı, 520 mg/dL olan kan şekeri 24 saatte 120 mg/dL'ye kadar düştü ve idrarda ketonlar kayboldu. Bu enjeksiyon, yalnız yan etkilerin görülmemesi açısından değil, şeker hastalığının belirtilerini gidermesi ile de çok başarılı oldu. Thompson insülin tedavisine devam etti ve 13 yıl daha yaşadı. 27 yaşında zatürreden öldü.



Bu çalışmalar sırasında Collip'i araya giren biri olarak değerlendiren Banting ve Best, onunla başından beri iyi çalışmadılar ve Collip'de kısa süre sonra gruptan ayrıldı. Collip insülinin patentini üzerine aldı ve daha saf hale getirme yöntemini Banting ve Best'e söylemedi. Best, 1922 yılı ilkbaharı boyunca, tekniklerini istenildiğinde büyük miktarlarda insülinin ayrıştırılabileceği hale geliştirmek için uğraştı ama elde edilen insülin hâlâ yeterince saf değildi. 1921 yılında ilk yayınları üzerine kendilerine yardım önerisi ile gelmiş olan askeri eczacı Eli Lilly'nin bu önerisini Nisan 1922'de kabul ettiler ve Kasım 1922'de Eli Lilly, büyük miktarlarda insülini saflaştırmayı başardı. 1923'te Lilly Pharmaceutical Company'de dünyanın ilk saflaştırılmış insülinin endüstriyel seri üretimi başladı ve "İletin®" ismi ile piyasaya çıkarıldı (13). Collip kendi adına çıkardığı insülin patentini daha sonra 1 dolar karşılığında Toronto Üniversitesine satmak durumunda kaldı.



Eli Lilly



Lilly insülin

1923'te Nobel Komitesi, insülinin keşfi için Banting ve MacLeod'u ödüllendirdi. Macleod keşif dönemi boyunca uzaktaydı ve gerçek araştırma çalışmalarında hiçbir rolü olmamıştı. Banting ve Best, araştırma sonuçlarını 1922'de Kanada Tabipler Birliği Dergisinde bir makalede yayınlamışlardı (şaşırtıcı bir şekilde Macleod'un adı yoktu) (13). Banting, ödülü MacLeod yerine Best ile paylaşması gerektiğine inandığı için nakit ödülünü Best ile paylaştı ve MacLeod'da ödülünü Collip ile paylaştı (14,15).

İnsülin keşfinin tarihindeki bir başka kara nokta da, Romanya'lı Fizyoloji Profesörü Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) tarafından keşfedilen ve 1921'deki savaş nedeniyle yayınlanmadığı bildirilen ve birkaç yıl sonra yayınlanan, sığır pankreasının bir özü olan pankreatinin keşfidir. Paulescu pankreasın sulu bir ekstraktını diyabetik köpeklerin juguler damarlarına enjekte etti. Ancak çalışmaları 1916'da Almanların Bükreş'i almasıyla kesintiye uğradı. Savaştan sonra işine devam ettiğinde pankreatik ekstraktın antidiyabetik ve antiketojenik etkisini ayrıntılı olarak gösterimini ilk sağlayan Paulescu olmasına rağmen insanda kullanılmadığı için pankreatin konusu sessiz geçti ve 24 Nisan 1922'de patenti alındı (1,2,4).

1922

Önceki yıllarda Nobel ödülü kazanmış Danimarka'lı zooloji alanında fizyoloji profesörü olan August Krough ve çocuk doktoru olan eşi Marie Krough, 1922 yılında Amerika'ya seyahate geldiklerinde Kanada'lı iki bilim adamının diyabeti sığır pankreasından elde ettikleri bir ilaçla tedavi ettiklerini öğrendiler. Metabolik hastalıklar konusu ile yakından ilgilenmekte olan Marie Krough aynı zamanda diyabet hastasıydı. Danimarka'ya dönünce 21 Aralık 1922 tarihinde Hans Christian Hagedorn ile birlikte insülin üretmek üzere Nordisk Laboratuvarını kurdular. Laboratuvarın finansal kısmını eczacı August Kongsted üstlendi ve kısa sürede insülin üretimine başladılar.



August Krough ve Marie Krough



Hans Christian Hagedorn



August Kongsted

1936

1936 yılında Hagedorn, insüline protamin eklenmesinin, insülinin etki süresini uzattığını buldu ve 1946 yılında dünyada kısa etkili insülden sonra ilk orta etkili insülin Nordisk, Nötr Protamin Hagedorn (NPH) insülin olarak bilinen Isophane domuz insülini kullanıma sunuldu. Sonraki yıllarda insülin saflaştırma yöntemleri gelişti ve 1930'larda uzun etkili bir insülin olan protamin-çinko insülin, 1940'larda nötr protamin Hagedorn ve 1950'lerde, insülinin çinko süspansiyonu (Lente) kullanıma sunuldu.

1955

İnsülin molekülünü oluşturan aminoasitlerin tam dizilimi (birincil yapı) ise İngiliz moleküler biyolog Frederick Sanger tarafından belirlenmiştir. Yapısı tamamen çözümlenebilen ilk protein molekülü insülin olmuş, Sanger bunun için 1958 yılında Nobel Ödülüne layık görülmüştür.

1960



Panayotis G. Katsoyannis

Panayotis G. Katsoyannis (ABD Pittsburg Üniversitesi) ve Helmuth Zahn (Almanya Aachen Üniversitesi) dünyada ilk kez insülini laboratuvarında sentezlediler. Bu dünyada sentezlenen ilk protein oldu. 1972 yılında Amerikan Diyabet Derneği Katsoyannis'e insülinin keşfinin 50. yıl anısına "Hatıra Madalyası (Commemorative Medallion)" verdi.



Frederick Sanger



Helmuth Zahn

1960'ta Nicol ve Smith insülinin aminoasit dizilerini tanımladılar ve daha sonra domuz, sığır ve insan insülini arasındaki yapısal farklılıklar ortaya çıktı.

1969

İngiltere Oxford Üniversitesinde Dorothy Crowfoot Hodgkin, 1934 yılında kristal insülin örneği ile başladığı araştırmalarına bu aşamada X-ışını kristalografi tekniği bu molekülün karmaşıklığı ile baş edebilecek seviyeye erişmemiş olduğundan o ve diğer meslektaşlarının bu tekniği geliştirmeleri senelerce sürdü. Bu çalışmalarla 35 sene sonra 1969'da insülin molekülünün 3 boyutlu yapısını X ışını tekniği ile gösterdi ve insülin molekülünün yapısını çözüne kadar daha karmaşık molekül yapılarını (kolesterol, penisilin, vitamin B12) çözdü ve "1964 Nobel Kimya Ödülüne layık" görüldü.



Dorothy Crowfoot Hodgkin

1970

İnsan endojen insüliniyle aynı olan yüksek oranda saflaştırılmış insülin, 1970'lerde kullanıma girebildi.

1980'li yıllarda rekombinant DNA teknolojisinin insülin üretiminde kullanıma girmesi ile hızlı ve daha sonraki yıllarda uzun ve daha uzun etkili insülinler piyasaya çıktı.

ORAL HIPOGLİSEMİK AJANLAR

Biguanid Grubu İlaçlar (1-6)

Frank P. Underhill, 1914 yılında paratiroidektomiden sonra kan şekerinin düştüğünü ve hastaların hipoglisemik ataklar yaşadığını bildirdi. D. Burns ve JS. Sharpe 1917 yılında

paratiroidektomiden sonra hastaların idrarlarında guanidin ve metilguanidinin arttığını gördüler. O yıllarda, paratiroid bezleri çıkarılmış hastalarda kas spazmları ile birlikte görülen idrar guanidin düzeylerinin artışı, ilgi çeken bir konudur. O yıllarda guanidinleri analiz eden kolorimetrik yöntemler çok gelişmiş ve her hastalıkta kan guanidinlerine bakmak rutin sayılıyordu. İşte bu sıralarda kimyacılar yeni guanidin molekülleri sentezlemek, fizyologlar da bu farklı guanidin moleküllerinin etkilerini araştırmak için yarışıyorlardı.

Galega officinalis “Keçisedefi otu/Fransız leylağı” bitkisinin guanidin bakımından zengin olduğunun ve guanidinin hipoglisemik etkisinin ortaya çıkması üzerine, Paris Üniversitesinde bitki biyokimyası ile uğraşan Fransız Eczacı, Georges Tanret’in bu konuyu araştırmasına yol açtı. Tanret 1914 yılında, “Galega officinalis”in içerisinde şekeri düşüren aktif maddeye galegin ismini verdi. 1918 yılında Watanabe, tavşanlara guanidin enjekte ederek hipoglisemik konvülsiyonlara yol açtığını gösterdi.

1926 yılında Erick Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası sayılan “Synthalin”i buldu. Galegin molekülünün ucunda olan guanidinlerden birine ait iki hidrojen yerine iki adet metil grubu takılarak, galegin molekülünün ucu taklit edilmiş oldu. Bu tür dimetilbiguanidler Werner tarafından geliştirildi. Bu arada yeni bir biguanid olan metformin böyle bir ortamda ortaya çıktı. 1957 yılında Fransa’da Aron Laboratuvarında doktor Jean Sterne tarafından metforminin hipoglisemik etkisi kanıtlanarak ilaç haline getirildi.

Sülfonilüre Grubu İlaçlar (1-6)

1942 yılında, Güney Fransa’da Farmakoloji Profesörü Marcel Janbon ve meslektaşları sülfonamid sınıfı antibiyotikler üzerinde çalışırken (bu iki sınıf kimyasal yapı bakımından birbirlerine benzerler), deney hayvanlarında hipoglisemi gelişmesi sonucunda sülfonilüreleri keşfettiler.

1946 yılında Auguste Loubatières deneysel olarak sülfonamid grubunun hipoglisemik etkiden sorumlu olduğunu gösterdi. Sülfonamidler, kısmi pankreatektomi geçiren köpeklerde kan şekerini düşürdü. Çalışmaları, oldukça ses getirdi ve daha sonraki araştırmalar tolbutamid ve karbutamid’in geliştirilmesiyle sonuçlandı, ardından sonraki on yılda tolazamid ve kloropromid piyasaya çıkarıldı. Amerika Birleşik Devletleri’nde Üniversite Grubu Diyabet Programı (UGDP) tolbutamidin etkinlik eksikliği ve kardiyovasküler risklerini iddia eden raporu ile sülfonilüre kullanımına karşı reaksiyon gösterdi. Daha sonra sülfonilüre kullanımı, UGDP sonuçlarının yürütüldüğü 1970’lerin sonlarına kadar büyük ölçüde azaldı ve daha sonra sülfonilüre kullanımı yeniden canlandırıldı.

Daha sonraki yıllarda 1. kuşak sülfonilüreler (tolbutamid, klorpropamid, tolazamid ve asetohekzamid) tip 2 diyabet tedavisinde yoğun olarak kullanıldı. 1970’li yıllarda daha düşük dozda daha yüksek etkiye sahip, etki süreleri farklı olan 2. kuşak sülfonilüreler (glibenklamid, glipizid, glyburid, gliklazid, glikidon ve glimepirid) kullanıma sunuldu. Bu sülfonilürelerin günde bir kez alınan yavaş salımlı formları glipizid (XL formu), gliklazid (MR formu), glimepirid piyasaya sunuldu.

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

1980’li yıllarda kullanıma sunulan, ağız yolu ile alınan karbonhidratların barsaklarda alfa-glukozidaz enzimi tarafından parçalanmasını önleyen bu ilaçlar halen kullanımdadırlar (2-4).

Tiazolidindion Grubu İlaçlar (1-6)

1990’lı yıllarda, protein kinaz-C üzerinden insülin direncini azaltarak dokularda insülin etkinliğini arttıran, GLUT-1 ve GLUT-4’ün sentezini ve dağılımını arttıran ve aynı zamanda

lipit metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde fizyolojik rolü olan peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-gamma (PPAR- γ)'yı aktive ederek agonistik etki gösteren tiazolidindion (TZD) grubu ilaçlar (Troglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon) piyasaya sunuldu. Diğerlerinin yan etki problemleri nedeni ile piyasada sadece pioglitazon bulunmaktadır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Analogları

1980'li yıllarda İsveç Karolinska üniversitesinden Prof. Michael A Nauck'un araştırmaları sonucu bir inkretin hormon olan "Glukagon Benzeri Peptid-1" (GLP-1)'in reseptörlerini etkileyen GLP-1 Reseptör Agonisti ilaçların önce enjeksiyon şekilleri, son yıllarda da oral formları geliştirilerek tip 2 diyabet tedavisinde kullanıma sunuldu. Aynı dönemde GLP-1'in etkisini ortadan kaldıran dipeptidil peptidaz (DPP)-4 enzimini inhibe eden oral ilaçlar kullanıma sunuldu.

Sodyum Glukoz Taşıyıcı Protein-2 İnhibitörleri

2020'li yıllarda tip 2 diyabetlilerde idrarla çıkan glukozun azaldığı ve daha yüksek konsantrasyonlarda çıktığının görülmesi üzerine böbrekte glukoz geri emiliminden sorumlu olan "Sodyum glukoz taşıyıcı protein-2" (SGLT-2)'yi inhibe eden "Gliflozinler" olarak da adlandırılan ilaçlar kullanıma sunuldu.

DIYABETİN BESLENME TEDAVİSİ (DİYET) YÖNETİMİ (1-6)

Eski doktorlar, diyabet tedavisinde beslenme tedavisinin rolüne çok az dikkat ettiler. Mısırlılar bu hastalığı tedavi etmek için buğday, kemik ve diğer maddelerin kaynatılmasını önerdiler. Hintliler, diyabet tedavisi olarak taze hasat edilmiş tahılları önerdiler. O dönemde, tüm hastalıklar için belirli türde yiyecekler reçete edildi. John Rollo, 1797'de diyabet yönetiminde gıdanın etkisini tartışan ilk kişi oldu. Rollo'nun et bazlı beslenme tedavisi düşük karbonhidrat içeriyordu. Uyum zayıf olmasına rağmen, semptomların azalmasına ve kilo kaybına yol açıyordu. Sonraki yüzyılda çeşitli beslenme tedavileri denendi. 1913'ten başlayarak insülinin tanıtımına kadar, Allen'ın açlık diyeti hüküm sürdü (aralıklı oruç tutmayı yüksek yağlı bir diyet izledi). Hastalar tarafından neredeyse hiç kabul edilmemesine rağmen, Allen'ın diyeti insüline bağımlı hastaların yaşam beklentisini 18 aydan 5 yıldan fazla süreye kadar artırdı. İnsülinin diyabet tedavisine girmesi, yeni diyet önerilerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur McCane ve Laurence 1920'lerin sonlarında besinlerin karbonhidrat içeriğini ve lifleri durumunu araştırmış ve beslenme tedavisinde bunun önemini ortaya koymuştur. Dr. Murray Lyon, 1923'te diyabetik hastaları için kalori saymaya ve besinleri tartmaya başladı.

Ne yazık ki, 1935'te Himsworth, düşük karbonhidratlı diyetin insülin duyarlılığını azalttığını ileri sürerek yanlış bir şekilde yüksek karbonhidratlı beslenmeyi önerdi. 1938'de Profesör Dunlop, Lyon'un diyet temellerini yineledi. Günlük besin tüketimini %40-60 karbonhidrat, %20-30 yağ ve %20-30 protein olması 1990'lı yıllardan sonra önerilmeye başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androustos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016;7(1):1-7. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1.
2. Munjal AP et al. Diabetes Mellitus. API Textbook of Medicine. Ninth edition. 2012, 321-93.

3. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(3):368-70. doi: 10.12816/0003257.
4. Singh M, Kumar N, Sood S, Makkar B, Arora V. Historical Milestones in Diabetes. *AMJ* 2010; 3(13), 860-4.
5. Hirchhof M, Propat N, Malowani J. A Historical Perspective of the Diagnosis of Diabetes. *UNMOMJ*. 2008; 78(1):7-11.
6. Algaonker SS. Diabetes mellitus as seen in Ancient Ayurvedic Medicine. In: Bajaj AS, ed. *Insulin and Metabolism*. Bombay (India): Indian Press; 1972. p. 1-19.
7. Awad MA. History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J* 2002; Vol. 23 (4): 373-8.
8. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 109-13.
9. Dobson M. Experiments and observations on urine in diabetes. *Medical Observations and Enquiries* 1776; 5: 298-316.
10. Rollo J. *Cases of diabetes mellitus*. 2nd ed. London, (United Kingdom): Dilly; 1798; 260.
11. Chevreul, ME. *Note sur le Sucre de Diabetes*, *Annales de Chemie*, Paris; 1815.
12. Olmsted J, Olmsted EH. *Claude Bernard and the experimental method in medicine*, 277, New York, Henry Schuman. 1952.
13. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J* 1922; 12: 141-6.
14. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: University of Chicago Press; 1982.
15. Banting FG, Best CH, Macleod JJR. The internal secretion of the pancreas. *Am J Physiol* 1922; 59: 479.
16. Bernard C. *Chiens rendus diabétiques*. *C R Seances Soc Biol (Paris)* 1850; 1: 60.
17. Langerhans P. *Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas*. Berlin (DE): Lang G; 1869. Reprint of the German origin with an English Translation. Morrison H. Baltimore, (USA): The John Hopkin's Press; 1937; 85-105.
18. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch Exp Pathol Pharmacol Leipzig* 1890; 26:371- 8.
19. Laguesse GE. *Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas*. *CRS éances Mem Soc Biol* 1893; 45: 819- 20.
20. Opie EL. *On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus*. *J Exp Med* 1901; 5: 393-7.
21. Zuelzer GL. *Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes*. *Berlin Klin Wochenschr* 1907; 44: 474-5.
22. Richards DW. *The effect of pancreas extract on depancreatized dogs: Ernest L. Scott's thesis of 1911*. *Perspect Biol Med* 1966; 10: 84-95.

PANKREASIN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

2. BÖLÜM

Pankreasın Anatomi ve Fizyolojisi

Dr. Şazi İmamoğlu

ÖZET

Dolaşan kan plazmasının glukoz konsantrasyonu, dolaşıma giren ve dolaşımdan uzaklaştırılan glukoz, ile dengelenen bir fonksiyondur. Dolaşımdaki glukoz, beslenme sırasında bağırsaktan emilen, glikojenin parçalanması (glikojenoliz ve diğer öncül maddelerden glukoz sentezlenmesi (glukoneogenez) olmak üzere üç kaynaktan elde edilir. Beslenme dışı glukoz esas olarak hepatik işlemlerle elde edilir: glikojenoliz; glukozun polimerize depolanma formu olan glikojenin parçalanması ve glukoneogenez; açlık durumunda öncelikle laktat ve amino asitlerden glukoz sentezlenmesi. Glikojenoliz ve glukoneogenez kısmen pankreasın alfa hücrelerinde üretilen bir hormon olan glukagonun kontrolü altındadır. Açlığın ilk 8-12 saati boyunca, glikojenoliz ile glukozun kullanılabilir hale getirildiği birincil mekanizmadır. Glukagon bu işlemi kolaylaştırır ve destekler. Daha uzun açlıklarda, karaciğerde glukoneogenez yolu ile üretilen glukoz karaciğerden salınır. Glukoregülasyon hormonları arasında insülin, glukagon, amilin, GLP-1, GIP, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu yer alır. Bunlardan insülin ve amilin, pankreasın beta hücrelerinden, glukagon alfa hücrelerinden, GLP-1 ve GIP bağırsağın endotel hücrelerinde üretilir. Endojen glukoz üretiminin en önemli kaynağı karaciğerdir. Renal glukoneogenez, sadece aşırı açlık dönemlerinde katkıda bulunur. Dokuların çoğu glikojeni parçalama yeteneğine sahip olmasına rağmen, sadece karaciğer ve böbrekler, glukozun dolaşıma salınması için gerekli enzim olan glukoz-6-fosfataz'a sahiptir. Glukoz homeostazının bi-hormonal modelinde, insülin glukoz kullanımında anahtar düzenleyici hormon, glukagon ise glukoz sentezinde önemli bir düzenleyicidir. Yemek sonrası zirveye (<180 mg/dL) ulaşıldıktan sonra, kan şekeri birkaç saat içinde (~1.5-2 saat) yavaşça azalır ve sonunda açlık seviyelerine geri döner. Beslenme sonrası, iskelet kası ve yağ dokusu tarafından glukozun alınması esas olarak insülin tarafından yönlendirilir. İnsülin aynı zamanda, portal ven yoluyla karaciğeri doğrudan etkileyerek ve beta hücreleri ile alfa hücreleri arasındaki parakrin etki ile glukagon çıkışını baskılayarak, endojen glukoz üretimini yavaşlatır.

Anahtar kelimeler: Pankreas, glukagon, insülin, homeostaz, bazal, postprandiyal, açlık, metabolizma, GLP-1, karaciğer, yağ, protein

PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas, midenin arkasında, dalak ve duodenum arasında yer alan, adacıklar şeklinde (Langerhan's adacıkları) yapılanmış, hem hormon üreten endokrin bez hem de sindirim enzimleri üreten ekzokrin bezdir. Otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerinden gelen sinirler tarafından innerve edilir (1).

Ekzokrin Pankreas; Tüm pankreasın %85'ini ekzokrin pankreas, %2'sini endokrin pankreas, geri kalan kısmını da ekstrasellüler matriks ve damarlar oluşturur. Pankreas, üzüm salkımı şeklinde ortak bir kanala sahip, sindirim enzimleri üreten farklı hücre gruplarından oluşmuş asini (*acini*) adı verilen kesemsi yapılardan oluşmuştur (1).

Endokrin Pankreas: Endokrin pankreas, ekzokrin pankreasın glandüler yapısı içerisinde dağılmış, Langerhan's adacıkları adı verilen yaklaşık 1 milyon küçük endokrin bezden oluşur. Adacıkların her biri kendi anatomik yapısına uygun kanlanma ve nöral innervasyona sahiptir. Asiner dokunun adacıktan dönen venöz kan ile perfüzyonuna "İnsülo-Asiner Portal Sistem" ismi verilir. Arteriol adacığın merkezine girer, önce beta (β) hücreleri ve adacığın merkezi kanlanır, sonra adacığın çevresi kanlanır. Langerhan's adacıklarında farklı hormon üreten beş hücre türü ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon$ ve pp) vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Langerhans adacıklarında sentezlenen ve salgılanan hormonlar

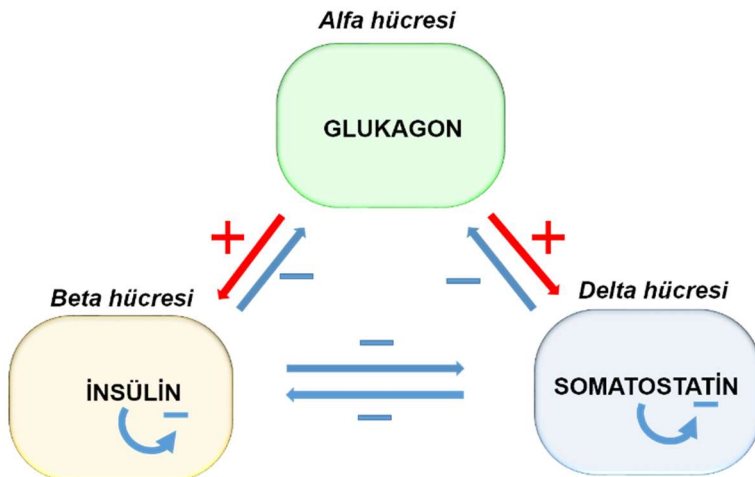
Hücre Tipi	Salgılanan Hormon
α	Glukagon, proglukagon
β	İnsülin, C-peptid, proinsülin, IAPP, γ bütirik asit (GABA)
γ	Somatostatin
ε	Grelin
pp	Pankreatik polipeptid

Bu adacık hücre türlerinin her biri farklı peptid hormon (insülin, glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid (PP) ve ghrelin) sekrete eden hücrelerdir. İnsülin üreten beta hücreleri adacığın merkezine yakındır ve ortalama adacığın %70'ini oluşturur (1).

PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Endokrin pankreasta sentezlenen hormonlar, periferik dolaşımdaki karbonhidrat protein ve yağların hücreler tarafından alınıp metabolize edilmelerine veya depolanmalarında ve hücrelerin tüm metabolik aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynarlar (2).

Hücreler Arası İletişim: Langerhan's adacık içi etkileşim, fizyolojik koşullara uygun hormon salgılama oranını oluşturmak için adacık hücrelerinin ince ayar ve koordineli salgı yanıtlarının gerekliliğini yansıtmaktadır. Hücre yüzeyindeki ilgili moleküller (*E-cadherin* veya *ephrinler*) aracılığıyla hücreler arası sinyalleşme ile bir iletişim mekanizması sunar. Bir adacık hücresi tarafından salgılanan, biyolojik olarak aktif bir maddenin komşu hücrenin [parakrin (*paracrine*)] veya kendisinin [otokrin (*autocrine*)] fonksiyonlarını etkileyebileceği adacık içi hücreler arası kontrol önemlidir (Şekil 1). Bu etkileşimler β -hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (2,3).



Şekil 1. Langerhans adacıklarında hücreler arası iletişim

Glukagon

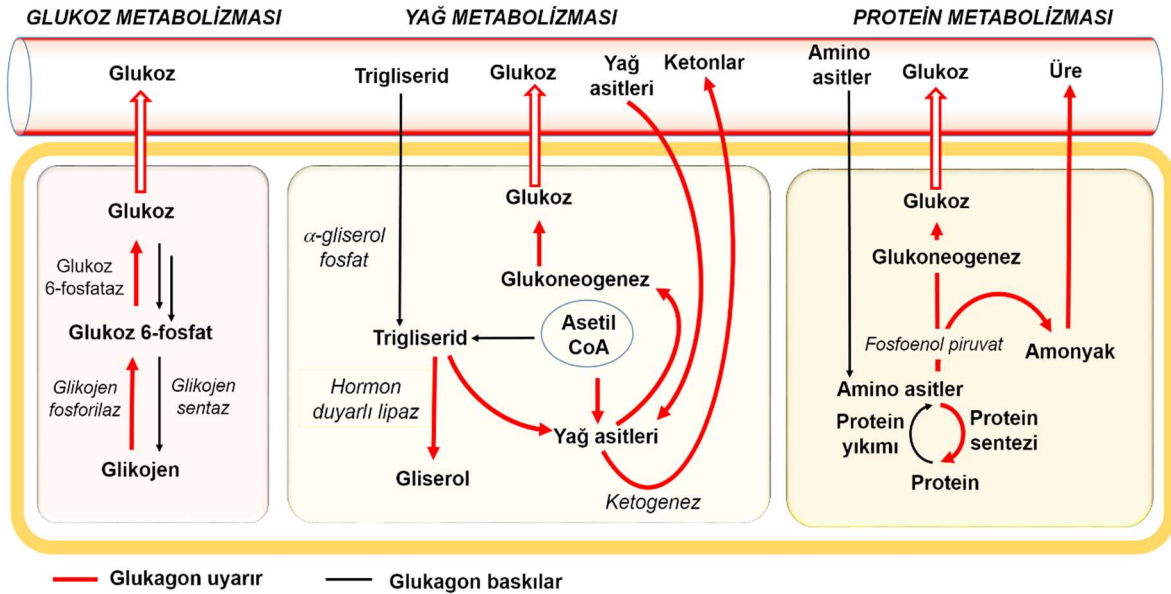
Glukagon hormonu fizyolojik etkilerini özellikle karaciğer üzerinde gösterir. Karaciğerde glikojen depolarından glukozun serbestleşmesini (glikojenolizi) arttırdığı gibi aminoasit ve yağ asitlerinden glukoneogenez ile glukoz sentezini ve keton cisimleri yapımını da artırır.

Glukagon pankreasın alfa hücreleri tarafından üretilir. 29 aminoasitten oluşan tek bir zincirden ibarettir. Alfa hücrelerinde proglukagon olarak sentezlenir. Proglukagon molekülü glisentin related peptid, glukagon, GLP-1 ve GLP-2'den oluşmaktadır. Proglukagon molekülünün bir parçası olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) duodenum L hücrelerinden de bir inkretin hormon olarak salgılanır. Pankreas beta hücrelerinde insülin sentez ve salgılanmasını plazma glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak uyarır. GLP-2'nin insülin salgılanması üzerine etkisi yoktur (2,4).

Glukagonun plazma yarı ömrü 3-6 dakikadır. Plazmadan karaciğer ve böbrek tarafından temizlenir. Salgılanma plazma glukoz düzeyinin düşmesiyle uyarılır. Glukagon plazma glukozunu hızla yükseltir. Temel olarak glukagonun hedef hücreler üzerindeki etkileri insülinin etkilerinin aksi yönündedir (2).

Glukagonun Etki Mekanizması: Glukagonun hedef hücrelerdeki reseptörleri G protein reseptör ailesinden olup, adenilil siklaz aktivasyonu yoluyla hücre içi cAMP'nin artmasını ve cAMP bağımlı protein kinaz-A'nın aktive olmasını veya inositol tri fosfat (IP3) oluşturmak için fosfolipid parçalanmasının bir sonucu olarak sitozolik kalsiyumun yükselmesini uyarır (2,5).

Glukagonun Glikojenoliz Üzerine Etkileri: Glukagon hepatik glikojen metabolizmasının önemli düzenleyicisidir (Şekil 2). Hücre içi cAMP düzeylerini artırarak glikojenin parçalanarak glukoz üretimini uyarır. Fosforilaz-b enziminin fosforilasyonu ile fosforilaz-a'ya dönüştürülerek bir fosforilasyon kaskadı başlatır ve diğer taraftan, glikojen sentezin inaktivasyonunu devam ettirerek glikojenin parçalanmasını sürdürür (4,6).



Şekil 2. Glukagonun karaciğer hücrelerindeki etkileri

Glukagonun Glukoneogenez Üzerine Etkileri: Glukagon, glikojenoliz ile hepatik glukoz üretimini arttırırken diğer taraftan hepatik glukoneogenezi de uyarır. Bunu, glukoneogenezde anahtar hız sınırlayıcı bir enzim olan fosfoenol-piruvat karboksikinaz [*phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)*] enziminin mRNA kodlamasının transkripsiyonunu artırarak yapar. Glukagon ayrıca amino asitlerin karaciğer hücrelerine taşınmasını ve hepatik proteinlerin parçalanmasını uyararak glukoneogenez için öncül maddelerin sağlanmasını arttırır. Karaciğerde

glikojenolizi uyarması uzun süre devam ederse, glikojen depoları boşalınca yağ dokularında lipazı etkin duruma getirerek yağların yıkımını artırır ve serbestleşen yağ asitlerinden ve kas dokusundaki proteinlerin yıkımından serbestleşen aminoasitlerden yeni glukoz sentezlenmesi için karaciğer ve böbrekte glukoneogenezi uyarır (4,6,7).

Glukagonun Lipoliz Üzerine Etkileri: Glukagon, karaciğer hücrelerinde lipolizi devam ettirir, ancak karaciğerde depolanan lipit miktarı yağ dokusundakine kıyasla azdır.

Glukagonun Ketogenez Üzerine Etkileri: Glukagon, malonil CoA seviyelerini düşürüp, palmitoil-transferazın baskılanmasını hafifleterek ve yağ asitlerinin mitokondriye girip ketonlara okside olmalarını sağlar. Ketonlar, uzun süren açlıkta kas hücreleri ve kalp hücrelerine enerji temini için önemli bir yakıt kaynağıdır. Merkezi sinir sistemi gibi zorunlu glukoz kullanıcıları olan diğer dokular için de gerektiğinde glukoz yerine kullanılabilirler. Uzun süreli açlıkta, beyin ketonları bir yakıt kaynağı olarak kullanarak hepatik glukoz üretimine olan genel ihtiyacı azaltır (4,6,7).

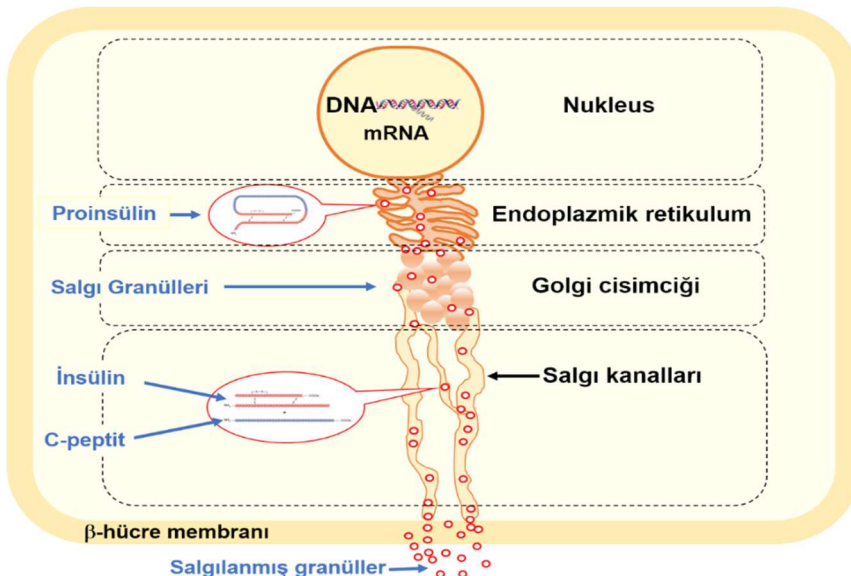
Glukagonun Üre Sentezi Üzerine Etkileri: Glukagon, amino asitlerin glukoz dönüşümünü uyarak amonyak oluşumunu artırır bu arada karaciğer hücrelerinde üre döngüsü enzimlerinin aktivitesini artırarak amonyağın bertaraf edilmesine de yardımcı olur (4,6,7).

Glukagon Salgılanmasını Uyarıcılar: Hipoglisemi, açlık, proteinden zengin yemek, bazı amino asitler (alanin, glisin), ağır egzersiz, sempatik sinir sistem uyarısı, katekolaminler, kolesistokinin, gastrin, GIP ve glukokortikoidler glukagon salgılanmasını artırır.

Glukagon Salgılanmasını Baskılayanlar: İnsülin, glukoz, somatostatin, sekretin, Gama amino bütirik asit [*Gamma-aminobutyric acid (GABA)*], çinko ve amilin, glukagon salgılanmasını baskılar (4,6,7).

İnsülin

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokularındaki karbonhidratların, lipitlerin ve proteinlerin metabolizmalarında önemli rol oynar. İnsülin, glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra, amino asit metabolizması, protein sentezi, hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptozu gibi diğer süreçleri de etkiler (4,8). Beta hücre nükleusunda sentezlenen haberci RNA (mRNA) kaba endoplazmik retikulumunda preproinsüline döndürülür (9). Sentezlenen preproinsülin mikrozomal enzimler ile metabolize edilerek proinsülin haline gelir. Proinsülin, endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine geçerek salgı granülleri olarak isimlendirilen mikroveziküller içerisine paketlenir (Şekil 3).



Şekil 3. İnsülinin sentez ve salgılanması

Proinsülinin insüline dönüşümü Golgi cisimciğinde başlar (10). Proinsülin, granüller içerisinde dönüştürücü enzimler [*proprotein convertase subtilisin/kexin-1,2 (PCSK-1,2)*] ve karboksipeptidaz-H]'ın etkileri ile salgılanıncaya kadar insülin salgı granülü içinde olgunlaşmaya devam ederek insülin molekülünün A, B zincirlerine ve C-peptide dönüştürülür (10). İnsülin, C-peptit ve proinsülin, salgı granüllerinin içerisinde birlikte salgılanır. Fizyolojik koşullarda salgılanan granüllerin içerisinde sadece %5 oranında proinsülin vardır geri kalan %95'i insülin ve C-peptittir. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin yaklaşık %7-8'ine sahiptir. Proinsülin, karaciğer tarafından metabolize edilmez. Proinsülinin metabolize olma yeri böbreklerdir (10). İnsülin, A zincirinde 21 amino asit, B zincirinde 30 amino asit bulunan birbirine iki disülfid köprüsü ile bağlı iki peptit zincirinden meydana gelmiş toplam 51 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur. A zincirinde 6. ve 11. aminoasitler arasında, bir intra disülfid köprüsü daha vardır. Endojen insülinin periferik dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve plasenta hücreleri tarafından metabolize edilir. Karaciğerden her bir geçişte plazmadaki insülinin yaklaşık % 50'si metabolize olur (2,4).

İnsülinin Depolanması ve Salgılanması: İnsülin salgısı, salgı granüllerinin beta hücresi içindeki insülin depolanma alanlarından plazma membranına hareket ederek eksositoz ile kan dolaşımına geçmesi ile olur. İnsülin salgısı, perinükleer bölgeden perifere doğru yayılan dinamik ve sürekli yeniden şekillenen mikrotübüller bir ağ tarafından düzenlenir (11). Mikrotübüller salgı granülleri için bir yol oluşturur. Granülleri ileriye hareket ettirici güç için kontraktıl mikrofilament proteinlere ihtiyaç vardır. Aktin ve miyosin mikrotübüller ağ boyunca granülleri ileri itmek için etkileşime girerler. Ayrıca, kinezin (*kinesin*) ve dinein (*dynein*) de dahil olmak üzere diğer çeşitli moleküller β -hücrelerinde salgı granüllerinin ve diğer organellerin hareketinde yer almaktadır. ATP bağlantılı bir enzim türü olan kinezinler, adenozin trifosfat ile aktifleşerek mikrotübül filamentleri boyunca hareket ederler (11). Kinezinler protein ve membran bileşenleri gibi maddelerin mikrotübülün içerisinde hücrenin merkezinden perifere doğru (anterograd) taşınmasında rol oynarlar. Dinein molekülleri kinezinin tersine bir davranış göstererek mikrotübülün içerisinde maddeleri hücre periferinden hücre merkezine doğru (retrograd) taşır. Beta hücrelerinin periferine doğru taşınan granüllerin, plazma zarının iç yüzeyine bağlanıp egzositoz ile hücre dışına çıkarılmaları, SNARE protein (*SNAP REceptor*) ismi verilen bir protein kompleksinin aracılığı ile gerçekleşir. SNARE protein kompleksleri, veziküller ve plazma membranı arasında köprü vazifesi görerek veziküllerin bir araya gelerek plazma membranına yönelip kenetlenmelerini sağlar. Plazma membranına bağlı olarak depolanmış olan granüller, hücre içi kalsiyum yükselmelerine duyarlı kalsiyum reseptörü gibi rol oynayan sinaptotagmin'ler ve SNARE protein kompleksi aracılığı ile hücre zarından insülin ekzositozunu uyarırlar (12,13).

İnsülin salgısı biyokimyasal, hormonal ve nöral sistemler tarafından düzenlenir. Beta hücrelerinden insülin salgısı, kan glukozu, amino asitler (özellikle arjinin, lizin) ve gastrointestinal hormonlar (glukagon, gastrin, kolesistokinin, sekretin) arttığında ve parasempatik sistem tarafından uyarıldığında artar. İnsülin salgısının başlıca fizyolojik belirleyicileri, glukoz, aminoasitler, yağ asitleri ve diğer besin maddelerinin periferik dolaşımdaki konsantrasyonlarıdır. Gastrointestinal sistemden emilip periferik dolaşıma gelen besinlerin içerik farklılıkları β -hücresi tarafından algılanır (14). Besinlerin hedef dokular tarafından alınıp metabolize olmaları veya depolanmalarında insülinin düzenleyici rolü çok önemlidir (Tablo 2).

Tablo 2. Absorbsiyon, postabsorbsiyon ve açlıkta glukoz kaynağı ve kullanımı

Beslenme Durumu	Absorbsiyon	Post Absorbsiyon	Erken Açlık	Geç Açlık
Plazma glukozunun kaynağı	Gastrointestinal (Ekzojen)	Heptik glikojen,	Heptik ve Renal glikoneogenez	Renal ve Heptik glikoneogenez
Glukozu kullanan dokular	Hepsi	Hepsi Karaciğer, Kas ve azalmış olarak yağ dokusu	Beyin, Eritrositler ve az miktarda kas dokusu	Eritrositler ve az miktarda beyin
Beyinin yakıtı	Glukoz	Glukoz	Glukoz ve keton cisimleri	Keton cisimleri ve glukoz

İnsülin salgısı, düşük kan glukoz seviyelerine, yüksek insülin seviyelerine (beta hücrelerine geri bildirim yoluyla) ve adacıklardaki alfa hücrelerinin ve sempatik sinir sistemi uyarılarına yanıt olarak baskılanır. Prostaglandinler de insülin salgısını baskırlar (14).

Bazal Şartlarda İnsülin Salgılanması: Beta hücreleri, endojen ve ekzojen herhangi bir uyarın olmadığında ve plazma glukozu 80-100 mg/dL düzeylerinde, hepato-portal dolaşıma 5-10 dakikalık aralıklarla 24 saatte yaklaşık 30-40 ünite insülin salgılar (15).

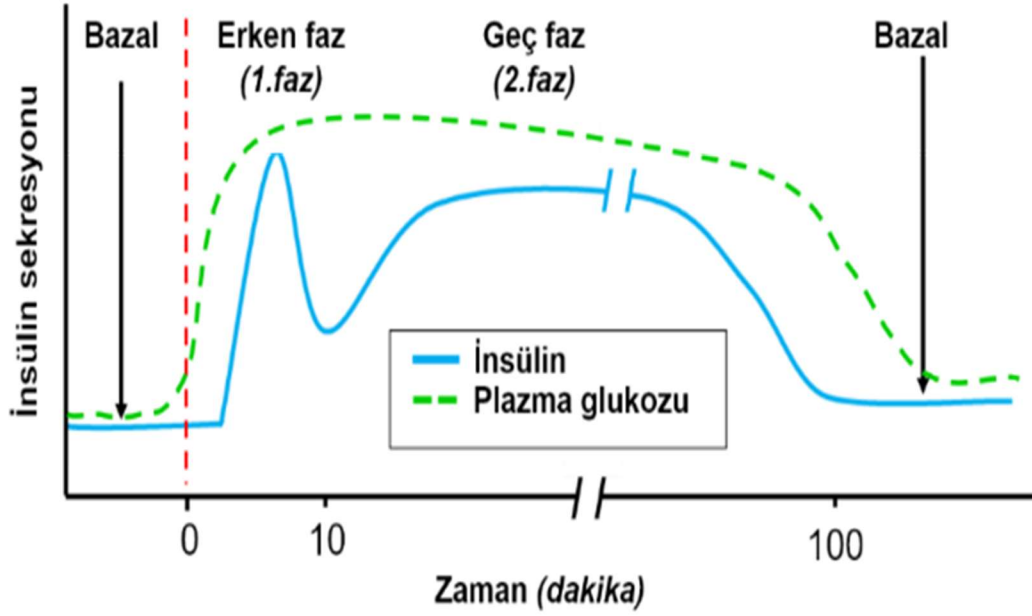
Açlıkta İnsülin Salgılanması: Periferik dolaşımdaki glukoz konsantrasyonu ~80 mg/dL olduğu durumlarda insülin salgısı bazal düzeyde devam eder. İnsülin salgısını uyarın diğer fizyolojik düzenleyicilerin çoğu sadece uyarıcı glukoz seviyelerinin varlığında fonksiyoneldir (15).

Prandiyal Dönemde İnsülin Salgılanması: Ağız yolu ile alınan besinlerin gastro intestinal sistemden absorbe olup periferik dolaşıma geçmeye başlaması ile periferik dolaşımda plazma insülin konsantrasyonu 8-10 dakika içinde yükselmeye başlar, 30-45 dakika civarında maksimum konsantrasyona ulaşır. Standart yemeklerden sonra periferik dolaşımda insülin konsantrasyonu yükselir ve daha sonra postprandiyal dönemde (90-120 dakika içerisinde) bazal değerlere geri döner (16). β -hücresi, periferik dolaşımdaki besin artışları için insülin salgısını artırmanın yanı sıra insülin üretimini de artırır ve böylece depolanmış olan insülini gereğinde kullanmak üzere korur. Besin maddelerinin özellikle glukozun hücre dışı konsantrasyonunda akut (<2 saat) artışlar, pre-proinsulin mRNA transkripsiyonunda ve proinsülin sentezinde hızlı bir artışa neden olur (16).

Glukoz Uyarısı ile İnsülin Salgılanması: Glukoz, insülin salgısı için en güçlü uyarıcıdır (2,4,6). Glukoz uyarısına insülin salgısının artışı iki fazda olur (Şekil 4).

1. Faz: İlk 3-5 dakika içinde beta hücrelerinde depolanmış durumdaki insülin salgısı 10 kata kadar artar ve 5-10 dakika içerisinde başlangıç düzeyinin ortalama 2 katına kadar azalır.

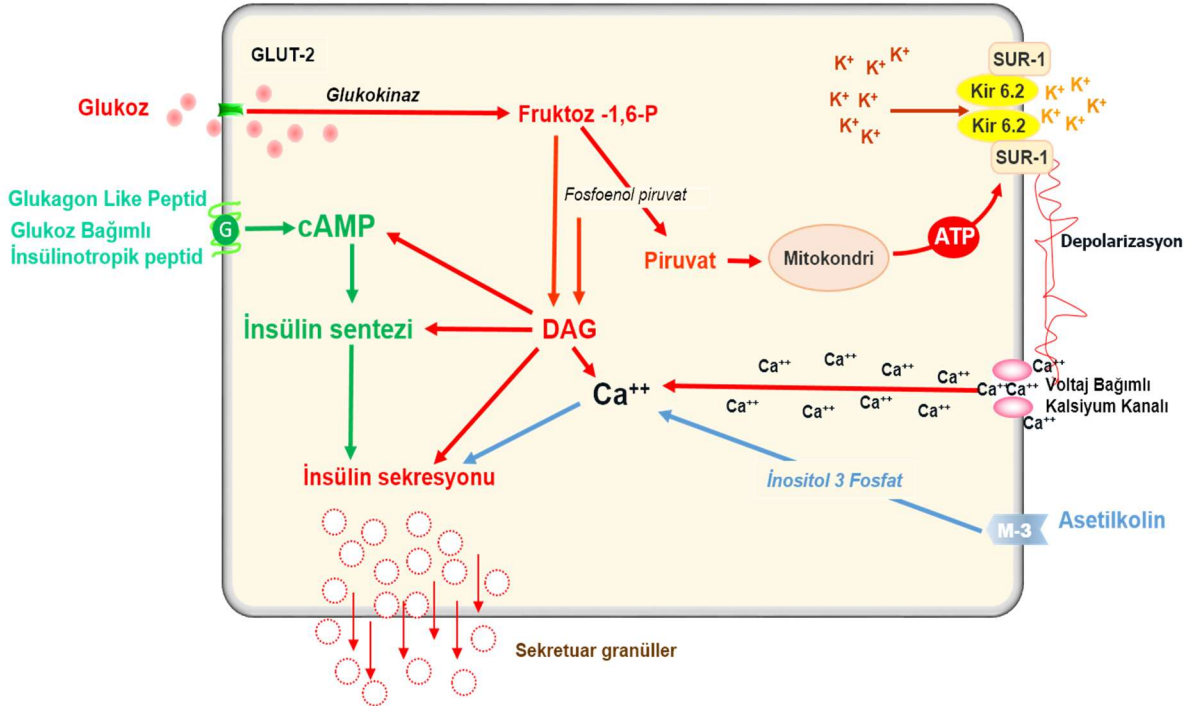
2. Faz: Birinci fazın sonuna doğru daha yüksek düzeyde insülin salgısı başlar. Bu fazda depolanmış insüline yeni üretilen insüline eklenir. Bu faz plazma glukozu normal sınırlara dönünceye kadar ortalama 2 saat kadar devam eder. İnsülin salgısının sona ermesi başlaması gibi hızlı olur ve 3-5 dakikada bazal düzeye geri döner. Glukoz yüksekliği 24 saat kadar devam ederse beta hücresinde glukozu karşı bir duyarsızlaşma olur ancak bu duyarsızlaşma geri dönüşümlüdür (2,4).



Şekil 4. Glukoz uyarısına insülin salgısı

Plazma Glukoz Düzeylerinin İnsülin Salgılanması Üzerine Etkileri: Kan glukoz düzeyinin artması insülin salgılanmasını uyarır. Fizyolojik koşullarda normal açlık plazma glukozu 80-90 mg/dL civarındadır. Bu durumda insülin salgılama hızı ortalama 25 ng/dak/kg'dır. Bu insülinin bazal salgılanma hızı olarak kabul edilir. Plazma glukoz düzeyi 2-3 katına (140-160 mg/dL) yükselirse, insülin salgısı belirgin şekilde artar (2,4).

Glukoz Uyarısına İnsülin Salgı Artışının Mekanizması: Beta hücrelerine glukoz girişi yüksek kapasiteli glukoz taşıyıcı membran proteinleri [*Glucose Transporter-2 (GLUT-2)*] tarafından kolaylaştırılır (Şekil 5).



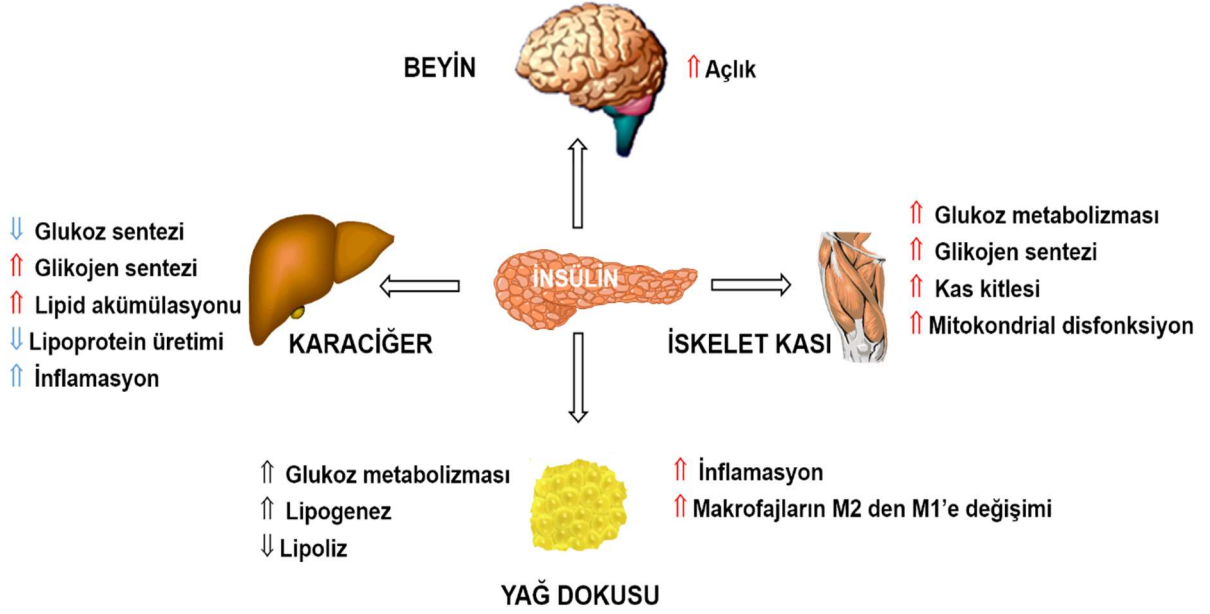
Şekil 5. Glukoz uyarısına insülin salgı artışının mekanizması

Glukoz beta hücrelerine kan dolaşımındaki konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak pasif difüzyon ile girer. Hücre içindeki glukoz konsantrasyonu hücre dışı glukoz konsantrasyonu ile orantısız olarak denge halinde olur. Hücre içerisine giren glukozu hücre içi hız sınırlayıcı enzimi glikokinaz, glikoz-6-fosfata fosforilize ederek aktifleştirir. Fosforilize olarak aktifleşen glukoz glikolize olur. Glikolizle açığa çıkan piruvat mitokondriye girerek asetil-CoA'ya metabolize olur. Asetil-CoA, ATP üreten trikarboksilik asit döngüsünü ve oksidatif fosforilasyonu besler. Hücredeki bu glukoz katabolizması ATP üretimini artırarak hücre içi ATP/ADP oranında artışa neden olur. Hücre içi ATP artışı hücre membranındaki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını [*sulfonilurea receptor-1 (SUR-1)*] kapatır. Kapanan potasyum kanallarından hücre içinden hücre dışına potasyum çıkışı azalınca hücre membranı dış yüzeyinde depolarizasyon olur. Hücre membranı dış yüzeyinde meydana gelen bu depolarizasyon, membrandaki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını açar ve hücre dışındaki kalsiyum iyonları hücre içine girer (17). Kalsiyumun hücre içine girişi ile yükselen hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, hücre içi kalsiyum yükselmelerine duyarlı, kalsiyum reseptörü gibi rol oynayan sinaptotagmin'ler ve SNARE protein kompleksi aracılığı ile insülin granüllerinin hücre zarından insülin ekzositozu ile çıkışını uyarır (2,13).

İnsülinin salgılanmasında rol oynayan bir başka mekanizma da glukoz ve diğer besinlerin β -hücresinde fosfolipaz-C'nin kalsiyuma bağımlı aktivasyonuna neden olması ile olur. Bu aktivasyon β -hücresinde ikinci haberci olarak işlev gören inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diasilgliserol üretimini uyarır. İnositol-trifosfat üretimi ile hücre içi kalsiyumu hızlı bir şekilde yükselir. Hücre içi kalsiyumdaki yükseklikler, β -hücre içi kalsiyum algılama sistemleri tarafından gerçekleştirilen insülin salgısına dönüştürülür. Bunlar arasında miyosin hafif zincirindeki kinazlar, kalsiyum-fosfolipid bağımlı kinazlar ve kalsiyum-kalmodulin bağımlı aktif protein kinazlar (CAMK) önemlidir. CAMK'lar hücre içi kalsiyum iyonları ve kalmodulin konsantrasyonundaki artışlarla aktive olurlar. Aktive olduklarında bu enzimler fosfatları ATP'den diğer proteinlerdeki serin veya treonin kalıntılarına aktararak bu proteinleri aktif hale getirir ve bunların aracılığı ile insülin salgısı uyarılır (2,4,14).

İnsülinin Karaciğer, İskelet kası, Yağ dokusu ve Beyin Üzerindeki Etkileri

İnsülinin Karaciğer Üzerindeki Etkileri: İnsülinin en büyük etkisi yemekten sonra emilen glukozun büyük bölümünü hemen karaciğerde glikojen olarak depo ettirmesidir (18). Depo glikojen, öğünler arası (besin alınmadığı) ve/veya kan glukoz düzeyi düştüğü (hipoglisemi) dönemlerde, azalınca insülin salgısı azalır, glukagon salgısı artar. Glikojenin depolanması için kullanılan reaksiyonlar tersine döner ve insülin tarafından baskılanan “fosforilaz” enzimi insülin eksikliğinde aktive olur. Aktif hale gelen “fosforilaz” enzimi glikojeni parçalayarak glukozu serbestleştirir ve açığa çıkan glukoz metabolize olarak kullanıma girer (18). Karaciğerdeki glikojen hepatositlerin depo edilebileceğinden fazla olursa yağ asitlerine dönüştürülür (Şekil 6). Bu yağ asitleri çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)'in içine trigliseritler halinde paketlenerek kan yolu ile yağ dokusuna taşınıp orada depolanırlar (18).



Şekil 6. İnsülinin karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu ve beyin üzerindeki etkileri

İnsülin, glikoneogenez için gerekli olan karaciğer enzimlerinin miktarını ve aktivitelerini azaltarak glikoneogenez baskılar. Bu etki kısmen insülinin iskelet kası ve karaciğer dışı dokularda glikoneogenezin öncül maddelerinden olan amino asitlerin serbestleşmesini azaltıcı etkisine bağlıdır (2,18).

İnsülinin İskelet Kası Üzerindeki Etkileri: İnsülin iskelet kasında glukozun depolanmasını ve metabolize olmasını artırır (19). İskelet kası enerji ihtiyacını istirahat halinde genellikle yağ asitlerinden karşılar. İskelet kası orta şiddette egzersiz sırasında kas lifleri kasılma sürecine bağlı olarak insüline ihtiyaç duymadan glukoz kas hücrelerine girer. Beslenme sonrası, birkaç saat süre ile plazma glukozunun yüksek olmasına bağlı olarak insülin salgısı artar bu da glukozun kas hücrelerine hızla taşınmasına neden olur. Yemek sonrası egzersiz yapmayacak olsa bile glukoz kaslarda “kas glikojeni” halinde depo edilir. İnsülin kas hücresine glukoz girişini 15-20 kat artırır (19).

Kas hücrelerinde depolanmış glikojen egzersiz sırasında özellikle kısa sürede büyük enerji üretiminde etkilidir. Ayrıca, oksijen yokluğunda (anaerobik) glikojenin glikolitik yol ile laktik asite yıkılması birkaç dakikalık süre için anaerobik enerji yükselmeleri sağlar.

İnsülin, kas hücrelerinde protein katabolizmasını baskılar, özellikle amino asit çıkışını azaltır. Bu arada büyüme hormonu aracılığı ile amino asitlerin hücreler tarafından alınmasını artırır. Ayrıca hücrelerde gen ekspresyonu, transkripsiyonu ve translasyonunu uyarır. Sonuç olarak bu etkileri ile insülin, protein sentezini ve depolanmasını artırır, yıkımını önler (19).

İnsülin eksikliğinde, protein sentez ve depolanması durur, katabolizması artar. Plazma amino asit düzeyleri artar ve amino asitlerin yıkımındaki artış idrarda üre atılımını artırır. İnsülinin ileri derecede eksikliğinde/yokluğunda artan protein tüketimi kas zayıflığına ve organ fonksiyon bozukluklarına neden olur. Büyüme hormonunun büyümeyi gerçekleştirebilmesi için mutlaka yeterli insüline ihtiyacı vardır.

İnsülinin Yağ dokusu Üzerindeki Etkileri: İnsülin, karbonhidrat metabolizması üzerine olan akut etkileri kadar belirgin olmamakla birlikte, yağ metabolizmasını da etkiler. İnsülin, yağ sentez ve depolanmasını hızlandırır. Öncelikle vücut dokularında karbonhidrat kullanımını artırdığından yağ tüketimini azaltır (4,7,20). Karaciğerde glikojen fazlalığında yağ asidi sentezini artırır. Yağ hücrelerinde depolanmış trigliseritlerin hidrolizini ve yağ asitlerinin

serbestleşip periferik dolaşıma girmesini sağlayan “hormona duyarlı lipaz” enzimini baskılar. Glukozun yağ hücrelerine taşınmasında da kas hücrelerine taşınmasında kullandığı yolları kullanır (4,7,21). İnsülin eksikliği/yokluğu, hormona duyarlı lipaz enziminin aktive olmasına ve adipozitlerdeki depolanmış yağların lipolizine ve serbest yağ asitlerinin periferik dolaşıma girmesine neden olur. İnsülin eksikliği/yokluğu, yağlardan enerji sağlanmasını büyük ölçüde artırır. İnsülin eksikliğine bağlı olarak plazmada aşırı miktarda serbest yağ asitleri bulunması, yağ asitlerinin karaciğerde fosfolipid ve kolesterole metabolize olmasını artırır. Karaciğerde artmış olan kolesterol ve fosfolipidler lipoproteinlerin içinde periferik dolaşıma geçerler. Periferik dolaşımda kolesterol, trigliserit ve çok düşük dansiteli lipoproteinler artar. Bu değişiklikler uzun dönemde ateroskleroz ve buna bağlı kalp krizleri, inme ve periferik damar bozuklukları yapar (4,20,21). İnsülinin daha ileri eksikliğinde/yokluğunda hepatositlerde aşırı miktarda yağ asitlerinin bulunup insülinin bulunmadığı durumlarda “asetoasetik asit” üretilir. Bu durumda karnitin transport yolu aktive olarak yağ asitleri mitokondrilere girip beta oksidasyon sonucunda önce asetil-CoA ve ardından asetoasetik asit ve en sonunda “keton cisimleri” denilen “aseton ve beta-hidroksibutirik asit” sentezlenir ve bu durum ketoz ve asidoza yol açar (4,7,20,21).

İnsülin ve Beyin İlişkisi: Glukozun beyine taşınmasında ve beyin hücreleri tarafından kullanılmasında insülinin belirgin etkisi yoktur. Beyin hücreleri glukozu insülin aracılığı olmaksızın glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile alırlar (4,22). Beyin hücreleri, enerji kaynağı olarak sadece glukozu kullanmaları ve yağları zorlukla kullanabilmeleri yönünden diğer hücrelerden farklıdır. Plazma glukoz düzeyleri beyin için kritik olan 50 mg/dL’nin altına düştüğünde “hipoglisemik prekoma” olarak adlandırılan bayılma, konvülsiyon ve komaya yol açan ilerleyici sinirsel irritabilite semptomları ortaya çıkar. Plazma glukozunda 20 mg/dL (80 mg/dL’den 100 mg/dL.)’lik yükselme hipotalamusu uyararak insülin salgılanmasını uyarır (7,22).

Beta Hücresinin Glukoz dışı İnsülin Salgısı Düzenleyicileri

İnsülin salgısının düzenlenmesinde glukoz dışı rol oynayan diğer faktörler üç kategoriye ayrılabilir (2,4,7).

1. Doğrudan uyarıcılar;
2. Glukoza yanıtı güçlendiriciler (amplifikatörler);
3. Beta hücresinin glukoz yanıtını azaltıcı inhibitörler.

Doğrudan uyarıcılar: Beta hücre içi sitoplazmik kalsiyum iyon yükselmesi ile insülin salgısı doğrudan uyarılır (Tablo 3). Glukozun metabolize olması ve hücre dışı sinyaller, kalsiyumun hücre içi depolardan salgılanması ve diasilgliserol, cAMP ve diğer hücre içi sinyal yollarındaki değişiklikler yoluyla insülin salgısını düzenlerler (2,4,7).

Glukoza yanıtı güçlendiriciler (amplifikatörler): Beta hücresinde glukozun metabolize olması sırasında sitoplazmik kalsiyum düzeylerinde artışlar ve salgılanma tepkisini güçlendiren ek sinyaller üretilir. Bu ek sinyaller DAG, cAMP ve diğer yolakları (birden fazla yolağı) kullanarak hücre içi sinyal moleküllerinde artışlar yapar (4,7,23).

Beta hücresinin G protein reseptörleri aracılığıyla etki yapan asetilkolin gibi sekretagolar, fosfolipaz-C’yi aktive ederek, hücre içi sinyal molekülü inositol 1,4,5-trifosfat (IP3)’ı serbestleştirip endoplazmik retikulumda depolanan hücre içi kalsiyum salınımını uyarır. Barsak hormonları inkretinler (GLP-1 ve GIP) G-protein reseptörleri aracılığıyla cAMP’deki yükselmeler yoluyla insülin sentez ve salgısını uyarırlar (2,23).

Tablo 3. Beta hücrelerinin glukoz dışı insülin salgısı düzenleyicileri

İNSÜLİN SEKRESYONUNU UYARAN FAKTÖRLER		İNSÜLİN SEKRESYONUNU BASKILAYAN FAKTÖRLER	
<u>BESİNLER</u>		<u>BESİNLER</u>	
Yüksek Glukoz		Düşük glukoz	
Amino asitler			
<u>HORMONLAR</u>		<u>HORMONLAR</u>	
Glukagon	Kolesistokinin	Somatostatin	Leptin
GLP-1	Gastrin	Ghrelin	Rezistin
GIP	Sekretin	Nöro peptid-Y	
<u>PANKREATİK İNNERVASYON</u>		<u>PANKREATİK İNNERVASYON</u>	
Sempatik sinyal (α -reseptörler)		Sempatik sinyal (β -reseptörler)	
Parasempatik			
<u>ADİPOKİNLER</u>		<u>DİĞER</u>	
Adiponektin		Stres	Cerrahi
		Egzersiz	Hipotermi
		Hipoksi	Şiddetli yanık

İnsülin salgısına Amino asitlerin Etkisi: Lösin, lizin ve arjinin gibi bazı aminoasitler glukoz olmadan da insülin salgısını uyarabilir. Lösin beta hücrelerine sodyum bağımsız bir taşıma sistemi ile girer ve insülin salgısında bifazik bir artış sağlar (4,23). Lösin'in insülin salgılatıcı etkisi glukozunkine benzer. Lösinin metabolize olması beta hücre membranında potasyum geçirgenliğini azaltır, depolarizasyon ve membran kalsiyum kanalları aracılığı ile kalsiyum girişindeki artış insülin salgısını uyarır. Lösin ayrıca glukoz gibi, hücre içi ATP artışı aracılığı ile ATP duyarlı potasyum kanalı üzerinden de insülin salgısını etkinleştirebilir. Bu mekanizmalar aracılığı ile olan uyarıcı etkinlik glukozu göre daha zayıftır (4,23).

İnsülin salgısının nöral kontrolü

Otonom (Sempatik ve Parasempatik) Sinir Sistemi: Langerhans adacıkları kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik otonom sinirler tarafından innerve edilir. Vagusun dorsal motor çekirdeklerinden kaynaklanan parasempatik (kolinerjik) lifler ve splanknik sinirlerden gelen postganglionik sempatik (adrenerjik) lifler tarafından innerve edilir. Beslenmenin sefalik fazında ve metabolik uyarılarda adacık hücrelerinin salgı yanıtlarının düzenlenmesi ve senkronize edilmesinde otonom sinir sistemi önemli rol oynar (24). Parasempatik sinirlerin uyarısı ile insülin salgısı uyarılırken sempatik sinirlerin uyarısı ile insülin salgısı baskılanır (2,7,24).

Nörotransmitterler (Asetilkolin, Epinefrin ve Norepinefrin):

Asetilkolin: Önemli postgangliyonik nörotransmitter olan asetilkolin, parasempatik sinir uçlarından salgılanır ve vagal etkileri ile hipoglisemiye karşı koymak için açlık hissini

uyandırır. Asetilkolin sempatik sinir sisteminin ter bezlerine gelen post-sinaptik lifleri ile ter bezlerini uyararak hipoglisemide aşırı terleme semptomu oluşturur. Asetilkolin, beta hücre membranındaki muskarinik asetilkolin reseptörleri (M3) aracılığıyla sitozolik kalsiyumu yükseltip protein kinaz-C'yi aktive ederek glukozun beta hücresindeki etkilerini artırmak için hareket eden inositol trifosfat ve diasil gliserol üretimini uyarır. Asetilkolin ayrıca sodyum transportunu etkileyerek plazma membranını depolarize eder ve bu depolarizasyon sitozolik kalsiyumda artışlara neden olur. Glukagon salgısını uyarır. Parasempatik sinir sisteminin uyarılması ile asetilkolin artışı insülin salgısını da artırabilir (2,7,25).

Glukoz Metabolizması Üzerine Etkili Olan Hormonlar (26).

Epinefrin: Epinefrin renal medulla tarafından salgılanan bir katekolamindir. Epinefrin karaciğerde glikojenin parçalanmasını ve glukoneogenezi güçlü şekilde uyarır ve bu yolla plazma glukoz düzeyini artırır (Tablo 4).

Tablo 4. Glukoz metabolizması üzerine etkili olan hormonlar (26)

Hormon etkisi	İnsülin	Glukagon	Epinefrin	Kortizol	Büyüme Hormonu	Tiroksin
Hücelere glukoz girişi ↑↑	√					√
Enerji için glukoz kullanımı ↑↑	√					√
Glikojenoliz ↑↑		√	√			
Glikogenez ↑↑	√					
Glikoneogenez ↑↑		√	√	√	√	
Lipogenez ve depolanma ↑↑	√					
Lipoliz, yağ mobilizasyonu ↑↑		√	√	√	√	√
Aminoasit girişi ↑↑	√				√	
Protein sentezi ↑↑	√				√	√
Protein yıkımı ↑↑				√		

Pankreasta glukagon salgılanmasını uyarırken insülin salgılanmasını baskılar. Yağ dokusunda hormona duyarlı “lipazı” aktive ederek yağ hücreleri üzerinde doğrudan lipolitik etkiye sahiptir ve plazma serbest yağ asit düzeylerini artırır. Epinefrinin lipolitik etkisi glukozdan daha güçlüdür. Epinefrin özellikle egzersiz, endişe gibi stres dönemlerinde yağ kullanımını artırır. Sempatik sinir sisteminin uyarılmış olduğu stres durumlarında epinefrin salgılanması artarak gerekli enerji için glukoz kullanımını uyarır (2,4,26).

Norepinefrin: Bir taraftan β 2-adrenoreseptörler yoluyla β -hücreleri üzerinde doğrudan uyarıcı etki yaparken, diğer taraftan α 2-adrenoreseptörler yoluyla inhibitör etki uygulayan norepinefrinin net etkisi bu reseptör alt tiplerinin orantısız olarak aktivitesine bağlıdır (26).

Nöropeptidler: Adacıklardaki parasempatik sinir lifleri, hipotalamustan sekrete edilen pitüiter adenosiklaz aktive edici polipeptid, vazo intestinal olmak üzere bir dizi biyolojik olarak aktif nöropeptit içerir. Bunların hepsi vagal aktivasyon ile salgılanır ve bunların hepsi insülin ve glukagon salgısını uyarıcı etkiye sahiptir (2,7,26).

Gastrointestinal Sistem (GIS) Hormonları: Gastrointestinal Sistemde çeşitli hormonlar glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), kolesistokinin, gastrin, sekretin) insülin salgılanmasında etkilidirler (2,4,7,27). Bu hormonlar sefalik fazda ve besinlerin gastrointestinal sistemde bulunduğu dönemde gastrointestinal sistemden salgılanarak beslenme sonrasında absorbe olacak glukoz, amino asitler ve diğer besinler için plazma insülin düzeylerini etkilerler.

GLP-1, GIP ve kolesistokinin inkretin hormonlar olarak isimlendirilirler. Bu hormonlar gastrointestinal sisteme gelen besinlere yanıt olarak gastrointestinal sistemdeki özel endokrin hücreler tarafından salgılanırlar (Tablo 5). Salgılanan inkretin hormonlar kan yolu ile adacıklara taşınır ve β -hücre yüzeyindeki özel G-protein reseptörleriyle etkileşime girerek hücre içi cAMP'yi yükseltip hücre içi glukoz miktarı ile orantılı olarak insülin sentez ve salgılanmasını uyarırlar (2,4,7,27).

Tablo 5. Glukagon benzeri peptid-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid etkileri

Etkilenen dokular	GLP-1	GIP
Pankreas	<p>↑ İnsülin salgısı</p> <p>↓ Glukagon salgısı</p>	<p>↑ İnsülin salgısı</p> <p>↔</p>
Periferik doku	<p>↓ Hepatik glukoz çıkışı</p> <p>↑ Kas glukoz girişi</p>	<p>↔</p> <p>↔</p>
Mide	Gastrik boşalmanda gecikme	Aşırı mide salgılarını baskılar
MSS	<p>↑ Doygunluk</p> <p>↓ İştah</p> <p>↓ Kilo</p>	↔

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1): Gıda alımından sonra, bağırsak lümeninde karbonhidrat, lipid ve proteinlerin sindiriminden elde edilen yüksek besin seviyelerine yanıt olarak bağırsak L-hücreleri tarafından sekrete edilir. GLP-1, L hücrelerinde yüksek oranda bulunan proglukagondan, prohormon konvertaz 1-3 aracılığı ile üretilir. GLP-1'in beta hücresinde glukoz bağımlı insülin salgısını arttırma etkisinden başka, glukagon salgısını baskılama, mide boşalmasını geciktirme ve tokluk hissi oluşturma yolu ile besin alımını azaltma etkileri vardır (2,4,7,27).

Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Peptid (GIP): GIP, duodenum ve jejunumdaki K hücrelerinden, başta glukoz olmak üzere, diğer karbonhidratlar, amino asitler ve uzun zincirli yağ asitlerinin emilimine yanıt olarak, salgılanır. GIP beta hücresinde GLP-1 gibi, G-reseptörlerine bağlanarak aynı mekanizmalar ile etkisini gösterir (2,4,7,27).

Kolesistokinin (CCK-8): Kolesistokinin, β -hücre membranında bulunan kolesistokinin reseptörüne bağlanarak fosfolipaz-c'yi aktive eder ve bu yolla protein kinaz-C'yi devreye sokarak insülin salgısını destekler. Kolesistokinin diğer iki inkretin hormon kadar etkili değildir. Etkisini gösterebilmesi için yüksek konsantrasyonları gerekir. Kolesistokininin ana işlevi duodenumda sindirim üzerinedir (2,4,7).

Adipokinler: Yağ dokusundaki adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Bunların bir kısmı insülinin fonksiyonları üzerine etkilidir. Bunlar arasında; adiponektin, leptin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), rezistin ve visfatin sayılabilir (2,4,7).

Adiponektin: Yağ dokusu tarafından sentezlenen bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri polipeptiddir. Adiponektin, insülinin hedef hücrelerinde insüline karşı duyarlılığı artırır. Adiponektin düzeyindeki düşüklükler insülinin hedef dokularında insüline karşı direnci artırır. İskelet kasında serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır. Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır (2,4,7).

Leptin: Deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok yağ dokusunda sentezlenip salgılanır. İskelet kası, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde insülin duyarlılığını artırır, hücre içi lipid düzeyini düşürür. Gherilin hormonunun aksine iştahı baskılayarak tokluk hissi oluşturur (2,4,7).

Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-alfa): İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerindeki etkisini baskılayarak insülin direnci oluşturur. TNF-alfanın obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu kabul edilir (2,4,7).

İnterlökin-6 (IL-6): Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6, obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı kabul edilmektedir (2,4,7).

Rezistin: Obezite ile artan rezistinin insülin direncine ve Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir. Morbid obezlerde, normal kilolu kontrollere göre rezistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (2,4,7).

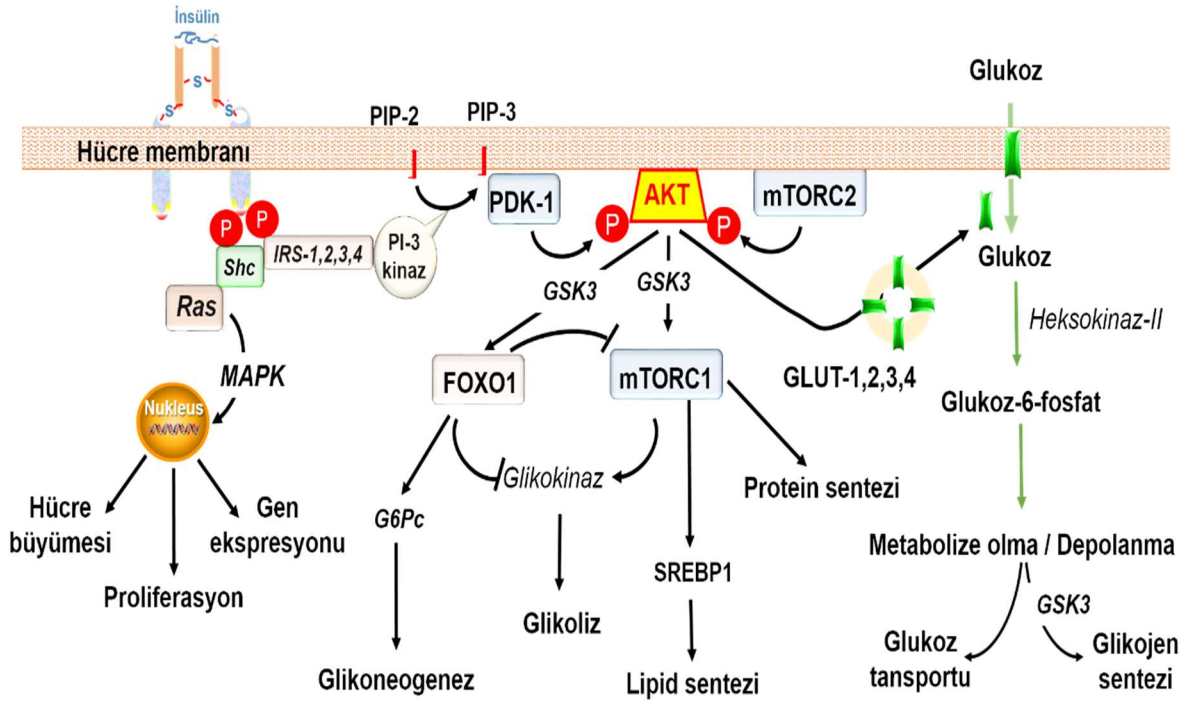
Visfatin: Özellikle visseral yağ dokusunda sentezlenen visfatin, insülin reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Hücre çoğalmasının uyarılması, nikotinamid mono ve dinükleotid biyosentezi ve hipoglisemik etki dahil olmak üzere birçok işleve sahip endokrin, otokrin ve parakrin etkili bir peptittir (2,4,7).

İnsülinin Hedef Hücrelerde Etki Mekanizması:

İnsülin reseptörü, disülfid bağları tarafından bir arada tutulan bir çift iki alt birim kompleksinden oluşan bir hetero-tetramerdir. Alfa alt birimi, reseptörün insülin bağlayıcı bileşenini içeren hücre dışı bir proteindir. Beta alt birimi, insülinin alfa alt birimine bağlanması ile insülinin hücre içi etkilerini başlatan bir transmembran proteindir. İnsülin reseptörüne insülin bağlanması ile alfa alt biriminin aktivasyonu beta alt biriminde meydana gelen otofosforilasyon beta alt biriminin tirozin kinaz kısmını aktive ederek, insülin reseptör maddesi-1,2,3,4 (IRS)'ı fosforilize ederek aktif hale getirir (Şekil 7).

Bu olay, beta alt biriminin tirozin kinaz kısmının aktivasyonunu artırır ve spesifik hücre içi tirozin moleküllerinin fosforilasyonuna yol açar. Aktive olan tirozin kinaz glukozun hücreye girişini kolaylaştıran glukoz taşıyıcılarını (GLUT) etkinleştirmek ve protein kinazı fosforilize etmek için bir dizi sinyal gönderir. Protein kinaz daha sonra glukoz metabolizması için duruma göre hedef enzimleri aktive eder veya devre dışı bırakır. Bunu takip eden olaylar dizisi, insülinin hedef hücrelerindeki etkilerine yol açar. Tirozin fosforilasyon olayları insülin etkisinin erken adımları gibi görünse de, serin/treonin fosforilasyonu veya defosforilasyonu, insülin etkisinin adımlarının çoğunda yer alır. Bu adımlarda bir dizi fosforilasyon, defosforilasyon, ikinci basamak haberci proteinler ve proteinler arası etkileşimler ortaya çıkar ve gen ekspresyonu, büyüme, protein sentezi, antiapoptoz, antilipoliz, glikojen sentezi ve glukoz taşınması dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelere yol açar. Aktive olan ara moleküllerin her biri, genellikle iki farklı yolak içeren karmaşık yolda kinazları, fosfatazları ve diğer sinyal

moleküllerini aktifleştirir veya inhibe eder. İnsülinin hücre içi etkileri, besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolları ve hücrenin büyüme fonksiyonlarına aracılık eden mitojenik yolları da aktive eder.



Şekil 7. İnsülinin hedef hücrelerde etki mekanizması

İnsülin ve Glukoz Transportu

İnsülinin en önemli işlevlerinden biri, glukozun kandan hücrelere girişini uyarmaktır. Birçok farklı hücrede bu işlem, glukoz difüzyonu kolaylaştırılarak yapılır. Bu işleme belirli bir hücre zarı taşıyıcı proteini (GLUT) dahil edilir, burada enerji gerekmez ve işlem glukoz konsantrasyon gradyanına karşı değildir. Taşıyıcı proteinler, glukozu difüzyonla olandan çok daha hızlı bir şekilde hücre içerisine taşırlar. Bu taşıyıcı proteinler GLUT-1'den GLUT-7'ye kadar adlandırılan yaklaşık yedi farklı glukoz taşıyıcısından oluşan bir ailedir. Bu taşıyıcılar farklı dokularda fetal gelişim sırasında farklı zamanlarda fonksiyon görürler. İnsülin ile uyarılmış glukoz taşıyıcısı olan GLUT 4, iskelet kas dokusunun ve yağ dokusunun plazma membranlarında ve düz endoplazmik retikulumun hücre içi veziküllerinde bulunur. Hedef hücrelerde, insülinin etkisi, GLUT 4 taşıyıcılarının hücre içi havuzdan plazma zarlarına translokasyonunu uyarmaktır. Sonuç olarak, plazma zarında daha fazla taşıyıcı bulunur ve böylece hedef hücreler tarafından glukoz alımı artar (2,4,7).

Metabolik sinyal yolu: Bu yolda fosfatidil inositol-3-kinaz aktivasyonu, serine/treonin kinaz Akt aktivasyonu yapar. Bu aktivasyon, glukoz taşıyıcı-4 içeren veziküllerin hücre membranına hareketlerini uyarır, glikojen ve lipid sentezini artırır ve bu yolda bulunan rapamisin isimli protein memeli hedefi [*mammalian target of rapamycin (mTOR)*]u aktive eder. mTOR protein yolu hem anabolik hem de katabolik süreçleri; yeterli besin, enerji, oksijen varlığı ve büyüme faktörleri ile koordine ederek, hücre ve organizma homeostazını düzenlemeye yardımcı olur (2,4,7).

Mitojenik sinyal yolu: Mitojenik sinyal yolunda, Ras aktivasyonu mitojen aktif protein kinazı (MAP-kinaz) [*Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK)*] aktive eder. MAPK ailesi; gen ekspresyonu, hücre bölünmesi, hücre canlılığı, apoptoz, metabolizma, farklılaşma ve motilite

ile ilişkili süreçlerin kontrolündeki sinyal iletimi yollarını oluştururlar. Hormonlar, büyüme faktörleri, diferansiyasyon faktörleri, tümör uyarıcı faktörler bu yolu kullanırlar (2,4,7).

İnsülinin Hedef Hücreler Üzerinde Metabolik Etkileri: İnsülin, glukozun hücrelere girişini, proteinlerin, karbonhidratların, lipitlerin ve nükleik asitlerin sentezini destekleyen ve esas olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda işlev gören anabolik bir hormondur. İnsülinin bu dokulardaki net etkisi protein ve yağ sentezini uyarmak ve kan glukoz seviyesini azaltmaktır. Göz lensi, beyin, kırmızı kan hücreleri, böbrek hücreleri glukozu almak için insüline gerek duymazlar. İnsülin ayrıca potasyum, fosfat ve magnezyumun hücre içine taşınmasını kolaylaştırır.

İnsülinin Karbonhidrat, Yağ ve Protein Metabolizmasına Etkileri

İnsülin, hedef hücrelerin tamamında, özellikle yağ dokusu ve iskelet kaslarına glukoz girişini artırır. Beyin hücrelerinde glukoz girişi üzerine etkili değildir.

İnsülinin Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:

İnsülinin Glikojen Üzerine Etkisi: İnsülin hedef hücrelere glukoz alımını uyarmanın yanı sıra, depolanmasını da uyarır. Glukoz molekülündeki karbon vücutta iki ana formda depolanır: glikojen olarak veya metabolik dönüşüm yoluyla trigliserit olarak. Glikojen gerektiğinde kısa süreli olarak plazma glukoz düzeylerinin normal seviyelerinin korunmasında önemli rol oynayan bir depolama şeklidir. Glikojen depolama bölgeleri öncelikle karaciğer ve iskelet kasıdır. İnsülin, karaciğer ve iskelet kasında glikojen sentezini (glikogenez) artırır (4,7,28). Yağ dokusu ve diğer dokular da glikojen depolar, ancak küçük miktarlardadır. İnsülin, öncelikle iki enzim aracılığı ile glikojen depolanmasını uyarır. Glikojen sentazın defosforilasyonunu devam ettirerek ve aynı zamanda glikojen fosforilazın defosforilasyonunu devam ettirerek glikojen sentezini aktive eder. Sonuç olarak, glikojen sentezi uyarılır ve glikojenin parçalanması baskılanır (4,7).

İnsülin, glikojenoliz ve glukoneogenezini inhibe ederek hepatik glukoz çıkışını azaltır, aynı zamanda glikojen sentezini, hedef hücrelere glukoz girişini ve glikolizi uyarır.

İnsülinin Glikoliz Üzerine Etkisi: İnsülin hedef hücrelere glukoz girişini artırırken, karaciğerde glukokinaz, kas dokusunda heksokinaz, fosfo-fruktokinaz, piruvat kinaz ve piruvat dehidrogenaz enzimlerini aktive ederek glikolizi de artırır. Ayrıca insülinin baskılayıcı etkisi ile fruktoz-1,6-difosfataz, fosfoenolpiruvat karboksilaz ve piruvat karboksilaz aracılığı ile glukoneogenez sentezi azalır (4,7).

İnsülinin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri: İnsülin, karaciğer ve yağ dokusunda yağ asidi sentezini uyararak lipid sentezi için öncül maddeleri oluşturarak lipogenezini uyarır, lipolizi baskılar ve lipid sentezini artırır. İnsülin kaslarda da benzer etkilere sahiptir, ancak kas hücrelerinde lipid depolanması için özel bir alan olmadığından bu önemli değildir (4,7,28). İnsülin, glikoliz yoluyla ara ürünlerin ortaya çıkışını uyararak trigliserit oluşumu için gerekli olan gliserol fosfat ve yağ asitlerinin oluşumunu artırır. İnsülin ayrıca yağ asid-sentazı uyararak doğrudan yağ asidi sentezini artırır. İnsülin, epinefrin ve adrenal glukokortikoidler gibi birçok karşı düzenleyici hormon tarafından aktive edilen hormona duyarlı lipazı baskılayarak trigliseritlerin parçalanmasını azaltarak yağ dokusunda trigliseritlerin birikmesini sağlar. İnsülin, yağ dokusunda yağ asidi sentezini uyarmanın yanı sıra, yağ asitlerinin kandan yağ dokusuna alımında rol oynayan lipoprotein lipazın aktivitesini de artırır. Sonuç olarak, karaciğerde sentezlenen lipoproteinler yağ dokusuna gelerek moleküler yapılarında bulunan yağ asitleri trigliserit olarak depolanır (4,7).

İnsülinin Protein Metabolizmasına Etkileri: İnsülin protein sentezini uyarır ve parçalanmasını baskılar. İnsülin, karaciğer, yağ dokusu ve kas dokusunda protein birikimini üç şekilde uyarır (4,7).

1. Hücrelere amino asit girişini artırır.
2. Protein sentezinde rol oynayan çeşitli faktörlerin aktivitesini artırır. Protein sentezini başlatma faktörlerinin aktivitesini artırır ve ribozomlarda DNA'da transkripsiyon ile oluşan mRNA'lara uygun amino asit zinciri sentezinin (translasyon) başlamasını uyarır. İnsülin ayrıca ribozom sentezini devam ettirerek hücrelerdeki protein sentez mekanizmalarının miktarını artırır.
3. İnsülin, lizozom aktivitesini ve muhtemelen diğer mekanizmaları azaltarak proteinlerin metabolize olmasını baskılar (4,7).

İnsülinin Hücrelerde Potasyum Üzerine Etkisi: İnsülin, hücre zarında bulunan sodyum potasyum ATPaz'ı uyararak, sodyumun hücre dışına potasyumun hücre içine girişini artırır. Diyabetik ketoasidoz insülin ile tedavi edilirken, potasyumun hücre içine girişinin artması nedeni ile bu durum göz önünde bulundurularak tedavi edilmezse hipokalemi gelişir. Bu nedenle, keto asidoz tedavisinde kan şekeri seviyelerinin yanı sıra kan potasyum seviyelerinin de izlenmesi ve gerekirse potasyum replasmanı yapılması çok önemlidir (4,7).

İnsülinin Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi: İnsülin, büyüme için gerekli olan proteinlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Büyüme hormonu ve insülin büyüme üzerinde sinerjik etkiye sahiptir. Bu iki hormondan birinin eksik olması durumunda büyüme gecikir (4,7).

Ekzojen (parantral) Uygulanan İnsülinin Etkileri:

İnsülinin etkileri uygulana insülinin türüne göre saniyeler içinde başlar ve birkaç saat içinde ortaya çıkar.

Akut etkileri (saniyeler): İnsüline duyarlı hücrelerde glukoz, potasyum, ve amino asitlerin hücrelere girişinde artış. İnsülin akut etkileri sırasında glukozla birlikte potasyumu da hücrelerin içine taşır. Diyabetik keto-asidoz tedavisinde bu etkisi ön plana çıkmaktadır. Gerekli potasyum replasmanı yapılmazsa hasta hipo-potasemiden kaybedilebilir (2,4,7).

Orta zaman etkileri (dakikalar): Glikojen sentaz enzimini aktive ederek glikogenezi artırıp kan şekeri seviyelerini düşürür. Enzimleri etkileyerek glukoneogenezi baskılar, fosforilaz enzimini inhibe ederek glikojenolizi baskılar. Protein sentezini uyarır ve parçalanmasını baskılar (2,4,7).

Geç etkileri (saatler): Lipogenezde rol oynayan enzimler için mRNA'ların oluşumunu uyararak lipogenezi artırır (2,4,7).

Langerhans Adacıklarının Diğer Hormonları

C-peptid: Bilinen bir biyolojik aktiviteye sahip değildir. Beta hücrelerinden salgılanan granüllerde insülin ve C-peptid moleküllerinin sayıları eşittir. C-peptid karaciğer tarafından metabolize edilmez esas olarak böbrek tarafından metabolize edilir. C-peptid karaciğer tarafından metabolize edilmediği için yarı ömrü insülinin 3-4 katıdır. Periferik dolaşımda C-peptid düzeyleri ölçülerek insülin salgısı hakkında dolaylı bilgi sahibi olunur (2,4,7).

Amilin/Adacık amiloid polipeptidi (IAPP): Amylin, pankreas beta hücrelerinden salgı granülleri içerisinde insülin ile birlikte salgılanan bir hormondur. Amilinin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri vardır. Glukagonun salgılanmasını baskılar. Beyinde iştah merkezine etki ederek tokluk hissini artırır. Bu etkisi ile amilin, leptin gibi hormonlarla sinerjik etki gösterir. Mide boşalmasını geciktirir. Biyokimyasal yapı olarak kalsitonin-jeni ile ilişkili peptid (cgrp)

benzerliği nedeniyle osteoklastlar üzerine etki ederek (2,4,7), beta hücresinde amiloid (oligomer polipeptid) olarak çökerek depolanır. Amilin depolanması beta hücresine zarar verir. Tip 2 diyabette amilin depolanması önemli yer tutar (2,4,7).

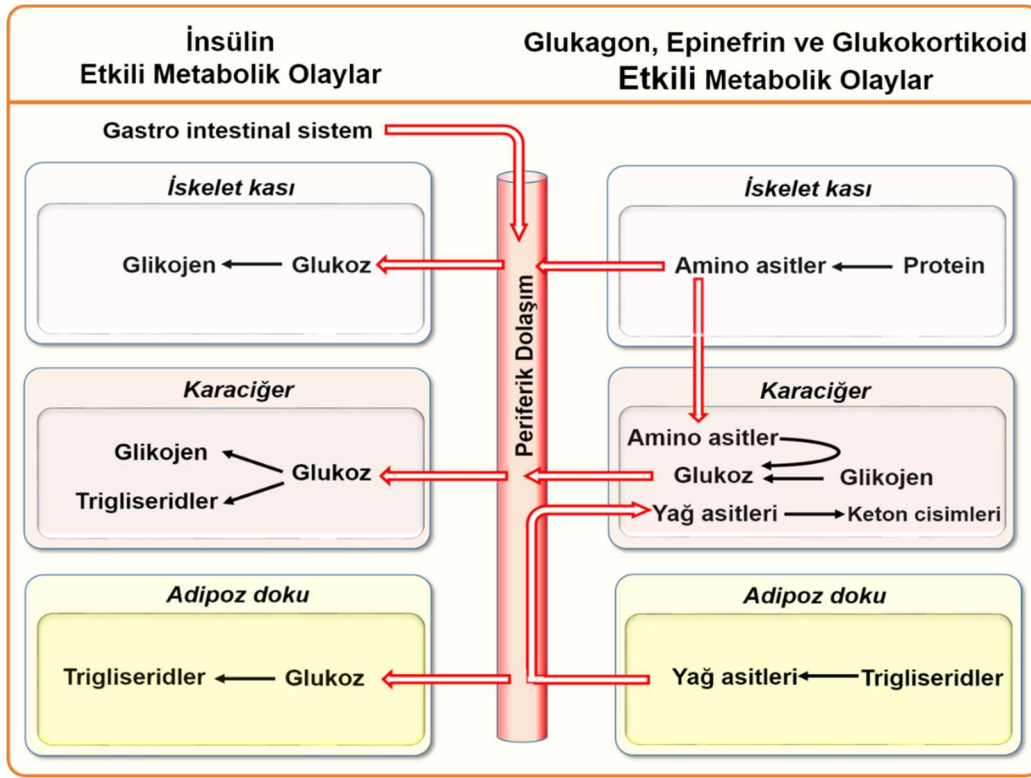
Somatostatin: Somatostatin, başta hipotalamus olmak üzere vücudun birçok dokusu tarafından, üretilen peptid yapısında bir hormondur. Besin alımına bağlı glukoz ve amino asitlerin yüksek plazma seviyeleri ile ilgili birçok faktörün uyarısı ile pankreasın delta hücreleri tarafından salgılanır (28). Somatostatin, parakrin etkisi ile düzenleyici olarak insülin, glukagon ve amilinin salgılanmasını baskılayarak Langerhan's adacıklarındaki alfa ve beta hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Somatostatin endokrin etkileri ile gastrin ve sekretin sekresyonunu, glukozun gastrointestinal sistemden emilimini, pankreasın ekzokrin işlevlerini baskılar, safra kesesi kontraksiyonunu azaltır, gastrik boşalmayı ve duodenal motiliteyi yavaşlatır (28).

Ghreltin: Ghreltin, başlıca mide fundusunda ve pankreastaki epsilon hücreleri tarafından sentez edilip salgılanan peptid yapısında hormondur (29). Ghreltin iştahı artırır ve hedef hücrelerde insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynar. Ghreltinin etkisi yağ dokusundan salgılanan ve yeterli miktara ulaştığında doygunluk hissi veren leptin hormonunun karşıtı olarak kabul edilir. Ghreltin seviyeleri yemeklerden önce, özellikle tam açlık döneminde yükselir, yemekten sonra düşer. Ghreltin hormonu beyne sürekli "acıktın, yemek yemelisin" sinyali gönderir, yemek yedikten sonra bile bu etkisi devam ederek gereğinden fazla beslenmeye neden olabilir (30). Yemek sonrası tokluk hissinin oluşması için herhangi bir şey yemeden 20-30 dakika beklenerek leptin hormonunun devreye girmesi sağlanmalıdır. Ghreltin reseptörleri hipotalamus, hipofiz ve gastrointestinal sistem boyunca vagal afferent sinir uçları ve gövdelerinde bulunur. Ghreltin ön hipofizden büyüme hormon sekresyonunu güçlü biçimde uyarır. Uykusuzluk durumunda artış gösterebilir (29).

Pankreatik polipeptid: PP hücrelerinde sentezlenen peptid yapısında hormondur. Protein bakımından zengin yemekler, vagal kolinerjik uyarılar ve hipoglisemiye yanıt olarak salgılanır (2,4,29). Pankreasın ekzokrin salgılarını baskılar. Bu etkisi genellikle bifaziktir. Başlangıçta pankreas'ın enzim, su ve bikarbonat salgısını artırır, daha sonra kolesistokinin ve sekretinin uyarıcı etkilerine ters etki oluşturur. Barsak motilitesini ve mide boşalmasını hızlandırır, safra kesesinin kasılmalarını baskılayarak safra kesesini gevşetir (2,4,7,28).

GLUKOZ HOMEOSTAZI

Periferik dolaşımda normal glukoz düzeyleri: Plazma glukozunun dar aralıktaki regülasyonu "glukoz homeostazi" olarak isimlendirilir. Sağlıklı bireylerde normal koşullarda plazma glukoz düzeyleri dar bir alanda 70 ila 100 mg/dL arasında olacak şekilde düzenlenir ve günlük ortalama kan glukoz düzeyleri 90 mg/dL'dir. 5 litrelik kan hacmine sahip, 75 kg'lık sağlıklı yetişkin erkekte, kan glukozu 100 mg/dL olduğu durumda kan şeker seviyesi 5 g'dır. Bu da yaklaşık bir çay kaşığı kristal şeker eşdeğerdir (2,4,7). Normoglisemi olarak tanımlanan bu dar aralık karmaşık düzenleyici ve karşı düzenleyici bir nöro-hormonal sistemle korunur (24). Kan plazma glukozunda 20 mg/dL kadar bir azalma (örneğin, 90 mg/dL'den 70 mg/dL'ye inme) bir taraftan insülin salgısını baskılayarak diğer taraftan beyne giden glukoz miktarındaki azalma nedeni ile sempatik sinir sistemini aktive ederek kan glukozunu yükseltecek hormonların [glukagon, katekolaminler, glukokortikoidler (kortizol) ve büyüme hormonu] salgısını artırır (2,4,7). Bu değişiklikler sistemik dolaşıma glukoz girişini artırıp çıkışını azaltarak normoglisemiyi tekrar sağlar (Şekil 8).



Şekil 8. Glukoz homeostazında insülin, glukagon, epinefrin ve glukokortikoidlerin etkisi

Diğer yandan, kan plazma glukozunda 10 mg/dL kadar artış, (örneğin, 90 mg/dL'den 100 mg/dL'ye çıkma) insülin salgısını uyarıp, glukagon salgısını baskılayarak daha fazla artış önlenip normoglisemi sağlanır (2,4,7).

İnsülin Glukagon oranı: Glukoz homeostazında plazma glukoz düzeylerinin dar sınırlar içerisinde kalabilmesi için insülin ve glukagon dengesi çok önemlidir. Plazma İnsülin/Glukagon oranı bu homeostazda ve metabolik durumun düzenlenmesinde önemli rol oynar. İnsülin/Glukagon oranı gün boyunca dalgalanır (2,4,7). Çoğu durumda, insülin ve glukagon karşıt etkilere sahiptir. Bu nedenle, net fizyolojik yanıt, kan plazmasındaki her iki hormonun göreceli seviyeleri ile belirlenir. İnsülin/Glukagon Oranı, hiperglisemi veya hipoglisemi olduğu zamanlarda normo gliseminin sağlanması insülin ve glukagonun salgılanmalarındaki orantısal değişim ile düzenlenmektedir.

Alfa hücrelerinin kan glukozunu doğru şekilde algılaması için insülin gereklidir. İnsülin yetersizliğinde/yokluğunda, glukagon salgılanması orantılı olmayan şekilde yükselir. İnsülin eksikliği/yetersizliğinde insülin/glukagon oranında görülen bu dengesizlik glukagon etkilerinin, gerekenin çok üzerinde olması ile sonuçlanır (2,4,7). Diyabetiklerde insülin salgısı yetersiz veya hiç olmayabildiği için glukoz homeostazı bozulur.

Açlıkta insülin glukagon oranı: Bu iki hormonun plazma molar konsantrasyon oranları beslenmenin farklı durumlarına göre önemli ölçüde değişiklikler gösterir. Beslenme durumunda, molar insülin glukagon oranı yaklaşık 30'dur. Bir gece açlık sonrası yaklaşık 2'ye kadar, uzun süreli açlıkla 0.5'e kadar düşebilir (2,4,7).

İnsülin, yemekten sonra yükselen kan şekerine yanıt olarak pankreas tarafından salgılanıp, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını artırırken karaciğer ve iskelet kasında glikoliz ve glikogenez uyararak kan glukoz düzeylerini normal sınırlar içerisine döndürür.

Glukagon, plazma glukoz düzeylerinde bir düşüş olduğu zaman, karaciğer glikojen depolarından glukozun serbestleşmesini arttırarak kısa süre içinde kan glukoz düzeylerini normal sınırlar içerisine hızla yükseltir. Uzun süren plazma glukoz düzeyi düşüklüklerinde,

depo trigliseridlerden yağ asitlerinin, iskelet kasındaki proteinlerden aminoasitlerin açığa çıkmasını ve bu öncül maddelerden glukoneogenez yolu ile glukoz üretimini arttırıp plazma glukoz düzeylerini normal sınırlar içerisinde tutmaya çalışır. Diğer taraftan iskelet kasında oksidasyonu arttırarak glukoz kullanımını azaltır (2,4,7).

Plazma glukoz düzeyleri her ne kadar öğünler arası dönem ve yüksek karbonhidrat içeriğine sahip besin tüketilmesi sonrası dönemde geniş çaplı değişiklikler gösterse de plazma glukoz seviyeleri normal aralıklar arasında kalmaya eğilimlidir. Yemekten kısa bir süre sonra, plazma glukoz seviyesi diyabetik olmayanlarda geçici olarak 140 mg/dL veya biraz daha fazla yükselebilir ama hiçbir zaman 200mg/dL'ye kadar yükselmez. Egzersiz sonrası veya 60 saat açlık sonrası 55 mg/dL'nin altına düşmez (2,4,7).

Periferik dolaşıma glukoz girişi: Periferik dolaşıma glukoz ekzojen ve endojen kaynaklardan gelir. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. Ağız yolu ile alınan besinler.
2. Karaciğerde glikojenin parçalanması (glikojenoliz) ile glukoz açığa çıkması.
3. Karaciğer ve böbrekte laktat, piruvat, amino asitler ve gliserol gibi öncül karbon bileşiklerinden yeni glukoz sentezlenmesi (glukoneogenez) (2,4,7).

Periferik dolaşımdan glukoz çıkışı: Periferik dolaşımdan çıkan glukoz farklı dokularda ve farklı koşullar altında (örneğin, postabsorptive ve postprandiyal) farklı şekilde metabolize olmaktadır. Bunları şöyle sıralayabiliriz (2,4,7):

1. Glikojen olarak depolanabilir,
2. Non-oksidatif yol ile glikolize olarak, piruvat üretilir, laktata indirgenebilir veya alanin oluşturmak için transamine edilebilir.
3. Karbondioksit ve su oluşturmak için trikarboksilik asit döngüsüne girer.
4. Daha ileri basamaklara oksitlenerek asetil CoA'ya dönüştürülür.

Non oksidatif glikoliz ile açığa çıkan karbonlar glukoneogenezde kullanılarak yeni sentezlenen glukoz ya glikojen olarak depolanır ya da periferik dolaşıma geri salınır.

Karbonhidrat Eksikliği: Karaciğer glikojen depolarının tükenmesi durumunda glukagon hormonu depo yağlardan yağ asitleri serbestleştirilerek harekete geçirir. Plazma serbest yağ asitlerinin yüksek seviyeleri kaslarda yağ asidi oksidasyonu kullanım oranlarını arttırır. Kas hücrelerinde yağ asidi oksidasyonu artışı, glukoz taşınmasının yanı sıra heksokinaz, fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) enzim aktiviteleri üzerinde olumsuz etki göstererek glukoz kullanımını azaltır (2,4,7).

Karbonhidrat Fazlalığı: Yeterli karbonhidrat varlığında insülinin etkisi ile yağlardan yağ asidi salınımı insülin ile baskılanır ve böylece kaslarda yağ asidi oksidasyonu azalarak glukoz kullanımı artar. Bu yanıtlar kan glukozunu stabilize eder (2,4,7).

Keton Cisimleri: Serbest yağ asitlerinin çok fazla olduğu durumlarda yağ asitlerinden üretilirler. Glukoz kullanımına alternatif bir yakıt olarak kullanılabilirler. Keton cisimleri beyinde bile glukoz oksidasyonunu sınırlandırır (2,4,7).

KAYNAKLAR

1. Bonner WS. Anatomy of the islet of Langerhans. In: Samols E, ed. The Endocrine Pancreas. New York: Raven Press: 1991: 15-27.
2. Jones PM, Persaud SJ. Islet Function and Insulin Secretion. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of Diabetes. 4th ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010: 85-125.

3. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, Richardson CC, Robinson IC, Low MJ, Christie MR, Persaud SJ, Jones PM. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):403-11. doi: 10.2337/db08-0792.
4. Cherrington AD. Control of glucose production in vivo by insulin and glucagon. *Handbook of Physiology. Section 7, The Endocrine System. Volume II, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. In: Jefferson LS, Cherrington AD, eds. New York: Oxford University Press; 2001: 759- 85.
5. Rhoades RA, Bell DR. Endocrine Pancreas. In: Rhoades RA, Bell DR, eds. *Medical Physiology* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2013: 649-63.
6. Bolli GB, Gottesman IS, Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation during prolonged hypoglycemia in normal humans. *Am J Physiol*. 1984 Aug;247(2 Pt 1):E206-14. doi: 10.1152/ajpendo.
7. Molina PE, Ashman R. Endocrine Pancreas. In: Molina PE, Ashman R, eds. *Endocrine Physiology*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2013: 163-305.
8. Varadi A, Ainscow EK, Allan VJ, Rutter GA. Molecular mechanisms involved in secretory vesicle recruitment to the plasma membrane in beta-cells *Biochem Soc Trans*. 2002 Apr;30(2):328-32.
9. Ohneda K, Ee H, German M. Regulation of insulin gene transcription. *Semin Cell Dev Biol*. 2000 Aug;11(4):227-33. doi: 10.1006/scdb.2000.0171.
10. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin - processing endopeptidases. *Diabetologia*. 1994 Sep;37 Suppl 2:S48-56. doi: 10.1007/BF00400826.
11. Rorsman P, Renstrom E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003 Aug;46(8):1029-45. doi: 10.1007/s00125-003-1153-1.
12. Gauthier BR, Wollheim CB. Synaptotagmins bind calcium to release insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Dec;295(6):E1279-86. doi: 10.1152/ajpendo.90568.2008.
13. Thurmond DC, Gonelle-Gispert C, Furukawa M, Halban PA, Pessin JE. Glucose-stimulated insulin secretion is coupled to the interaction of actin with the t-SNARE (target membrane soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor protein) complex. *Mol Endocrinol*. 2003 Apr;17(4):732-42. doi: 10.1210/me.2002-0333.
14. Howell SL. The mechanism of insulin secretion. *Diabetologia*. 1984 May;26(5):319-27. doi: 10.1007/BF00266030.
15. Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraber H, Wahren J. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60h of fasting. *Diabetes*. 1999 Feb;48(2):292-8. doi: 10.2337/diabetes.48.2.292.
16. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Feb;282(2):E419-27. doi: 10.1152/ajpendo.00032.2001.
17. Hiriart M, Aguilar-Bryan L. Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic beta-cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Dec;295(6):E1298-306. doi: 10.1152/ajpendo.90493.2008.
18. Holt RIG, Hanley NA. Overview of diabetes. *Essential Endocrinology and Diabetes*. 6th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2012: 235-374.
19. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1279-96. doi: 10.2522/ptj.20080018.

20. Fanelli C, Calderone S, Epifano L, De Vincenzo A, Modarelli F, Pampanelli S, Perriello G, De Feo P, Brunetti P, Gerich JE, et al. Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counterregulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans. *J Clin Invest.* 1993 Oct;92(4):1617-22. doi: 10.1172/JCI116746.
21. McGarry J. Glucose-fatty acid interactions in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 1998 Mar;67(3 Suppl):500S-504S. doi: 10.1093/ajcn/67.3.500S.
22. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967 Oct;46(10):1589-95. doi: 10.1172/JCI105650.
23. Eliasson L, Abdulkader F, Braun M, Galvanovskis J, Hoppa MB, Rorsman P. Novel aspects of the molecular mechanisms controlling insulin secretion. *J Physiol.* 2008 Jul 15;586(14):3313-24. doi: 10.1113/jphysiol.2008.155317.
24. Ahrén B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease. *Diabetologia.* 2000 Apr;43(4):393-410. doi: 10.1007/s001250051322.
25. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr Rev.* 2001 Oct;22(5):565-604. doi: 10.1210/edrv.22.5.0440.
26. Gerich J, Cryer P, Rizza R. Hormonal mechanisms in acute glucose counterregulation: the relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone and cortisol. *Metabolism.* 1980 Nov;29(11 Suppl 1):1164-75. doi: 10.1016/0026-0495(80)90026-8.
27. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2131-57. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
28. Williams G, Bloom SR. Somatostatin and pancreatic polypeptide. In: Albert KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* Chichester: Wiley, 1992; 341-55.
29. Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2008 May;118(2):239-49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.008.

DİABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ

3. BÖLÜM

Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Dr. Ayşen Akkurt Kocaeli, Dr. Özen Öz Gül

ÖZET

Diyabet, halk sağlığı ve sosyo-ekonomik açıdan ciddi bir küresel yük oluşturan, hem dünyada hem de ülkemizde prevalansı artan eğilim gösteren önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu durum sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmakta ve özellikle sosyal açıdan dezavantajlı grupları ve yerli azınlıkları derinden etkilemektedir. Diyabet genetik ve çevresel faktörler başta olmak üzere, davranışsal, mikrobiyal, bireyler arasında değişen immun sistemler arasındaki multifaktöriyel karmaşık bir etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2003 yılı verileri, dünya genelinde 122 milyon yetişkin diyabetlinin yaşamakta olduğunu ve 2025 yılında diyabetli sayısının 243 milyona ulaşacağını öngörmekteydi. Fakat diyabetli sayısı, beklenenden o kadar hızlı bir biçimde arttı ki daha 2025'e 3 yıl varken, IDF tarafından düzenli aralıklarla güncellenen Diyabet Atlası'nın 10. baskısına göre 2021 yılı sonunda, dünya diyabet nüfusunun 537 milyona ulaştığı görüldü. Diyabetlilerin neredeyse yarısı orta (40-59) yaş grubundadır, kentlerde yaşayan diyabetlilerin yarısına yakını, kırsal bölgelerde ise üçte biri daha önce tanı konmamış olgulardır ve yine yarıdan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Daha da önemlisi, eğer önlem alınmazsa 2045 yılında diyabetli nüfusun 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Ülkemizde de diyabet, epidemik boyutlarda artmaktadır. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)'nin verileri, erişkin yaş grubundaki Türk toplumunda diyabet prevalansının %13.7'ye ulaştığını göstermiştir. IDF'in 2021 yılı Diyabet Atlası'na göre Türkiye, son 10 yılda %6.4 prevalans artışıyla Avrupa'da diyabetin en yüksek olduğu ülke olarak saptandı.

Bu bölümde önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabetin çeşitli toplumlarda ve ülkemizdeki epidemiyolojik özelliklerine ilişkin bilgiler gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, prevalans, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, prediyabet

GİRİŞ

Epidemiyoloji, bir toplumda hastalıkların dağılımı ve belirleyici özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar hastalıkların nasıl geliştiğini, gelişme ve ilerleme sürecine hangi faktörlerin katkıda bulunduğunu araştırır. Uygun klinik ve laboratuvar araştırmalar ile birlikte, bu çalışmalar, hastalıkların sebeplerini ortaya çıkarmaya yarar. Toplumda bir hastalığın beklenenden daha çok sayıda görülmesi '*epidemi*' olarak ifade edilir. Diyabet epidemiyolojisi, 20. yüzyılın son çeyreğinde gündeme gelmiştir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren diyabetli sayısının artması ve 21. yüzyılın ilk çeyreği için öngörülen artışların önüne geçmesi, '*diyabet epidemisi*' nitelemesini haklı kılmaktadır (1-3).

2000'li yıllardan bu yana diyabet bulaşıcı bir hastalık olmadığı halde salgın boyutunda arttığı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "epidemik" hastalık olarak kabul edilmekte ve son yıllarda tüm dünyada artış kaydedildiği için diyabet pandemisinden bahsedilmektedir. Bu

sebeple 2000’li yıllardan bu yana DSÖ ve IDF gibi kurumlar dünyada diyabet epidemiyolojisi ile ilgili verileri toplamakta ve düzenli aralıklarla yayınlamaktadır.

TIP 1 DİYABET EPIDEMİYOLOJİSİ

Tip 1 diyabet çocukluk yaş grubunda pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle zarar görmesi sonucu gelişen insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 diyabet görülme insidansında ve prevalansında belirgin dramatik değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir.

1. Çocukluk Çağı (0-19 yaş) Tip 1 Diyabet İnsidansı

Çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipi tip 1 diyabet olsa da obezite sıklığının artışı ile son yıllarda tip 2 diyabet insidansında da artış meydana gelmiştir (4). Bunun yanı sıra genetik analizlerin daha yaygın bir şekilde uygulanır hale gelmesi monogenik diyabet türlerinin de tanınır hale gelmesini sağlamış, çocukluk çağında bu vakalar daha sık tanı alır hale gelmiştir. Her ne kadar diyabet tanısını koymak zor değilse de bazı vakalarda diyabet tipinin belirlenmesi zor olabilmektedir. Diyabet tipinin belirlenmesi tedavi adımlarının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sınıflamayı yapmadan önceki ilk adım diyabet tanısını kesinleştirmek olmalıdır.

Tip 1 diyabetin görülme sıklığı; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Her yaşta görülebilmekle beraber genellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde görülür. Tip 1 diyabet epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz, çoğunlukla çocukluk çağı (15 yaş altı) insidans çalışmalarına dayanmaktadır. Oysa tip 1 diyabetin 15 yaş üstü, hatta erişkin bireylerde görülen formları da mevcuttur. İlk kez 1995 yılında bir grup araştırmacı tarafından ‘erişkinde latent otoimmün diyabet’ (latent autoimmune diabetes in adults: LADA) adı verilen ve başlangıçta insülin gerektirmediği için tip 2 diyabet ile karışabilen, farklı bir tip 1 diyabet formu tanımlanmıştır. Erişkin yaşlarda tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasında ayırım yapmak her zaman kolay değildir. Bu nedenle tip 1 diyabetin yaşam boyu gerçek insidansı bilinmemektedir.

Tip 1 diyabet insidansındaki artış, yaşam tarzının değişmesi ve çevresel faktörlerin katkısını yansıtmakla birlikte; virüsler, immünizasyon, yaşamın ilk aylarında inek sütü bazlı mama ile beslenme ve D vitamini eksikliği gibi spesifik faktörlerin rolü halen tartışmalıdır.

Dünya diyabet prevalansı ve nüfusu ile ilgili tahminler, 1993 yılından bu yana DSÖ ve IDF tarafından düzenli olarak yayınlanmaktadır (5-8). En son 14 Kasım 2021 tarihinde ‘*Dünya Diyabet Günü*’ IDF tarafından açıklanan ve ‘*10. Diyabet Atlası*’nda dünya çapında 1.2 milyon tip 1 diyabetli 20 yaş ve altı çocuk ve adolesan olduğunu, her yıl 149.500 yeni vakaya tanı koyulduğunu ve yıllık insidanda %5.1 artış olduğunu göstermektedir. Bu vakaların 108,200’ü yaklaşık %72’si 15 yaş altında görülmektedir.

Dünyanın coğrafi bölgelerine göre bakıldığında toplam olarak 0-14 yaş tip 1 diyabetli çocukların %24’ü (295.000 çocuk) Avrupa, %20’si (244.500 çocuk) Güney Doğu Asya ve %16’sı (192.500 çocuk) Kuzey Amerika ve Karayipler ülkelerinde yaşamaktadır (5). Bu bölgelerde 2021 yılı içinde, mevcut tip 1 diyabetli sayılarının %15.4 ile %16.7’si kadar çocukta yeni tanı tip 1 diyabet görülmüştür. Buna göre 2021 yılında Avrupa’da 31.000, Kuzey Amerika ve Karayipler’de 24.400, Güney Doğu Asya’da ise 25.500 çocuk, yeni tanı almış tip 1 diyabet tanısı bulunmaktadır (9-10). Ülkeler içinde en yüksek diyabetik hasta etmektedir.

Dünyada tip 1 diyabet insidansını sistematik olarak incelemek ve coğrafi farklılıkları belirlemek amacı ile üç major işbirliği projesi (DIAMOND, EURODIAB ve SEARCH çalışmaları) yürütülmüştür. Ulusal ya da bölgesel bazda yeni tanı alan tip 1 diyabetlilerin izlendiği bu çalışmalarda standart tanım ve takip yöntemleri kullanılmıştır.

Tip 1 diyabet, Avrupa kökenli olan topluluklarda daha sık görülmektedir. Avrupa içinde özellikle İskandinav ülkeleri ve Kuzey Batı Avrupa ülkeleri en yüksek insidansa sahiptir. Finlandiya'da 0-14 yaş tip 1 diyabet insidansı 52.2/100.000 çocuk/yıl iken, Makedonya'da insidans 3.9/100.000 çocuk/yıl'dır (11). Avrupa'da 17 ülkede 0-4, 5-9, 10-14 yaş gruplarındaki çocuklarda, tip 1 diyabetin yıllık artış oranlarını araştıran EURODIAB çalışmasında, 1989-2003 yılları arasında bu yaş gruplarında sırasıyla; %5.4, %4.3 ve %2.9 artış oranları saptanmıştır. Takip edilen 15 yıllık sürede ortalama yıllık artışın ise %3.9 olduğu bildirilmiştir (11).

Avrupa kökenli olmayan topluluklarda tip 1 diyabet insidansı, genel olarak düşük bulunmakla birlikte, son yıllarda tip 1 diyabetin pek çok toplulukta arttığı rapor edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. 2021 yılında en yüksek tip 1 diyabet insidansına sahip ilk on ülke

Sıra no.	2021 yılı ülke sıralaması	2021 yılı tip 1 diyabet insidansı
1	Finlandiya	52.2
2	İsveç	44.1
3	Kuveyt	41.7
4	Katar	38.1
5	Kanada	37.9
6	Cezayir	34.8
7	Norveç	33.6
8	Suudi Arabistan	31.4
9	İngiltere	28.1
10	İrlanda	27.5

Örneğin, Suudi Arabistan ve Kuveyt'te insidansın sırası ile 31.4 ve 41.7/100.000 çocuk/yıl'a ulaştığı saptanmıştır (5). Tip 1 diyabet, genetik olarak birbirleri ile ilişkili popülasyonlarda da farklı sıklıkta görülmektedir. Diğer taraftan Çin ve Hindistan'da insidansın çok düşük olduğu (sırası ile 3/100.000 çocuk/yıl ve 0.6/100.000 çocuk/yıl) bildirilmektedir. Avustralya'da ise yıllık insidans 14-22/100.000 arasında değişmektedir (12). Tip 1 diyabet vaka sayısı ülkelere göre sıralandığında ise Hindistan'da (229.400) en yüksek vaka tahmin edilmekte olup ve bunu Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (157.900) ve Brezilya (92,300) takip etmektedir.

ABD'nde yapılan SEARCH (SEARCH for Diabetes in Youth) çalışmasında ise farklı ırk/etnik kökene mensup topluluklarda çocuk ve ergenlerde yeni ortaya çıkan diyabet tipleri araştırılmıştır. Bu çalışmada Hispanik (İspanyol) kökenli olmayan beyaz ırkta çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabet insidansı 23.6/100 bin çocuk/yıl, prevalansı ise %0.2'dir. Bu oranlar, ABD'de diğer ırk ve etnik gruplarda (Afrikalı Amerikalı, İspanyol, Asya Pasifik adaları, Amerikan yerlisi) önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (13,14).

Ülkemizde ise çocukluk çağında tip 1 diyabet insidansı 10.8/100.000 olup bu rakam Asya ve Avrupa'yı birbirine bağlayan Türkiye'nin coğrafi konumunu yansıtır ve insidansı Asya'dakinden daha yüksek ancak Avrupa'dakinden daha düşüktür. Bu vakaların en sık görüldüğü yaş grubu 10-14 yaş arasıdır (15). Ülkemizin kuzeybatısında (Marmara bölgesinde)

insidans 9.02/100.000 iken (16), güneydoğusunda ise 0-14 yaş arasında 7.2/100.000 bulunmuştur (17). IDF atlasına göre ise 2021 yıl itibariyle 25.759 çocuk ve adölesan (0-19yaş) tip 1 diyabet ile takip edilmektedir.

Tip 1 Diyabet Risk Faktörleri

Yaş ve cinsiyetin etkisi

Çocukluk çağındaki tip 1 diyabet insidansında cinsiyete özgü farklılıklar tanımlanmamıştır, ancak diğer çoğu otoimmün hastalıkların aksine, yetişkinlerde tip 1 diyabet erkeklerde daha sık görülmektedir (18). Avrupa'da 13 yaş ve üzerindeki bir grupta, tip 1 diyabetin görülme sıklığı bakımından erkek/ kadın oranı 3/2 iken; başka bir çalışmada 6 yaşından küçük çocuklarda kadın/erkek oranı 3/2 bulunmuştur (19,20).

Çocukluk çağındaki tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında başlıca iki pik görülmektedir. Birinci pik 4-6 yaşlarında iken, ikinci pik 10-14 yaşlarında olmaktadır (21,22). Genç nüfustaki vaka sayısındaki artışın önemli epidemiyolojik sonuçları vardır. Küçük çocukların daha akut prezentasyonları vardır ve diyabetik ketoasidoz, hastaneye başvuruların artmasına ve mortalite riskine yol açar. Tip 1 diyabet gelişme yaşının düşmesi, bu çocukların da diyabetik ortama daha uzun süre maruz kalacağı ve uzun vadeli mikro ve makrovasküler komplikasyon geliştirme risklerinin artacağı anlamına gelir. Tüm bu faktörlerin sağlık hizmeti maliyetlerini de arttırma olasılığı yüksektir.

Ailesel ve genetik faktörler

Tip 1 diyabetli bir hastanın diğer aile bireylerinde, yaşam boyu tip 1 diyabet gelişme riski artmaktadır (23,24).

Ailesinde diyabetli olmayanlarda tip 1 diyabet görülme sıklığı %0.4'dür. Aile öyküsü olanlarda ise; annesi tip 1 diyabetli olanlarda %3 iken, babası tip 1 diyabetli olanlarda görülme sıklığının %6 olduğu bildirilmiştir (25). Hem anne hem de babası diyabetli olan çocuklarda ise bu oran çok daha yüksektir (%30). Dizigot ikizlerde tip 1 diyabet görülme sıklığı %8'dir. Monozigot ikizlerde 1. ikiz eşinde tip 1 diyabet tanısından sonraki 10 yılda 2. ikiz eşinde %30 oranında tip 1 diyabet görüldüğü bildirilmiştir (26).

Kardeşi tip 1 diyabetli olanlarda diğer kardeşlerin tip 1 diyabet geliştirme riski, kardeşlerin paylaştığı *human lökosit antijenleri* (HLA) haplotip sayısı ile ilişkilidir. Kardeşlerde benzer haplotip bir tane ise risk %6 iken bu durum, iki haplotip benzerliğinde %12-25'e yükselmektedir. Benzerlik tek yumurta ikizlerinde %25-50'lere ulaşmaktadır (27). Bu verilere bakıldığında, aile öyküsü ve genetiğin tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında önemli olduğu görülse de bu ilişki, tip 2 diyabetteki kadar güçlü değildir. Tip 1 diyabetli olup ailesel birliktelik gösterenlerin en az yarısında 6. kromozomun kısa kolundaki HLA'ların major histokompatibilite kompleksi (MHC) gen lokusu suçlanmaktadır. Bu MHC gen lokusu immün yanıtta görev alan yakın sıralanmış genleri içermektedir. Bunlardan tip 1 diyabetin gelişmesinde en önemlileri HLA Sınıf II moleküllerindeki DQ ve DR'yi kodlayan genlerdir. DR haplotiplerinden tip 1 diyabete yatkınlık yaratan majör risk faktörleri DR3 ve DR4'tür. Tip 1 diyabetli bireylerin %95'inde DR3 veya DR4 haplotipleri ya da her ikisi bulunur (27).

Çevresel faktörler

Çevresel faktörler tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında, en az genetik faktörler kadar rol oynamaktadır. Bakıldığında tip 1 diyabetli kişilerin pek çok aile bireyinde diyabet gelişmemektedir. Tip 1 diyabet gelişmesinde etkili olan çevresel faktörler arasında; kabakulak,

koksaki B4, konjenital rubella gibi virüsler, nitrofenilüre içeren vacor maddesi (fare zehiri) gibi toksik kimyasal ajanlar ve sitotoksinler (topiaca veya meyan kökü gibi) bulunmaktadır (27).

Virüsler

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, virüslerin hem beta hücrelerinin doğrudan infekte ederek hem de beta hücre yıkımı ile etkili oldukları ya da bu hücrelere karşı otoimmün atağı tetikleyebildikleri gösterilmiştir (28). Koksaki B4 virüsünün yapısındaki F2C proteini ile glutamik asit dekarboksilaz (GAD) arasında önemli homolojinin bulunması, bu moleküler benzerlik (molecular mimicry) nedeniyle virüslerin otoimmüniteyi tetikleyici olarak rol oynayabileceğini akla getirmiştir. Bu hipotez, virüslerin indüklediği otoimmünite veya moleküler benzerliğin etkili olduğu konjenital rubellalı bazı çocukların uzun dönem izlemlerinde tip 1 diyabet geliştiğinin gösterilmesi ile de desteklenmiştir. Bununla beraber, literatürde bu görüşlerin tersini ileri süren yayınlar da mevcuttur. Bu yayınlar, koksaki B4 virüsünün geçici bir süre için anti-GAD antikoru oluşturduğu ve tip 1 diyabeti artırmadığı yönündedir (29).

Diğer risk faktörleri

Bu faktörler arasında immünizasyon, diyet (özellikle yaşamın ilk aylarında inek sütüne maruz kalınması), yüksek sosyoekonomik durum, obezite, D vitamini eksikliği ve prenatal faktörler yer alır (30).

Çocukluk çağı immünizasyonunun, daha sonra gelişen tip 1 diyabet dahil, kronik hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde kaygılar vardır. Fakat bu durum genetik olarak predispoze kişilerde, tip 1 diyabet artışı ile ilişkili bulunmamıştır (31).

İnek sütü ile ilk 6 ay beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenenlere göre, tip 1 diyabet daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bunun olası nedeni, inek sütündeki proteinler gibi gözüксе de daha güçlü kanıtlar, bunun daha çok anne sütünün otoimmün hastalıkları azalttığı şeklindedir. Sığır serum albüminin otoimmün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. İnek sütündeki 'beta kazein'in otoimmüniteyi tetiklediği ileri sürülmüştür. Beta kazein tüketimi ile tip 1 diyabet gelişimi arasında da güçlü bir ilişki saptanmıştır. Literatürde inek sütüne yaşamın erken döneminde maruziyet ile tip 1 diyabet sıklığının artmadığı yönünde de yayınlar bulunmaktadır (32).

Vitamin D desteği, tip 1 diyabetin gelişiminde koruyucu olabilmektedir. Tahıl ürünlerine doğumdan sonra erken dönemde (3-6 ay) maruziyetin, adacık hücrelerine karşı otoantikor oluşturduğu ve dolayısı ile tip 1 diyabet riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Omega-3 yağ asitlerinin alımı ile tip 1 diyabetin ve otoimmünitenin gelişmesinin artacağı düşünülmektedir. Modern toplumlarda kadının çalışma yaşamına katılması ile birlikte kadınlar giderek daha geç aile kurmaya ve daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmaya başlamıştır. İngiltere'de tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında yapılan bir çalışmada, anne yaşının 25'ten ileri olmasının çocukta tip 1 diyabet riskini arttırdığı saptanmıştır. Aynı şekilde annede preeklampsi olması; ayrıca neonatal solunum sıkıntısı hastalığı ve sarılık (özellikle ABO kan grubu uyumsuzlukları nedeniyle) öyküsü gibi olumsuz perinatal faktörleri olanlarda tip 1 diyabet gelişimi ile ilgili küçük bir risk artışı olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, düşük doğum kilosu ve kısa boy ise koruyucu faktörlerdir (33).

Mevsimsel değişiklikler

Bazı çalışmalarda tip 1 diyabet insidansında mevsimsel değişikliklerin etkili olduğu görülmüştür. Özellikle ocuklarda soğuk aylarda sıcak aylara göre daha fazla diyabet olduğu bildirilmiştir (30). Diğer bazı çalışmalarda ise kızlarda diyabet sıklığında mevsimsel değişikliğe rastlanmazken, erkeklerde yaz aylarında yüksek insidans rapor edilmiştir.

Çevresel faktörlerin tip 1 diyabete nasıl yol açtığı ile ilgili mekanizmalar net bilinmemekle birlikte; bazı vakalarda beta hücresine olan otoimmün saldırının bir başlangıcı veya var olan otoimmün olayın hızlandırıcısı olabileceği, bazen de bu çevresel ajanların doğrudan beta hücresine zarar verebileceği ileri sürülmüştür. Bazen de immün sistem; moleküler benzerlik nedeniyle bazı viral ya da yabancı peptidlerle homoloji gösteren beta hücresi proteinlerini, yanlışlıkla hedef alarak diyabete neden olabilir (34).

Sonuç olarak; tip 1 diyabete ilişkin epidemiyolojik bilgiler, hastalığın sağlık sistemi gelişmiş ülkelerde (İskandinav lkeleri) daha sık görüldüğüne, buna karşılık nc dünya ülkelerinde nispeten daha seyrek rastlandığına işaret etmektedir. Hastalık insidansı batı ülkelerinde ve hızlı gelişen ülkelerde giderek artmaktadır. Prevalans ülkelerin zenginliği ile paralellik göstermekte olup zengin ülkelerde daha yüksektir. Halk sağlığının gelişmesi ve modernleşme sürecinde bazı koruyucu faktörlerin azalmasının tip 1 diyabet sıklığındaki artıştan sorumlu olabileceği sanılmaktadır.

TİP 2 DİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ

Tip 2 diyabet, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Geçtiğimiz birkaç dekatta prevelansı giderek artan diyabet, 21. yüzyılın en büyük küresel salgınlarından biri olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-15'i, gelişmekte olan toplumlarda ise %10-25'i tip 2 diyabetlidir. Genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber, özellikle son 20-25 yılda daha geçen yaşlarda, hatta ocuk ve adölesanlarda bile tip 2 diyabet görülmeye başlamıştır. IDF tarafından açıklanan son rakamlar, dünyada 20-79 yaş erişkin diyabetli sayısının 537 milyona (Bu yaş grubu popülasyonun %10.5'i) ulaştığını ve bunların %81'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. Raporda nlem alınmazsa %46'lık bir artışla 2030 yılına kadar bu rakamın 643 milyona ve 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir (5). Raporda, 2021 yılında diyabete bağlı ölümlerin sayısının 6,7 milyon olduğu bildirilirken, bu her 5 saniyede 1 diyabete bağlı ölüm gerçekleştiği anlamına geliyor. Çeşitli toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tip 2 diyabet, risk faktörleri ve komplikasyonların dağılımları ile ilişkili bilgilerimizin artmasını sağlamıştır. Geçtiğimiz on yıla bakıldığında diyabet prevelansının, yüksek gelirli ülkelere göre düşük ve orta gelirli ülkelerde daha hızlı yükselmiştir. Obezitenin artması ve fiziksel inaktivite bu yükselişin önde gelen sebeplerindendir.

Dünyadaki coğrafik bölgelere bakıldığında Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da diyabet prevelansı %18.1 ile en yüksek, Afrika'da ise bu oran %5.3 en düşük olduğu görülmüştür (5,35). Diyabet dağılımındaki bölgesel ve etnik farklılıkların çevresel faktörler ve genetik yatkınlık özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. 2021 ve 2045 yılında tahmin edilen diyabetin en sık görüldüğü 10 lke Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2021 yılında en yüksek diyabet nüfusuna sahip ilk on ülke ve 2045 yılı tahminleri

Sıra no.	2021 yılı ülke sıralaması	2021 yılı diyabet nüfusu (milyon)	2045 yılı ülke sıralaması	2045 yılı diyabet nüfusu (milyon)
1	Çin	140.9	Çin	174.4
2	Hindistan	74.2	Hindistan	124.9
3	Pakistan	33	Pakistan	62.2
4	A.B.D	32.2	A.B.D	36.3
5	Endonezya	19.5	Endonezya	28.6
6	Brezilya	15.7	Brezilya	23.2
7	Meksika	14.1	Bangladeş	22.3
8	Bangladeş	13.1	Meksika	21.2
9	Japonya	11	Mısır	20
10	Mısır	10.9	Türkiye	13.4

Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Diyabet riskini artıran faktörler modifiye edilebilir ve modifiye edilemez olmak üzere iki grupta özetlenebilir. Özellikle değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik stratejiler diyabeti önlemede yararlı olabilir.

Modifiye Edilebilir Faktörler

Obezite (özellikle santral tipte kilo artışı), fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), alkolü yeni bırakmış olmak, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlardan zengin diyet ile beslenme tarzı tip 2 diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir.

Modifiye Edilemez Faktörler

Yaşlanma, cinsiyet, genetik yatkınlık, ailede diyabet öyküsü, daha önce *gestasyonel diabetes mellitus* (GDM) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir.

Yaşlanma: Geçtiğimiz yüzyılda tıpta kaydedilen ilerlemeler, özellikle güçlü antibiyotiklerin keşfedilmesi ile enfeksiyon hastalıklarından ölümlerin azalması sayesinde, tüm toplumlarda insan ömrü uzamıştır. Bu durum diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. DSÖ'den bir grup araştırmacının yaptığı hesaplamalara göre 2000 yılı itibarı ile gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin %49'u 65 yaş üstü, %44'ü 45-64 yaş, %7'si ise 20-44 yaş grubundadır (3). Halbuki gelişmekte olan ülkelerde, diyabetlilerin 2/3'ünü genç ve orta yaş grubu kişiler oluşturmaktadır (sırası ile genç %25, orta %51 ve ileri yaş grubu %24). Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için öngörülen artışların yaş gruplarına göre büyük oranda birbirinden farklı olacağı beklenmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki artışın daha çok ileri yaş grubunda (sırası ile genç %4, orta %39 ve ileri yaş grubu %57), gelişmekte olan ülkelerde ise genç ve orta yaşlarda (genç %20, orta %51, ileri yaş grubu %29) olacağı öngörülmektedir (5).

Cinsiyet: Aslında bilinen diyabetin her iki cinsten eşit olduğu varsayılmaktadır. Ancak NHANES-III çalışmasında yeni tanı konulan diyabetlilerin %45'inin erkek, %55'inin kadın olduğu bildirilmiştir. IDF verilerinde ise 20-79 yaş aralığındaki kadınlarda diyabet prevalansı

erkekler göre biraz daha düşüktür (%10.2-10.8). BGT dikkate alındığında kadınlardaki prevalans erkeklerdekinden %20 daha yüksektir (5).

Obezite: Adipoz dokunun bel çevresinde toplandığı abdominal obezite (santral obezite) tip 2 diyabet riski ile çok yakından ilişkilidir (39). Tip 2 diyabetlilerin %85'i obez veya kiloludur. Yanlış beslenme ve fiziksel aktivitenin azalması sonucunda birçok toplumda obezite sıklığının artması, diyabet prevalansını da artırmıştır. Vücut ağırlığındaki her 1 kg artışa karşılık diyabet prevalansının %9 arttığı hesaplanmıştır.

Yaşam tarzı: Dünya'da hüküm süren küresel endüstrileşme eğilimleri tüm toplumların yaşam tarzında hızlı değişimlere neden olmuş; sonuçta fizik aktivitenin az olduğu ve beslenme alışkanlıklarının değiştiği kent tipi sedanter yaşam tarzının benimsenmesine yol açmıştır. IDF 2021 verileri, gelişmekte olan ülkelerde 360 milyon diyabetlinin kentsel, 176 milyonun ise kırsal bölgelerde yaşamakta olduğunu göstermiştir (35). Daha da önemlisi, 2045 yılı projeksiyonları kentsel diyabetli sayısının 596 milyona ulaşacağına işaret etmektedir. Düzensiz ve dengesiz beslenme, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kalorisi yüksek, doymuş ve trans yağlardan zengin, posadan fakir beslenme ve öğün atlama insülin direnci ve obezite ile birlikte diyabet riskini artırmaktadır.

Ailede diyabet: Ailede özellikle birinci derece akrabalarda diyabet bulunması, tip 2 diyabet için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra aynı çevresel yaşam tarzı etkenlerine maruz kalınması, diyabet riskini daha da artırmaktadır. Monozigot ikizlerde tip 2 diyabet konkordansının %75'e kadar çıkabileceği, ayrıca ailede diyabetli akraba sayısı arttıkça ömür boyu diyabet riskinin de yükseleceği bildirilmiştir (39). Ebeveynlerden her ikisinin diyabetli olması durumunda çocukta diyabet riski %45 olarak hesaplanmıştır (39).

Tip 2 diyabet riski yüksek gruplar

Kilo artışı ve yaşlanma, hemen her popülasyon çalışmasında diyabet riskini belirleyen en önemli faktörler arasında görülmektedir (40). BKİ 25 kg/m² veya üzerinde olan 40 yaş üstü bireylerde, rutin sağlık tarama programları içinde diyabetin de araştırılması önerilmektedir. Özellikle aşağıdaki risk faktörlerinden en az birisi bulunan bireylerde diyabet riski yüksektir.

- Birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL kolesterol ≤ 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)
- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu tanısı alan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik sorunları olanlar (akantozis nigrikans)
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunan hastalar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Beslenme faktörleri (doymuş yağlardan zengin, posa miktarı düşük beslenme)

PREDİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ

Tip 2 diyabet hızlı gelişen bir hastalık değildir. Normal glukoz toleransından aşikar diyabete geçmeden önce, süresi kişilere göre değişen bir diyabet öncesi dönem (prediyabet) söz

konusudur. Gerçekte böyle bir dönemin varlığı, aşikar diyabetin önlenmesi açısından son derece değerlidir.

Prediyabet, glukozun normal bireylere göre yüksek olduğu ama diyabet tanısı konacak sınırlara ulaşmadığı durumları tanımlar. Dünyada en sık kullanılan kriterler Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tanı kriterleridir.

ADA'nın 2021 yılı 'Klinik Uygulama Önerileri'ne göre prediyabet için güncel tanı kriterleri aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir.

Diyabet riskini arttıran (Prediyabet) kategoriler:

1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG): APG: 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
2. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT): OGTT'de (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
3. Yüksek risk grubu: Hemogloblin A1c (HbA1c) %5.7-6.4 (39-46 mmol/ mol)

IDF raporuna göre BGT sıklığı %10.6 ve mevcut BGT'li kişi sayısı 541 milyon (her 10 kişiden 1'i) olarak verilmektedir (5). Bu sayının 2045 yılında 730 milyona ulaşacağı ön görülmektedir. BAG ile takipli 319 milyon (%6.2) kişinin ise 2045 yılında 441 milyona artacağı tahmin edilmektedir. Prediyabetik hastaların yarısı düşük-orta gelir düzeyindeki ülkelerin vatandaşlarıdır. Dikkat çekici olan başka bir veri, prediyabetik kişilerin yaklaşık üçte birinin 20-39 yaş arasında olduğunun gösterilmesidir. Bu durum, bu kişilerin uzun bir yaşam dilimini yüksek risk altında geçireceğini ifade etmektedir. BGT prevalansı, dünyada genellikle diyabete paralel seyretmektedir fakat Afrika ve Avrupa'da daha yüksek, Güney Doğu Asya'da daha düşük seyretmektedir (5).

Prediyabetik kişilerin önünde duran risklerden en önemlisi, prediyabetin diyabete dönüşmesidir. Değişik çalışmalarda değişik rakamlar elde edilmiş olup prediyabetin, diyabete dönüşme riskini normal bireylere göre 3-10 kat arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle tanı anında BAG ile BGT'nin bir arada bulunduğu hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur (41).

TÜRKİYE'DE DİYABET

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtabilecek şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. 1997-1998 yılında 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP)' yaklaşık 12 yıl sonra, 2010 yılında 26.499 hastayı kapsayan TURDEP-II çalışması yayınlanmıştır. Çalışmada standardize edilmemiş (ham) diyabet prevalansı %16.5 bulunmuş olup popülasyon, TURDEP-I'e göre standardize edildiğinde, Türk erişkin toplumunda diyabet prevalansının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür (38). Diyabetlilerin %44.5'inin hastalıklarının farkında olmadığını, ek olarak diyabetin daha ziyade genç (20-44 yaş) ve ileri (75 yaş ve üzeri) yaş gruplarında gözden kaçtığını göstermiştir (5). Bu çalışmaya göre, kadınlarda diyabet prevalansı (%14.6), erkeklerden (%12.4) yaklaşık olarak %15 kadar daha yüksektir. TURDEP-I çalışmasında diyabet prevalansının %7.2 olduğu dikkate alındığında; Türkiye'de diyabetin, 12 yılda yaklaşık olarak %90 oranında arttığı anlaşılmıştır. Bu çalışmada bölgesel (ham) diyabet prevalansı; Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazladır. Bilinen diyabetlilerin toplam diyabetlilere oranı şeklinde ifade edilen 'diyabet farkındalığı', Batı Anadolu'da en yüksek (%61.6), Doğu Anadolu Bölgesinde ise en düşüktür (%47.2) (38).

TURDEP ve benzeri çalışmalar, ülkemizde diyabet artışının en önemli nedenlerinin yaşlanma, obezite ve hipertansiyon gibi sağlıkla ilgili sorunlar olduğunu; bunun yanı sıra eğitim durumu, sosyal durum, yaşanılan çevre ve ailedeki kişi sayısı gibi yaşam tarzını belirleyen etmenlerin de diyabet artışında rolü olduğunu ortaya koymuştur.

IDF 2021 Diyabet Atlası'na göre ise, Avrupa ülkeleri arasında prevalansı %14.5 ve diyabetli kişi sayısı olarak bakıldığında 9 milyon kişi ile listenin ilk sırasında yer almaktadır. Bununla beraber 2045 yılına kadar diyabetli birey sayısının 13.4 milyona ulaşarak dünyada diyabetli sayısının en yoğun olduğu 10. ülke olacağı öngörülmektedir. Rapora bakıldığında, Türkiye'de 2021 yılı itibariyle tanı konmamış diyabetli sayısının ise 3.7 milyon kişi olduğu tahmin edilirken, tanı konmamış diyabetlilerin oranı %41.8 seviyesindedir (5-34).

Türkiye'de BGT olanların sayısı 2011'de 3 milyon iken, bu sayı 2021'de 4.3 milyon kişiye ulaştı. 2030'da 4.7 milyon, 2045'te de 5.3 milyon kişide BGT olacağı öngörülüyor. BAG olanların sayısı ise Türkiye'de 2021'de 1 milyon kişiyken, bu sayının 2045'te 1.5 milyon kişi olması bekleniyor.

SONUÇ

Günümüzde epidemi boyutlarına varan diyabet, önümüzdeki yüzyılda da ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir. Özellikle gelişme sürecindeki ülkelerde ve etnik gruplardaki artış, gelişmiş ülkelere oranla çok daha fazla olacağından bu toplumlarda hastalığın morbidite ve mortalitesi yanında ekonomik yükü inanılmaz boyutlara varacak ve sağlık harcamaları içinde diyabetin payı giderek artacaktır.

Diyabetin yarattığı tehlikeler düşünüldüğünde geleceğe yönelik ciddi endişeler vardır ve bu soruna çözüm getirmek için halkın da içinde olacağı ciddi eylem planları hayata geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, 1993 Jan; 16(1): 157-77, doi: 10.2337/diacare.16.1.157.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995- 2025. *Diabetes Care*, 1998 Sep; 21(9): 1414-31. doi: 10.2337/diacare.21.9.1414.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5): 1047-53, doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
4. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct; 19 Suppl 27:7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
5. International Diabetes Federation. The global burden. In: IDF Diabetes Atlas, Tenth edition, IDF Publ, Bruxelles, 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
6. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S, Wagenknecht L; SEARCH for Diabetes in

- Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1419-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1610187.
7. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Dolan L, Dabelea D, Pettitt DJ, Liese AD; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA.* 2021 Aug 24 ;326(8):717-727. doi: 10.1001/jama.2021.11165.
 8. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 (Suppl 27):7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
 9. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix N, Stene LC. Epidemiology of childhood type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2020 Mar;17(Suppl 1):198-209. doi: 10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes.
 10. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan; 183:109083. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109083.
 11. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.*2009 June 13; 373(9680):2027-33,doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
 12. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet. Med.* 2006 Aug;23(8):857-66. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
 13. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007 Jun 27;297(24):2716-24. doi: 10.1001/jama.297.24.2716.
 14. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, Liu LL, Marcovina SM, Rodriguez BL, Williams D, Dabelea D; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32 Suppl 2(Suppl 2):S102-11. doi: 10.2337/dc09-S202.
 15. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, Kılıçaslan H, Açıkel C, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med.* 2017 Mar; 34(3):405-10. doi: 10.1111/dme.13063.
 16. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abalı Z, Önal H, Sarıkaya S, Akgün A, Baş S, Abalı S, Bereket A, Eren E, Tarım Ö, Güven A, Yıldız M, Karaman Aksakal D, Yüksel A, Seymen Karabulut G, Hatun Ş, Özgen T, Cesur Y, Azizoğlu M, Dilek E, Tütüncüler F, Papatya Çakır E, Özcabı B, Evliyaoğlu O, Karadeniz S, Dursun F, Bolu S, Arslanoğlu İ, Yeşiltepe Mutlu G, Kırmızıbekmez H, İşgüven P, Üstyol A, Adal E, Uçar A, Cebeci N, Bezen D, Binay Ç, Semiz S, Korkmaz HA, Memioğlu N, Sağsak E, Peltek HN, Yıldız M, Akçay T, Turan S, Güran T, Atay Z, Akcan N, Çizmecioğlu F, Ercan O, Dağdeviren A, Baş F, İşsever H, Darendeliler F. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years during 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Nov 29;10(4):336-42. doi: 10.4274/jcrpe.0025.

17. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):98-103. doi: 10.4274/Jcrpe.954.
18. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, Green A, Guyrus E, Ionescu-Tirgoviste C, McKinney PA, Michalkova D, Ostrauskas R, Raymond NT. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004 Mar; 47(3):377-84. doi: 10.1007/s00125-004-1331-9.
19. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015 Mar 17;15:255. doi: 10.1186/s12889-015-1591-y.
20. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):366-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.029.
21. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, White PC. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005 Dec; 6(4):213-20. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00132.x.
22. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):481-97. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.
23. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*. 2005 Feb; 28(2):296-300. doi: 10.2337/diacare.28.2.296.
24. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 May; 29(5):1150-9. doi: 10.2337/diacare.2951150.
25. International Diabetes Federation. Global trends in childhood type 1 diabetes. *IDF Diabetes Atlas, Third edition, IDF Publ, Bruxelles, 2006, p. 154-91.* <https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/3/Diabetes-Atlas-3rd-edition.pdf>.
26. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*, 2008 Dec 25;359(26):2849-50. doi: 10.1056/NEJMc0805398.
27. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR. Principles of endocrinology. *Williams Textbook of Endocrinology, 14th edition.* In: Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS, eds. Philadelphia, WB Saunders, 2019, p. 1391-8.
28. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, Marselli L, Masini M, Dionisi S, Mosca F, Boggi U, Muda AO, Del Prato S, Elliott JF, Covacci A, Rappuoli R, Roep BO, Marchetti P. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:5115-20. doi: 10.1073/pnas.0700442104.
29. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, Casali F, Concia E, Vento S. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000;23(7):1021-2. doi: 10.2337/diacare.23.7.1021.
30. O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increase in type 1 diabetes: no support for the accelerator hypothesis. *Diabet Med*, 2007;24(8):920-3. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02203.x.
31. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2004;350(14):1398-404. doi: 10.1056/NEJMoa032665.

32. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1721-8. doi: 10.1001/jama.290.13.1721.
33. Yılmaz C, Satman İ. Tip 1 Diyabet Epidemiyolojisi. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Salman S, Akalın S, Yılmaz C, eds. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. 1. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2015: 27-34.
34. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*, 2002; 57 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000053304.
35. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
36. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, Semilla AP, Franz J, Hogan PF. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care* . 2014;37(12):3172-9. doi: 10.2337/dc14-1036.
37. Manne-Goehler J, Geldsetzer P, Agoudavi K, Andall-Brereton G, Aryal KK, Bicaba BW, Bovet P, Brian G, Dorobantu M, Gathecha G, Singh Gurung M, Guwatudde D, Msaidie M, Houehanou C, Houinato D, Jorgensen JMA, Kagaruki GB, Karki KB, Labadarios D, Martins JS, Mayige MT, McClure RW, Mwalim O, Mwangi JK, Norov B, Quesnel-Crooks S, Silver BK, Sturua L, Tsabedze L, Wesseh CS, Stokes A, Marcus M, Ebert C, Davies JI, Vollmer S, Atun R, Bärnighausen TW, Jaacks LM. Health system performance for people with diabetes in 28 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLOS Med* 2019;16:e1002751. doi:10.1371/journal.pmed.1002751.
38. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Andes LJ, Balicer R, Baviera M, Boersma-van Dam E, Booth GL, Chan JCN, Chua YX, Fosse-Edorh S, Fuentes S, Gulseth HL, Gurevicius R, Ha KH, Hird TR, Jermendy G, Khalangot MD, Kim DJ, Kiss Z, Kravchenko VI, Leventer-Roberts M, Lin CY, Luk AOY, Mata-Cases M, Mauricio D, Nichols GA, Nielsen MM, Pang D, Paul SK, Pelletier C, Pildava S, Porath A, Read SH, Roncaglioni MC, Lopez-Doriga Ruiz P, Shestakova M, Vikulova O, Wang KL, Wild SH, Yekutieli N, Shaw JE. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(4):203-11. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30402-2.
39. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir 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. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
40. Donovan D.S. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. In: L Poretsky, ed. *Principles of Diabetes Mellitus*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers; 2002: 107-21.
41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl.1) : S1–S2 https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1.
42. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, Webb D. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(7):1489-93. doi: 10.1007/s00125-013-2902-4.

DİABETES MELLİTUSUN TANISI VE TİPLENDİRİLMESİ

4. BÖLÜM

Diabetes Mellitusun Tanısı ve Tiplendirilmesi

Dr. Erdinç Ertürk

ÖZET

Diabetes mellitus hastalığında görülen semptomlar sıklıkla hiperglisemiye ve glukozüriye bağlı olmakla birlikte tanısı gecikmiş olgularda kronik komplikasyonlara bağlı veya diyabetin akut komplikasyonlarına bağlı semptomlar ile başvuran hastalar olabilir. Poliüri, noktüri, polidipsi gibi semptomlar genellikle kan şekerinin çok yüksek olduğu durumda görülebildiği için çok daha erken tanının konulması için riskli kişilerde asemptomatik olsalar bile diabetes mellitus tarama testlerinin yapılması gerekir. Diabetes mellitus tanısı için en yaygın olarak açlık kan şekeri ölçümü kullanılmaktadır. Açlık kan şekeri ölçümü dışında belirgin semptomatik olan hastalarda rastgele zamanda alınan kan şekeri ölçümü diabetes mellitus tanısı için kullanılabilir. Son yıllarda geliştirilen kronik hiperglisemiye gösteren hemoglobin A1c ölçümü de diabetes mellitus tanısı için kullanılabilir. Bu testlerle tanısı kesin konulamayan hastalarda oral glukoz tolerans testi ile kişinin diyabetik olup olmadığı netleştirilebilir. Açlık kan şekeri ölçümü, hemoglobin A1c ve oral glukoz tolerans testi sonucunda diyabetik olmadığı ancak normalin üzerindeki ara sonuçlar prediabetes mellitus olarak sınıflandırılırlar. Diabetes mellitus tanısı konulduktan sonra o hastanın hangi tip diyabetik olduğuna karar verilmesi gerekir. Tip 2 ve tip 1 diabetes mellitus en sık görülen tip diabetes mellituslardır. Bu iki tipin ayırıcı tanısı genellikle sadece klinik bulgularla yapılabilmektedir. Bu iki tip dışında görülen diabetes mellitus tipleri nadir olmakla birlikte küratif tedavi olma ihtimalleri, tedavilerinin farklı özellik gösterebilmesi gibi sebeplerle mutlaka ayırıcı tanıların yapılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, tip 1, tip 1, prediabetes mellitus, açlık kan şekeri, rastgele kan şekeri, hemoglobin A1c, oral glukoz tolerans testi

DIABETES MELLİTUSUN BELİRTİLERİ VE BULGULARI

Diabetes mellitus hiperglisemi ile karakterize karbohidrat metabolizma bozukluğudur. Diabetes mellitus hastalığında görülen semptomlar esas olarak hiperglisemiye, glukozüriye ve sebep olduğu ozmotik diürece bağlıdır (Tablo 1) (1-3).

Tablo 1. Diabetes mellitus hastalarında görülebilen semptomlar

• Poliüri	• Akut komplikasyonlara bağlı semptomlar
• Polidipsi	Diyabetik ketoasidoz semptomları
• Polifaji	Hiperosmolar non-ketotik durum
• Kilo kaybı	• Kronik komplikasyonlara bağlı semptomlar
• Halsizlik	Nefropati
• Sık mantar enfeksiyonları	Retinopati
• El ve ayaklarda karıncalanma	Nöropati
• Görmede bulanıklaşma	Makrovasküler Komplikasyonlar

Kan şekeri yükselince idrar ile glukoz atılmaya başlar. İdrarla atılan glukoz beraberinde sıvı atılımına dolayısı ile poliüriye sebep olur. Kişi gün içerisinde poliürisini farketmese bile gece idrar için kalkmaya başladığını farkeder. Bu nedenle noktüri daha sık bildirilen yakınmadır. Sıvı kaybına bağlı olarak polidipsi gelişir. Hastalar sürekli susadıklarından, gece susama ile uyandıklarından yakınır. Yoğun glukozürisi olanlarda belirgin enerji kaybına bağlı olarak kilo kaybı görülür. Hastalar diyet yapmamalarına rağmen veya diyet ile beklediklerinden daha fazla kilo kaybı elde ettiklerinden bahsederler. Hiperglisemiye ve ozmotik diürece bağlı olarak genel olarak halsizlikten yakınır. Kas krampları, kas güçsüzlüğü sık karşılaşılan semptomlardır. Hiperglisemi ve glukozüri özellikle idrar yolu olmak üzere çeşitli bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının daha sık görülmesine yol açar. Kan şekeri yüksekliği lenste yoğunluk artışına sebep olur. Uzun süreli belirgin hiperglisemisi olan hastalarda bulanık görme olur. Glisemi kontrolü sağlanan hastalarda bu semptomlar düzelir. Tedavi edilmeyen aşırı yüksek glisemi durumlarında diyabetik ketoasidoz veya hiperosmolar non-ketotik durum gözlenebilir. Tanısı geç konulan hastalarda diyabetin kronik komplikasyonlarına bağlı semptomlar hastayı hekime getiren ilk belirtiler olabilir (1-3).

Hiperglisemi seviyesi çok yüksek olan hastalarda semptomlar çok belirgin iken özellikle serum glukoz düzeyi çok yüksek olmayan tip 2 diyabetik hastalarda ise semptomlar hafiftir, hatta hiçbir semptom gözlenmeyebilir. Bunun sebebi semptomların genellikle glisemi düzeyinin renal eşiği aştıktan sonra görülmeye başlamasıdır. Normalde plazmadaki glukozun tamamı böbrekte ultrafiltrata geçer ve tamamı reabsorbe edilir. Diyabetiklerde ise ultrafiltrata geçen glukoz miktarı çok arttığından hepsi reabsorbe olamaz. İdrarla glukoz atılmaya başlar. Glukozüri beraberinde sıvı atılmasına yani ozmotik diürece yol açar. Semptomlar bu aşamadan sonra ortaya çıkar. Yapılan araştırmalar ortalama olarak açlık plazma glukoz seviyesinin 180 mg/dL üzerine çıkmasından sonra renal eşiğin aşıldığını göstermiştir. Yani açlık plazma glukoz ölçümü 180 mg/dL altında olan bir kişide diyabetik olmasına karşın genellikle hiçbir semptom gözlenmez. Bu kişilerin hiçbir rahatsızlık hissetmemelerine rağmen hiperglisemiye bağlı kronik komplikasyon gelişme riski vardır. Bu nedenle diabetes mellitus sadece semptomları olan kişilerde değil hiçbir semptomu olmasa bile diyabet riski olan kişilerde taranmalı ve mümkün olduğunca erken tanı konularak komplikasyon gelişme olasılığı en aza indirilmelidir. Günümüzde glukoz ölçümlerinin yaygınlaşmasına ve toplumda diyabet tarama programlarının yaygın uygulanmasına bağlı olarak tip 2 diyabetik hastalara tanı çok sıklıkla asemptomatik iken konulmaktadır. Yine de toplum taraması yapılan çalışmalarda yüksek oranda tanı almamış diyabet hastası saptanmaktadır (1-3).

DIABETES MELLİTUS ARAŞTIRILMASI GEREKEN KİŞİLER

Semptomu olan tüm hastalarda diabetes mellitusun mutlaka araştırılması gerekir (Tablo 1). Poliüri, polidipsi, noktüri, istemsiz kilo kaybı gibi hiperglisemi semptomları olan kişilerde çok sık karşılaşılan bir hastalık olarak diabetes mellitus öncelikle akla getirilmelidir. Tip 1 diyabetik hastalar genellikle çok belirgin hiperglisemik semptomlarla hatta diyabetik ketoasidoz klinik tablosu ile hekime başvurup tanı alırlar. Çok eski yıllarda diyabetik ketoasidoz ile tanı alan tip 1 diyabet hasta sayısı çok daha fazla iken günümüzde yaklaşık % 40 oranında hastanın diyabetik ketoasidoz ile tanı aldığı saptanmıştır. Buna karşın tip 2 diyabetik kişilerde başlangıçta genellikle semptomlar çok hafiftir veya hiçbir semptom bulunmaz (1,2,4).

Diabetes mellitus toplumda çok sık görülen ve yıllar içerisinde görülme sıklığı en fazla artan hastalıklardandır. Dünyadaki global sorun olan obezitenin artmasına paralel olarak toplumlarda tip 2 diabetes mellitus görülme oranı katlanarak artmaktadır. Mortaliteye sebep olduğu gibi

çeşitli morbiditelere yol açabilen bir hastalıktır. Böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diabetes mellitustur. Görme kaybının ve ayak ve bacak amputasyonun ciddi oranda sebebi diabetes mellitustur. Makrovasküler hastalıkların çok daha erken yaşta görülmesine yol açar. Global bir sorun olması, hastalarda asemptomatik uzun bir dönemin olması, tanı koydurucu tetkiklerin çok yaygın olması ve erken dönemde tanı konduğunda mortalite ve mortalite üzerine belirgin olumlu katkı yapacak şekilde tedavi edilebilir olması nedeni ile diabetes mellitus yaygın olarak tarama yapılması gereken hastalıkların başında gelmektedir (Tablo 2) (3-7).

Tablo 2. Diabetes mellitus taraması yapılması gereken kişiler

Yaş	<ul style="list-style-type: none"> • >45 y (35 y)
Beden kitle indeksi >25 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Birinci derece akrabada diabetes mellitus olanlar • Hipertansiyon • Dislipidemi • Polikistik over sendromu • Kardiyovasküler hastalık anamnezi • Akantozis nigrikans • Belirgin fiziksel inaktivite
Prediabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Bozulmuş glukoz toleransı • Bozulmuş açlık glukozu
Gebelik ilişkili	<ul style="list-style-type: none"> • Gestasyonel diabetes mellitus anamnezi

Her yaşta görülmekle birlikte 35-40 yaşından sonra görülme olasılığı belirgin artar. Hiçbir semptomu olmasa bile 45 yaşından sonra herkese en az 3 yıl ara ile açlık kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Son yıllarda obezitenin çok yaygınlaşması ve diyabet görülme yaşının çok daha genç yaşlara kayması nedeni ile diyabet tarama başlama yaşının 35 olması gerektiği düşünülmektedir (3,4,6-8).

Obezitenin global sorun olmasından sonra, genç yaşlarda da diabetes mellitus daha sık görülmeye başlamıştır. Beden kitle indeksi > 25 kg/m² olan kişilerde diyabet görülme olasılığı yüksektir. Bu kişilerde ek bir risk faktörü varsa kaç yaşında olduğundan bağımsız diyabet taraması yapılmalı ve en az 3 yılda bir testleri tekrarlanmalıdır. Ek risk faktörü olarak hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu, akantozis nigrikans varlığı sayılabilir. Kilolu kişilerin birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet varsa bu kişilerde de 3 yılda bir diyabet tarama testlerinin yapılması gerekir (3-8).

Yaş ve obezite dışında daha önce yapılan testler sonucunda diyabet gelişme olasılığı yüksek olarak değerlendirilen kişilere belli aralıklarla diyabet tarama testi yapılması gerekir. Gebeliğinde gestasyonel diabetes mellitus tanısı konulmuş kadınlara doğum yaptıktan 6-8 hafta sonra standart oral glukoz tolerans testi yapılmalı, diabetes mellitus olmadığı gösterilirse en az 3 yılda bir açlık kan şekeri ile diyabet taraması yapılmalıdır. Diyabet gelişme olasılığı en yüksek grup “prediabetes mellitus” olarak adlandırılan gruptur. Bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu tanıları konmuş kişilere yılda en az 1 kere diyabet tarama testi yaptırmaları önerilir (3-8).

Diabetes mellitus taraması için genel olarak açlık plazma glukoz seviyesi ölçümü kullanılır. Tarama olarak yapılmasına rağmen çok sayıda kişide tanı koydurucu sonuç elde edilir. Şüpheli durumlarda diğer testler ile tanı kesinleştirilmeye çalışılır. Açlık plazma glukoz ölçümüne göre

daha pahalı bir yöntem olmakla birlikte HbA1c ölçümü de diabetes mellitus taraması için kullanılabilir. HbA1c ölçümünün tanıda ve taramada kullanılması için standardizasyonunun düzenli yapılmış olması ve ölçüm güvenirliliğinin yeterli olması gerekir. Açlık gerektirmeden rastgele bir zamanda yapılabilmesi en önemli avantajıdır. Diabetes mellitus tanısında kullanılabilen diğer bir test olan rastgele glukoz ölçümü semptomatik hastalarda kullanılan bir test olduğu için tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Oral glukoz tolerans testi de sıklıkla diğer testler ile tanı konulmadığı durumlarda kullanılan bir testtir. Diabetes mellitus tarama testi olarak kullanılmaz. İdrarda glukoz ölçümü hata olasılığının yüksek olması nedeni ile tanı testi olarak kullanılmadığı gibi tarama testi olarak da kullanılmamalıdır (3-8).

DIABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Kan şekeri yüksekliğinin hangi seviyesinden sonra diyabet komplikasyonu görülmeye başlıyor ise bu seviye diabetes mellitus tanısı için sınır olarak kabul edilmektedir. Diyabete tanı sınırını belirlemek için çok sayıda kişide açlık plazma glukoz düzeyi, 75 gram glukoz yükleme sonrası ikinci saat plazma glukoz düzeyi ölçülmüş ve göz dibi incelenerek retinopati taraması yapılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda retinopati görülme oranı hangi glukoz düzeyinden sonra anlamlı olarak artıyorsa o değer diabetes mellitus tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalara bağlı olarak yıllar içerisinde diabetes mellitus tanı kriterlerinde bazı değişiklikler olmuştur. Günümüzde 1997 yılında kabul edilen kriterlere göre diabetes mellitus tanısı konulmaktadır. Diabetes mellitus tanısı için açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve 75 gram standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) ikinci saat plazma glukozu kullanılabilir. 2004 yılında hemoglobın A1c (HbA1c) düzeyi de diabetes mellitus tanısı için kullanılacak kriter olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak günümüzde diabetes mellitus tanısı için tüm rehberler tarafından kabul edilen 4 parametre mevcuttur (Tablo 3) (3-8).

Tablo 3. Diabetes mellitus tanı kriterleri

Parametre	Diabetes mellitus tanısı için kriterleri
Açlık plazma glukozu	≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)
Rastgele plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
OGTT (75 g) 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
Hemoglobın A1c	≥ 6.5 mg/dL (≥ 47 mmol/mol)

Diabetes mellitus tanısı için genellikle kriterlerden bir tanesinin pozitif saptanması yeterlidir. Diğer kriter ile doğrulanması gerekli değildir. Hangi kişide hangi kriter kullanılmasının daha uygun olduğu aşağıda ayrıntıları ile anlatılmıştır. Diabetes mellitus tanısı için plazma glukozu olarak venöz kan alınmalı, fazla vakit geçirmeden serumu ayrılmalıdır. Parmak ucu ölçüm yapan cihazların özellikle asemptomatik kişilerde ve sınırda sonuç alınan kişilerde diabetes mellitus tanısı için kullanılması önerilmemektedir (3-8).

Açlık Kan Şekeri

Diabetes mellitus tanısı için en sık kullanılan kriterdir. Tüm dünyada çok yaygın olarak güvenilir ölçüm yapılabilmesi en önemli avantajıdır. Sadece 8-10 saat açlık sonrası ölçüm yapılarak diabetes mellitus tanısı konulabilmektedir. Açlık kan şekeri ölçümü öncesi 8-10

saatlik açlık dışında bir hazırlık yapılması gerekmez. Öncesindeki günlerde hastanın nasıl bir diyet yaptığının önemi yoktur. Ancak test yapıldığı günlerde kişide belirgin bir enfeksiyon tablosu veya ciddi bir hastalık durumu olmaması gerekir (3-8).

Sağlıklı kişilerde açlık plazma glukoz düzeyinin <100 mg/dL (5.6 mmol/L) altında olması beklenir. Buna karşın açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) saptanan kişiler diyabetik olarak değerlendirilir. Açlık kan şekeri 100-126 mg/dL arasında bulunan kişilerde diyabet tam olarak ekarte edilmiş kabul edilmez. Bu durum “Bozulmuş Açlık Glisemisi” olarak adlandırılır ve prediyabet olarak adlandırılan gruba dahil edilmiş olur. İdeal olarak bu kişilerde 2 saatlik standart OGTT yaparak diyabetik olup olmadığı netleştirilmelidir (3-8).

Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL saptanan bir kişide kesin diyabet tanısı konulması için bazı özelliklerin de olması gerekir. Açlık plazma glukoz düzeyi çok yüksek ise ve kişide poliüri, polidipsi gibi diyabet semptomları var ise, tek ölçüm diabetes mellitus tanısı konulması için yeterlidir. Ancak hastada diyabet semptomları yok ise ve açlık plazma glukoz düzeyi 126 mg/dL’e yakın bir değer bulunmuş ise testin tekrarlanması gerekir. Bu aşamada açlık plazma glukoz ölçümünün tekrarlanması veya standardize edilmiş bir laboratuarda HbA1c ölçümü yapılması önerilir. Bu testler sonucunda tanı desteklenir ise diabetes mellitus tanısı konulmuş olur. Bu testler ile birbirleri ile çelişkili sonuçlar alındığında OGTT ile tanı kesinleştirilmelidir.

Rastgele Kan Şekeri

Rastgele kan şekeri ölçümü, kişinin aç tok olduğuna bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde yapılan plazma glukoz ölçümüdür. Öğün sonrasında yediklerimize bağlı olarak kan şekeri seviyesi yükselir. Ancak sağlıklı kişilerde plazma glukozunun hiçbir zaman 200 mg/dL (11.1 mmol/L) üzerinde olması beklenmez. Bu nedenle rastgele plazma glukozu ölçümünün ≥ 200 mg/dL saptanması diabetes mellitus tanısı için yeterlidir. Normal bir kişide rastgele kan şekeri sonucunun hangi değerlerin altında olması gerektiği belli değildir. Yenilen yiyeceğin cinsine, ölçüm yapılan saate ve çok farklı sebeplere bağlı olarak rastgele kan şekeri değeri değişebilir. Rastgele kan şekeri sonucuna bakarak kişinin diyabetik olduğu söylenebilir de diyabetik olmadığını söylemek kolay değildir. Bu nedenle rastgele kan şekeri ölçümü diabetes mellitus tanısı için spesifitesi (özgüllük) yüksek olmasına rağmen sensitivitesi (hassasiyet) düşük bir testtir. Hassasiyetinin düşük olması nedeni ile diyabet tanısında yaygın olarak kullanılması önerilmez. Sadece diabetes mellitus olma olasılığı yüksek kişilerde kullanılması önerilen bir testtir. Diyabet semptomları belirgin olan kişilerde aç veya tok olmasına bakılmaksızın kan şekeri ölçümü yapılabilir. Plazma glukoz değerinin 200 mg/dL üzerinde saptanması diabetes mellitus tanısı için yeterlidir. Başka bir test ile doğrulanması gerekmez. Rastgele plazma glukoz ölçümü 200 mg/dL altında saptanan kişilerde sadece <100 mg/dL olanların diyabetik olmadıkları söylenebilir. Ara değerler hakkında yorum yapmamak gerekir. Bu değerler prediyabetik olarak değerlendirilmemelidir. Kişi belirgin diyabet semptomları tanımlıyorsa, gecikmeden tanı koymak için hemen laboratuara gönderilmeli ve rastgele plazma glukozu ölçümü yaptırarak diyabet tanısı konmalıdır (3-8).

Hemoglobin A1c

Proteinler glukoz bulunan ortamda uzun süre kaldığında glukoz non-enzimatik olarak proteinlere bağlanabilir. Glikozillenme denilen bu olay geri dönüşümsüzdür ve proteinin yaşamı süresince glukoz proteinle bağlı kalır. Yapılan araştırmalar glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümünün eritrositin yaşamı süresince plazma glukoz seviyesi hakkında bilgi verdiğini göstermiştir. Geliştirilen hassas yöntemler sayesinde HbA1c diyabetik hastaların

glisemi düzeylerine karar verildiği en önemli izlem parametresi olmuştur. Diyabetik hastaların glisemi düzeylerinin izleminde altın standart bir tetkiktir. Son yıllarda ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler ve HbA1c ölçüm yöntemlerininin standardizasyonu ile diabetes mellitus tanısında da kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde HbA1c düzeyi <5.7 bulunur. HbA1c düzeyinin ≥ 6.5 saptanması diabetes mellitus tanısı koydurmaktadır. Bu iki değer arasında saptanması prediyabet olarak tanımlanmaktadır (3-9).

Ölçümün aç veya tok olmasına bakılmadan herhangi bir zamanda yapılması, öncesinde herhangi bir hazırlık gerektirmemesi en büyük avantajıdır. Tek ölçüm tanı için yeterlidir. Ancak ölçümün standardizasyonu yapılmış güvenilir laboratuvarlarda yapılmış olması gerekir. Anemi, hemoglobinopati, kronik renal yetmezlik ve gebelik durumlarında HbA1c düzeyi etkilenmektedir. Diabetes mellitus tanısı için HbA1c kullanılmasının diğer dezavantajlı yönü tanı için spesifitesinin yüksek olmasına karşın normal değer ile tanı koydurucu değer arasında geniş bir aralığın olmasıdır. HbA1c düzeyi 5.7-6.5 arasında olan kişiler prediyabet olarak tanımlanmaktadır. Diyabet tanısı olmayan kişilerde yapılan bir araştırmada açlık plazma glukozu ile diyabet tanısı konulan kişilerin %30 kadarında HbA1c ile diyabet tespit edilememiştir. Bu nedenle sensitivitesinin düşük olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca HbA1c ölçümü diğer tanı yöntemlerine göre oldukça pahalı bir yöntemdir (3-9).

Oral glukoz tolerans testi

Oral glukoz tolerans testi diyabet tanısı için en güvenilir yöntem olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yıllar içerisinde bazı değişiklikler yapılmış ve günümüzdeki standartlar tüm ülkeler tarafından kabul edilmiştir. Standart OGTT 75 g glukoz yüklemesi sonrasında sadece 120. dakikada alınan kan örneği ile yapılmaktadır. Bir kişide OGTT 120. dakikada ölçülen kan şekerinin <140 mg/dL altında olması durumunda hastanın diabetes mellitus olmadığına karar verilir. İkinci saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dL saptanması durumunda ise diabetes mellitus tanısı konur. 100-199 mg/dL arasındaki değerlerde tanı prediyabet olarak adlandırılan durumlardan birisi olan “bozulmuş glukoz toleransı” olarak adlandırılır (3-8).

Oral glukoz tolerans testi ile diabetes mellitus tanısı en güvenilir şekilde konulan bir durum olmakla birlikte bazı zorlukları olan bir testtir. Hastanın test öncesindeki 3 gün karbohidrat kısıtlaması yapmaması, hergün en az 150 g karbohidrata eşdeğer karbohidrat tüketmesi gerekir. Laboratuara aç gelmesi öncesinde kan örneği alınması ve 75 g glukoz içeren suyu kısa sürede içtikten sonra 2 saat sonra tekrar kan alınması gerekmektedir. Bu nedenle diyabet tanısı araştırılan tüm kişilerde değil sadece diğer yöntemlerle kesin karar verilememiş kişilerde yapılır. Genellikle bozulmuş açlık glisemisi tanısı almış kişilere ve diğer testler ile diyabet olduğu gösterilememiş ancak çok kuvvetle diyabet şüphesi olan kişilerde oral glukoz tolerans testi yapılması önerilmektedir (3-8).

PREDİABETES MELLİTUS

Prediabetes mellitus biyokimyasal tetkikler sonucunda tanımlanan bir klinik antitedir. Plazma glukoz seviyeleri diabetes mellitus tanısı koydurmeyen ancak normal kabul edilebilir düzeyin üzerindeki kişiler için “Prediabetes mellitus” tanımı kullanılmaktadır. Açlık plazma glukozu, OGTT ikinci saat plazma glukozu veya HbA1c tetkiki sonucunda bir kişiye prediyabet tanımı yapılabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Prediabetes mellitus tanı kriterleri

Parametre	PreDM tanısı için kriterleri
Açlık plazma glukozu	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
OGTT (75 g) 2. saat plazma glukozu	140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
Hemogloblin A1c	% 5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

Prediabet bir klinik durum olarak değil bir risk faktörü olarak ele alınmalıdır. Bu kişilerde tip 2 diyabet gelişme olasılığı yüksektir. Prediyabet tipine göre diabetes melitus gelişme olasılığı farklı çalışmalarda farklı oranlar olarak bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar prediyabetik kişilerin diabetes mellitus gelişme riski dışında aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar yönünden de risk altında olduklarını göstermiştir (3-8).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)

Oral glukoz tolerans testinde ikinci saat plazma glukoz değerinin 140-199 mg/dL arasında saptanması durumu “Bozulmuş Glukoz Toleransı” olarak adlandırılmaktadır. Yapılan araştırmalarda bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda 1.000 hasta yılında diyabet gelişme olasılığı 35.8-87.3 arasında bulunmuştur. OGTT ikinci saat plazma glukoz değeri 140 mg/dL’e yakın olanlarda bu olasılık düşük iken, 200 mg/dL’ye yakın değerlerde olasılık daha yüksektir. Bu sonuçlarla BGT olan bir hastada yıllık diyabet gelişme olasılığı %5-10 arasında sayılabilir. Yapılan bir araştırmada 5 yıl içerisinde BGT olan hastalarda %24 oranında, BGT olmayan kişilerde ise %4 oranında diyabet gelişmiştir (3-8).

BGT olan hastalarda fatal veya fatal olmayan kardiyovasküler olay olasılığının da daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu konuda kesin bir kesme noktası belirlenmiş olmasa da BGT olan kişilerin kardiyovasküler riski artmış olarak kabul edilmelidir. Yapılan araştırmalar düşük kan şekeri ile kardiyovasküler olay olasılığı arasında lineer bir ilişki olduğunu ancak çok düşük değerlerde riskin tekrar arttığını, yanı J eğrisi oluştuğunu göstermiştir (3-8).

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)

1997 yılından itibaren açlık plazma glukoz ölçümünün normal olmadığı ancak diyabetik olarak da bulunmadığı ara değer “Bozulmuş Açlık Glukozu” olarak adlandırılmaktadır. Bu tanımlama da bir klinik durumu değil bir risk durumunu belirlemektedir. Bu gruptaki kişiler de daha sonra diyabet gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Bozulmuş açlık glukozu seviyesi önceleri açlık plazma glukoz değeri 110-125 mg/dL arasındakiler olarak kabul edilmiş iken günümüzde 100 mg/dL altındaki değerler normoglisemi, 100-125 mg/dL arasındaki değerler ise bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılma eğilimi vardır. Sınır değer olarak 100 mg/dL alındığında BAG görülme olasılığı 3 kattan fazla artmaktadır. Uluslararası tıp derneklerinin büyük çoğunluğu 100-125 mg/dL arasını kabul ederken Dünya Sağlık Örgütü ve bazı dernekler yeterli kanıt olmadığı için ve ciddi anlamda iş yükü ve gereksiz hasta stresi yaratacağı için 110-125 mg/dL arasını BAG olarak kabul etmektedir (3-8).

Yapılan araştırmalarda BAG’li kişilere OGTT yapıldığında %64.8 inde izole BAG olduğu yani ikinci saat kan şekerini 140 mg/dL altında olduğu, %28.6’sının BGT olduğu, %6.6’sında diyabet olduğu saptanmıştır. Birkaç hafta sonra tekrar test yapılan çalışmalarda izole BAG olanların yaklaşık yarısının daha sonra normal olarak değerlendirildiği görülmüştür. Genel popülasyonda izole BAG oranı %5 civarında olduğu, 50 yaşlarında %10’lara çıktığı daha

sonraki dönemde izole BAG oranının azaldığı gösterilmiştir. İzole BAG'lu hastaların uzun süreli izlemlerinde diyabet gelişme riski ve kardiyovasküler hastalık riski daha fazla bulunmuştur (3-8).

Hemoglobin A1c

Son yıllarda yapılan araştırmalar diyabetik olmayanlarda saptanan HbA1c seviyelerinin daha sonra diyabet gelişme olasılığı ile devamlılık gösterdiğini, HbA1c seviyesi normal olarak kabul edilen %5.7'nin ne kadar üzerinde ise diyabet gelişme riskinin de o kadar yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer çalışmaların gösterilmesi ile 2004 yılından sonra HbA1c seviyesi %5.7-6.4 arasında olanları prediyabet grubuna dahil edilmiştir (3-9).

DIABETES MELLİTUS TIPLERİ

Diabetes mellitus tek tip bir hastalık değildir. Farklı fizyopatolojik mekanizmalar ile oluşan hiperglisemi ile seyreden bir metabolik hastalıklar topluluğudur. Günümüzde halen farklı tipleri bulunmaya devam etmektedir. Yıllar içerisinde çok farklı adlar ile tanımlanmış olsa da Dünya Sağlık Örgütü'nün de tanımladığı şekli ile diabetes mellitus tipleri 4 ana başlıkta gruplandırılmaktadır (Tablo 5). Her grubun hakkında ayrıntılı bilgiler kitabın ilgili bölümlerinde anlatılmıştır. Bu bölümde diabetes mellitus tiplerinden sadece başlıklar halinde bahsedilmiştir (2-5,7).

1. Tip 1 diabetes mellitus
2. Tip 2 diabetes mellitus
3. Diğer spesifik tip diabetes mellituslar
4. Gestasyonel diabetes mellitus

Tip 1 Diabetes mellitus

Pankreasta beta hücre harabiyeti ile oluşan diabetes mellitustur. Beta hücre harabiyeti çok sıklıkla otoimmün mekanizmalar sonucunda gelişir. Hastalığı tetikleyen faktör bilinmemektedir. Ailesinde olanlarda daha sık görülmesi nedeni ile genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerle karşılaşılması ile gelişir. Çok sıklıkla çocukluk ve genç yaşta görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Tip 1 diabetes mellitusta beta hücre harabiyeti ve insülin eksikliği söz konusu olduğu için mutlaka insülin ile tedavi edilmeleri gerekir. Başlangıçtaki klinik bulgular beta hücresi harabiyetinin hızına bağlı olarak değişir. Beta hücre harabiyeti sıklıkla hızlı geliştiği için tanı öncesi ilk başvurularında genellikle belirgin hiperglisemi semptomları veya diyabetik ketoasidoz tablosu vardır. Buna karşın beta hücre harabiyeti çok yavaş olan tip 1 diabetes mellitus hastaları olabilir. Bu kişilerde insülin ihtiyacı uzun süre çok az olabilir (2-5,7).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliği birlikteliğinde oluşan klinik tablodur. Uzun yıllar süren insülin direncine pankreas beta hücresinin yeterince yanıt verememesi sonrasında gelişen hiperglisemi durumudur. Poligenik bir hastalıktır. Aile anamnezi olanlarda çok sık karşılaşılır. Sedaranter yaşam ve obezite çok daha erken yaşlarda tip 2 diyabet gelişmesine yol açar. Önceleri hiperglisemi mutedil olduğu için asemptomatiklerdir. Çok uzun yıllar asemptomatik kalabilirler. Asemptomatik dönemde de kronik komplikasyon gelişme olasılığı vardır. Bu nedenle diabetes mellitus riski olan kişilerin periyodik olarak taranması gerekir. Araya giren enfeksiyon gibi stres faktörlerine bağlı olarak hızla gelişen belirgin hiperglisemi

klirik bulguları ile hatta diyabetik ketoasidoz ile karşımıza gelebilirler. Tip 2 diyabetik hastalarda insülin rezervi büyük oranda korunmuş olduğundan diyet ve oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Ancak kronik bir hastalık olduğu için pankreasta beta hücre harabiyeti devam eder ve aylar yıllar sonra insülin tedavisi mutlak gerekli hale gelebilir. Bu süreç hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterebilir (2-5,7,10).

Diğer Spesifik Tip Diabetes Mellituslar

Çeşitli hastalıklara sekonder veya genetik durumlara eşlik eden diabetes mellitus lar bu grupta sınıflandırılır. Çok sayıda faktöre bağlı olarak diabetes mellitus görülebilir (Tablo 5). Örneğin pankreas hastalıklarında insülin sekresyonu etkilenebilir ve hastada diabetes mellitus görülebilir. Akut veya kronik pankreatitlere bağlı diabetes mellitus görülebileceği gibi, pankreatektomiler, pankreas kanserleri, kistik fibrozis gibi pankreası ilgilendiren durumlarda diabetes mellitus görülebilir. Bu tip diabetes mellitus ların bir kısmı hastalıklara bağlıdır ve sekonder olarak adlandırılabilirse de genetik faktörlere bağlı da diabetes mellitus lar görülebilmektedir. Bu nedenle sekonder diabetes mellitus lar değil, diğer spesifik tipler olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalıklar hakkında ayrıntılı bilgiler kitabın ilgili bölümlerinde anlatılmıştır (2-5,7,10).

Tablo 5. Diğer spesifik tip diabetes mellituslar

- | |
|--|
| <p>I. Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler: Monojenik DM (MODY), neonatal DM, mitokondrial DNA</p> <p>II. İnsülin etkisindeki genetik defektler: Tip A insülin direnci, Leprechuanizm, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik DM</p> <p>III. Egzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatit, pankreatektomi, neoplaziler, kistik fibrozis, hemakromatozis, fibrokalkülöz pankreatektomi</p> <p>IV. Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, feokromasitoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, glukagonoma, aldosteronoma</p> <p>V. İlaçlara/kimyasallara bağlı diyabet: Vacor, pentamidine, nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazokside, beta-adrenerjik agonistleri, tiyazitler, dilantin, gama-interferon</p> <p>VI. Enfeksiyonlara bağlı diyabet: Konjenital rubella, sitomegalovirus</p> <p>VII. Nadir immün ilişkili diyabet: Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları</p> <p>VIII. Diabetes mellitus görülebilen diğer genetik sendromlar: Down S, Klinefelter S, Turner S, Wolfram S, Huntington's Chorea, Prader-Willi S vb.</p> |
|--|

Gestasyonel diabetes mellitus

Genel olarak daha önce diabetes mellitus tanısı olmayan bir kadının gebelik döneminde diabetes mellitus tanısı almış olması durumu olarak kabul edilir. Son yıllarda bu tanımlamada bazı değişiklikler yapılmıştır. Gebelik dönemindeki hormonal değişikliklerin insülin direncini artırdığı ve kan şekerini yükseltmeye sebep olduğu bilinmektedir. Ancak bu değişiklikler genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Yani gebeliğin ilk trimesterinde görülen kan şekeri yüksekliğinin gestasyonel şartlara bağlı olmadığı ve gebelik öncesi dönemde kişinin diyabetik olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle birinci trimesterde diyabet tanısı alan gebeler gestasyonel diabetes mellitus değil pregestasyonel diabetes mellitus olarak tanı alırlar (2-5,7).

DİABETES MELLİTUS TANISI SONRASI DİYABET TİPİNİN BELİRLENMESİ

Diabetes mellitus tanısı konulan hastada tanı sonrasında hangi tip diabetes mellitus olduğuna karar verilmelidir. Çok sıklıkla tanı anında konulan diyabet tipi sürekli geçerliliğini korur. Ancak bazı nadir durumlarda diyabet tipi zaman içinde değişebilir. Örneğin gebelik sırasında gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış bir kadın doğum yaptıktan sonraki dönemde tip 2 diyabet tanısı alabilir. Cushing tanısı ile diğer spesifik tip grubunda diyabet olarak sınıflanan bir hasta küratif tedavi ile diyabeti tamamen düzelebilir. Daha sonraki yıllarda tip 2 diyabet ile karşımıza gelebilir. Diabetes mellitus tanısı anında konulan diyabet tipi zaman içerisinde değişebileceği gibi tanı anında tam bir sınıflama yapılamayan, daha sonra tipi net olarak anlaşılır hale gelen hastalar olabilir (2-5,7,10).

Diyabetik hastaların %90'ından fazlasını tip 2 diabetes mellitus %5-10 kadarını da tip 1 diabetes mellitus oluşturur. Çok sıklıkla tip 2 veya tip 1 diabetes mellitus görülmekle birlikte diğer nadir diabetes mellitus tipleri göz ardı edilmemelidir. Diabetes mellitus tanısı konulan bir hastada öncelikle tip 1, tip 2 veya diğer tip diabetes mellitus ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Çok sıklıkla sadece klinik bulgularına göre diyabet tipine karar verilir. Herhangi ek bir tetkik yapılmasına gerek olmaz. Hasta çocuk veya genç ise, kısa süreli belirgin hiperglisemi semptomları sonrasında diyabetik ketoasidoz ile tanı almışsa tanı tip 1 diabetes mellitustur. Buna karşın ailesinde yoğun tip 2 diyabet anamnezi olan, bir süredir bozulmuş glukoz toleransı olan orta-ileri yaş bir hastada diabetes mellitus tanısı koyuluyorsa bu hastanın tip 2 diabetes mellitus olduğu kabul edilebilir. Diabetes mellitus tipi çok belirgin olan hastalarda ayırıcı tanı için ayrıca bir test yapmaya gerek yoktur. Buna karşın klinik olarak tipi hakkında şüphe duyulan hastalarda ayırıcı tanı için testler yapılmalıdır. Bu nedenle bir hastaya diabetes mellitus tanısı konulduğunda önce klinik olarak iyi değerlendirilmeli, ayrıntılı sorgulama ve muayene sonrasında tipine karar verilmeli, karar verilemiyorsa gerekli tetkikler yapılmalıdır (2-5,7,10). Çok sıklıkla tip 2 diabetes mellitus görülmekle birlikte tip 1 diabetes mellitus veya diğer spesifik tip diabetes mellitus da erişkin yaşta görülebilir. Buna karşın tip 1 diabetes mellitus çok sıklıkla çocuk veya genç yaşta görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Diğer spesifik tip diabetes mellituslar sıklıkla erişkin yaşta görülürler. Bu nedenle diabetes mellitus tanısı konulan erişkin bir hastaya tip 2 diabetes mellitus demeden önce diğer olasılıklar yönünden değerlendirmek gerekir. Klinik şüphe durumlarında ileri tetkikler yapılmalı ve diabetes mellitusun tipi netleştirilmelidir. Çağımızda özellikle artan genç yaş obezitesine bağlı olarak tip 2 diabetes mellitus genç yaşlarda da görülme olasılığı çok artmıştır. Genç yaşta diyabet tanısı konulan hastalarda tip 2 olasılığı gözardı edilmemelidir.

Tip 1 ile tip 2 diabetes mellitus ayırıcı tanısı

Sorgulama veya fizik muayene ile tip 1 ile tip 2 ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda bazı tetkikler yapılmalıdır (Tablo 6) (2-5,7). Tip 1 ile tip 2 diyabeti ayırtmada en spesifik laboratuvar bulgusu antikör tespitidir. Tip 1 diyabetik hastalarda glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD65), antiinsülin antikoru (IAA), adacık hücre antikoru (ICA) ve protein tirozin fosfataz (IA2) antikoru saptanabilmektedir. Bu antikörler kişide diyabet gelişmeden yıllar önce bulunabilmektedir. Kuvvetli pozitiflik ve çok sayıda antikör pozitifliği tip 1 diyabet göstergesi olabilmektedir. En spesifik olarak GAD65 antikoru tespit edilmekle birlikte insülin antikoru, adacık hücre antikoru, insülin antikoru bakılabilir. Antikör pozitifliği saptanması tip 1 diabetes mellitus tanısı koydurur.

Tablo 6. Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus farklılıkları

Özellik	Tip 1	Tip 2
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30	Genellikle ≥ 30
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez
İnsülin direnci	Yok/hafif	Var/belirgin
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-peptid	Düşük	Normal/yüksek/düşük
Otoantikör (ICA, anti-GAD)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

Tip 1 ile tip 2 diabetes mellitus ayırıcı tanısında kullanılan diğer bir parametre insülin rezervinin olup olmamasıdır. C-peptid seviyesi insülin rezervini göstermek bakımından çok hassas bir yöntem değildir. Tip 2 diyabetik hastalarda da çok düşük olabilir. Tip 1 diyabetik hastaların bazılarında beta hücre harabiyeti çok yavaş olabilmektedir. Bu nedenle uzun süre C-peptid seviyesi çok düşük seviyelere inmeyebilir. Tetkiklere rağmen tip 1 ile tip 2 ayırıcı tanısı kesin yapılamayan hastalar olabilmektedir. Bu iki tipi ayırt ettirici kesin bir tanı yöntemi yoktur (2-5,7).

Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Ayırıcı Tanısı

Diabetes mellitus tanısı konulan bir hastada nadir olsa da diğer spesifik diabetes mellitus olabileceği unutulmamalıdır. Diabetes mellitus tanısı konulan her hasta diğer diyabet tipleri yönünden tetkiklerinin ayrıntılı yapılmasına gerek yoktur. Cushing yönünden, pankreatit yönünden, akromegali yönünden araştırma hastaların çoğunda gerekli değildir. Ancak ayrıntılı anamnez alarak ve fizik muayenesi yapılarak bu tanı olasılığı olanlarda ileri tetkiklerin yapılması gereklidir. Diyabete yol açabilecek Cushing sendromu, akromegali, tirotoksikoz, feokromasitoma gibi endokrin hastalıklar veya pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri, hemakromatozis gibi pankreas hastalıkları düşünülen hastalarda gerekli olan ileri tetkikler yapılmalıdır (2-5,7).

Diyabetik hastalarda Cushing sendromu tanısı kolay atlanabilecek hastalıklardandır. Yine de çok nadir karşılaşılan bir hastalık olduğu ve tanısı çok kolay konulamadığı için diyabet tanısı konulan her hastada Cushing sendromuna yönelik testlerin yapılmasına gerek yoktur. Buna karşın hasta Cushing'e sekonder diabetes mellitus ise spesifik tedavisi yapılmadığı takdirde mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle diabetes mellitus tanısı konulan her hasta Cushing sendromu olasılığı yönünden değerlendirilmelidir. Glisemi kontrolünün kolay sağlanamadığı, hipertansiyonun eşlik ettiği obez hastalarda Cushing yönünden ayrıntılı muayene yapılmalıdır. Diyabetik hastaların çok büyük bölümü obezdir. Cushing sendromunda ise sentripetal obezite vardır. Hastanın gövde kısmında kilo artışı olmasına karşın ekstremitelerinin daha ince olması Cushing sendromunu akla getirir. Ayrıca Cushing sendromu olasılığını artıran pembe/mor stria varlığı, kolay morarma, sonradan ortaya çıkan hirsutizm gibi

fizik muayene bulguları Cushing olasılığı düşündürür. Cushing olasılığı düşünülen hastalarda bu yönde ileri tetkik yapmak gerekir (2-5,7).

Monojenik Diabetes Mellitus Ayırıcı Tanısı

Diabetes mellitus tanısı konulan hastaların çok küçük bir grubunu eski adı ile genç yaşta görülen erişkin tip diyabet (Maturity Onset Diabetes of Young-MODY) olarak adlandırılan monojenik diabetes mellitus hastaları oluşturur. Nadir görülen bu hastalarda tek bir gen defektine bağlı olarak gelişen diabetes mellitus söz konusudur. Bugün için tanımlanmış 14 farklı gen defektine bağlı monojenik diabetes mellitus vardır. En sık MODY tip 3 ve MODY tip 2 görülmektedir. Yapılan araştırmalarda farklı oranlar bulunmakla birlikte MODY2 ve MODY3 %30-50 arasında bildirilmektedir. MODY1 sıklığı %5-10 arasında bildirilmektedir. Monojenik diabetes mellitus sıklıkla genç yaşlarda tanı almaktadır. Obezite insidansının artması nedeni ile gençlerde çok daha sık oranda gördüğümüz tip 2 diabetes mellituslu hastalar arasında monojenik diabetes mellituslu olanları ayırtmak her zaman çok kolay olmamaktadır. Diğer tip monojenik diabetes mellituslar nadirdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda monojenik diyabet tipinin aslında çok nadir olmadığını göstermiştir. Klinik şüphe durumlarında genetik analiz yapılarak monojenik diyabet tanısı araştırılmalıdır (2-5,7,11).

Tip 3 MODY hastalığı hepatik nükleer faktör (HNF)1-alfa geninde mutasyona bağlı oluşmaktadır. İnsülin salgılanmasında defekt söz konusudur. Genellikle çocukluk döneminde glukoz toleransı normaldir. Sıklıkla genç erişkin dönemde hiperglisemi saptanır. Kan şekeri seviyeleri mutedil yüksektir. Postprandiyal dönemde veya glukoz yüklemesi sonucunda hipergliseminin çok belirgin olduğu görülebilir. Hastalarda belirgin hiperglisemi olmamasına karşın glukozüri saptanır. İnsülin duyarlılığı belirgindir. Çok düşük doz insülin hipoglisemiye yol açabilir. Beta hücre disfonksiyonu ilerleyici olduğundan aylar yıllar içerisinde glisemi seviyesinde artma görülür. Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları görülebilir. Diyabet komplikasyonlarına yol açabildiğinden uygun şekilde tedavisi yapılmalıdır. Sülfonilüre veya meglitinid analoglarının tedavisi ile çok etkin biçimde glisemi kontrolü sağlanabilir. Sülfonilürelerin yeterli gelmediği durumlarda diğer ajanlar tedaviye eklenir. Beta hücre disfonksiyonu ilerlediğinde insülin tedavisi gerekli olur (2-5,7,11).

Tip 2 MODY hastalığında glukokinaz (GCK) gen defektini söz konusudur. Glukokinaz enziminin etkin olmaması nedeni ile pankreas beta hücresinden insülin salgılanması için gerekli olan glisemi eşiği yükselmiştir. Daha yüksek glisemi düzeyinde insülin salınımı olur. Stabil, hafif düzeyde bir hiperglisemi vardır. Çoğunlukla klinik belirti oluşturmayan tesadüfi bir hiperglisemi saptanır. Doğumdan itibaren her yaşta saptanabilir. Açlık serum glukoz değerleri 100-150 mg/dL arasında, HbA1c seviyesi %5.6-7.3 arasındadır. Kan şekeri yüksek olmasına karşın ilerleyici bir durum görülmez. Diyabetin kronik komplikasyonlarına yol açmaz. Bu hastalara herhangi bir ilaç tedavisi verilmesine gerek yoktur. Nadiren gebelik döneminde tedavi gerekli olabilir (2-5,7,11).

Genç bir kişide diabetes mellitus tanısı konulduğunda MODY olasılığı gözardı edilmemelidir. MODY tipi diyabet genellikle 35 yaşından genç kişilerde görülür. Özellikle tip 1 veya tip 2 diyabete özgü tipik semptomlar bulunmuyorsa MODY araştırılması gerekir (Tablo 7) (2-5,7,11).

Tablo 7. Genç bir diyabetik hastada monojenik diabetes mellitus olasılığı olan durumlar

- Genç yaş
- Kuvvetli aile anamnezi
- Hafif, stabil, ilerlemeyen ve tedaviye yanıtı değişmeyen açlık hiperglisemisi
- Sülfonilüreeye belirgin yanıt
- Tip 1 veya tip 2 diyabete uymayan diabetes mellitus aile öyküsü
- Balayı dönemi sonrasında halen endojen insülin sekresyon bulgularının olması
- Ölçülebilir serum C-peptid düzeyi (>0.6 ng/mL)
- Tedavi için düşük doz insülinin yeterli olması
- İnsülin tedavisi uygulanmadığında ketoasidoz görülmemesi
- Tip 1 diyabete özgü otoantikör saptanmaması
- Tip 2 diyabet düşündürecek özellik olmaması
- Diyabet başlama yaşı <45 olması
- Obez olmaması
- Akantozis nigrikans olmaması
- Trigliserid seviyesinin normal olması

Otoantikörlerin olmaması, stabil hafif bir hiperglisminin (100-150 mg/dL) olması, hastanın obez olmaması, glukozüri tespit edilmesi ve özellikle kuvvetli bir aile anamnezi olması MODY olma olasılığını artırır. Bu kişilerde genetik analiz ile tanı doğrulanmalıdır. Klinik şüphe MODY tipi belirgin ise tek gen testi yapılmalı, gereğinde çoklu gen analizi ile MODY tanısı konulmalıdır (2-5,7,11).

KAYNAKLAR

1. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İç: Yılmaz T, Kaya A, Balcı MK, Bayraktar F, Dağdelen S, Şahin İ, Sargın M, eds. 7. Baskı. İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş., 2017: 14-9.
2. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu- 2020, 14. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2020: 15-33.
3. World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, 2006; 5- 45, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
5. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S10-S15.
6. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. Am Fam Physician. 2016;93(2):103-9.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
8. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(S 01):S1-S7.

9. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation World Health Organization, 2011; 4-25, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf.
10. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1107-12.
11. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):237-50.

TIP 1 DIABETES MELLITUS

5. BÖLÜM

Tip 1 Diabetes Mellitus

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

ÖZET

Tip 1 diyabet sıklığı dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Tip 1 diyabetin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Her yaşta görülebilmekle beraber genellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde daha sık tanı konmaktadır. Tip 1 diyabet, farklı genetik yatkınlıkların farklı çevresel faktörlerle etkileşimiyle pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabette beta hücreleri yıkıldığı için insülin tedavisi kesinlikle gereklidir. İnsülin tedavisi hasta özelliklerine uygun, endojen pankreas salınımını taklit edecek şekilde düzenlenmeli, takip sırasında hastanın hedef glisemik ve metabolik değerlere ulaşması sağlanmalıdır. İnsülin tedavisinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve egzersiz programları ve diyabet eğitimi de bireyselleştirilmiş hedeflere ulaşılması konusunda çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, otoimmünite, tanı, ayırıcı tanı, tedavi

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya etkisi yetersiz olduğunda ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Daha önce “insüline bağımlı diyabet” veya “juvenil başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan tip 1 diabetes mellitus, diyabetin %5-10'unu oluşturur (1). Uluslararası diyabet federasyonu (IDF)'nin 2021 verilerine göre dünyada 20 ila 79 yaş arasında yaklaşık 537 milyon yetişkin diyabet hastası olup, bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Dünyada 19 yaş ve altı 1.2 milyondan fazla çocuk ve adolesan tip 1 diyabet hastasıdır (2). Yapılan çalışmalar, çocukluk çağı tip 1 diabetes mellitus insidansının dünya çapında arttığını göstermektedir. Bu artış Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da yılda %2 ila 5 gibi yüksek oranlardadır (3,4).

EPİDEMİYOLOJİ

Tip 1 diyabetin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Her yaşta görülebilmekle beraber genellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde daha sık tanı konmaktadır. İmmün aracılı diyabet yaşamın 8. ve 9. dekatlarında bile ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabetlilerin dörtte biri erişkin yaşta tanı almaktadır (1,5).

Çocukluk çağındaki tip 1 diyabet iki farklı yaş grubunda pik yapmaktadır. Birinci pik 4-6 yaşlarında görülürken, ikinci pik 10-14 yaşlarında olmaktadır. Çocukluk çağında her iki cinsiyette eşit oranda görülse de genç yetişkin yaşlarda erkeklerde biraz daha yüksek oranda (1.5:1) rastlanır. Tip 1 diyabette aile öyküsü önemlidir. Annesi tip 1 diyabet tanısı almış olanlarda görülme sıklığı %3 iken, babası tip 1 diyabetli olanlarda bu sıklık %6'dır. Hem anne hem de babası tip 1 diyabetli olan çocuklarda ise bu oran daha yüksek olup %30'lara kadar

ulaşabilmektedir. Tip 1 diyabet, Avrupa kökenli olan topluluklarda özellikle İskandinav ülkeleri ve Kuzey Batı Avrupa ülkelerinde en yüksek insidansa sahiptir (1,5,6).

RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 1 diyabet gelişiminde çevresel faktörler de genetik faktörler kadar rol oynamaktadır. Çevresel faktörlerin tip 1 diyabete nasıl yol açtığı ile ilgili mekanizmalar çok açık olmamakla birlikte beta hücresine karşı otoimmün hasarı başlatabileceği, hızlandırabileceği ya da doğrudan zarar verebileceği düşünülmektedir. İmmün sistem moleküler benzerlik nedeniyle bazı viral ya da yabancı peptidlerle benzer dizilim ve yapı gösteren beta hücre proteinlerine hasar vererek tip 1 diyabete neden olabilmektedir (5).

Tip 1 diyabet gelişmesinde etkili olan çevresel faktörler arasında viral enfeksiyonlar (kabakulak, koksaki B4, konjenital rubella, vb.), kimyasal ajanlar (nitrofenilüre içeren fare zehiri vacor, vb.) ve sitotoksinler (meyan kökü vb.) bulunmaktadır. Diğer olası faktörler anne yaşının 25'ten ileri olması, immünizasyon, diyet (özellikle yaşamın ilk aylarında inek sütüne maruz kalınması), yüksek sosyoekonomik durum, D vitamini eksikliği ve prenatal faktörlerdir. Obezite daha çok tip 2 diyabete eşlik eden klinik bir bulgu olsa da obezitenin genel popülasyonda giderek yaygınlaştığı ve tip 1 diyabete de eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu nedenle obezite varlığı, tip 1 diyabet tanısını geciktirmemeli veya tanının atlanmasına neden olmamalıdır (5,7).

Tip 1 diyabetin DQB1 ve DRB1 haplotipleriyle bağlantılı güçlü HLA ilişkileri vardır ve bazı çalışmalarında yüksek riskli popülasyonları belirlemek için genetik tarama kullanılmıştır. HLA-DR/DQ alellerinin bazıları hastalığa yatkınlığı artırırken, bazıları koruyucu olabilmektedir (7,8).

Tüm bu özellikler bir araya getirildiğinde görülmektedir ki, tip 1 diyabet, farklı genetik yatkınlıkların farklı çevresel faktörlerle etkileşimiyle beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Otoimmün yıkıma neden olan adacık otoantikoru anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA), anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikoru (IA2 ve IA2-b) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur. Tip 1 diyabet tanısı sırasında rutin olarak otoantikoruların ölçülmesi önerilmemektedir. Ancak ayırıcı tanıda gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity onset diabetes of young: MODY) şüphesinde veya erişkinlerin latent otoimmün diyabeti (Latent autoimmune diabetes of adults: LADA) gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde otoantikoruların ölçülmesi tanıya katkı sağlamaktadır. Klinikte en sık anti-GAD ölçümü kullanılır. Vücutta en uzun süre kalıcı olan antikor anti-GAD'dır. Tanıdan 10 yıl sonra bile pozitif bulunabilir. ICA yeni tanı konulan tip 1 diyabetik olgularda %80-90 gibi oldukça yüksek oranda pozitif bulunur ancak genellikle 2 yıldan sonra dolaşımdan kaybolur. Tip 1 diyabetin 1. evresi, bu otoimmün belirteçlerden iki veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır (Tablo 1) (1,7).

Tip 1 diabetes mellitusun klinik olarak aşkar diyabete üç evrede ilerlediği düşünülmektedir. Evre 1 beta hücre otoimmünitesi (≥ 2 adacık otoantikoru), normal kan glukozu ve presemptomatik dönem, evre 2 beta hücre otoimmünitesi (≥ 2 adacık otoantikoru), disglisemi ve presemptomatik dönem, evre 3 ise beta hücre otoimmünitesi, yüksek kan glukozu ve semptomatik dönem olarak kabul edilmektedir. Bu evreleri yerleşmiş hastalık süreci takip eder. Tablo 1'de tip 1 diabetes mellitusun evreleri görülmektedir (1,7).

Tablo 1. Tip 1 diabetes mellitusun evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Özellikler	Otoimmünite Normoglisemi Preseptomatik	Otoimmünite Disglisemi Preseptomatik	Otoimmünite Aşık hiperglisemi Semptomatik
Tanı kriterleri	Çoklu adacık otoantikörleri BAG veya BGT yok	Adacık otoantikörleri (sıklıkla çoklu) Disglisemi: BAG ve/veya BGT APG: 100-125 mg/dL 2 sa PG: 140-199 mg/dL Hemoglobin A1c: %5.7- 6.4 veya normalden yüksek	Otoantikörler pozitif olmayabilir Standart kriterlere göre diyabet

APG: açlık plazma glukozu, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, 2 saat PG: 2 saat plazma glukozu

TIP 1 DİYABET RİSKİ TARAMASI

Yapılan çok sayıda çalışma, tip 1 diyabetli akrabaları olan veya genel popülasyondan çalışmalara dahil edilmiş çocuklarda adacık otoantikörlerinin ölçülmesinin, tip 1 diyabet geliştirecek olanları etkili bir şekilde tanımlayabildiğini ortaya koymaktadır (7,9-11). Finlandiya, Almanya ve ABD'den üç farklı pediatrik kohortta yapılan bir çalışmada, serokonversiyon zamanından otoantikör pozitifliğine geçiş sırasında tip 1 diyabete ilerleme riski rapor edilmiştir. İkidenden fazla otoantikör geliştiren 585 çocuğun yaklaşık %70'i 10 yıl, %84'ü 15 yıl içinde tip 1 diyabet geliştirmiştir (12). Bu bulgular oldukça önemlidir, çünkü Alman grubu tip 1 diyabetli ebeveynlerin çocuklarından seçilirken, Fin ve Amerikan grupları genel popülasyondan çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaların en önemli sonucu hem sporadik hem de ailesel tip 1 diyabet vakalarında otoantikör pozitifliğinin benzer şekilde etki ettiği ve otoantikör sayısı arttıkça tip 1 diyabet riskinin arttığı yönündedir (7). Gençlerde diyabetin çevresel belirleyicileri (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: TEDDY) çalışmasında, 3 yaşında en az bir otoantikörü olan 363 kişinin %21'inde tip 1 diyabet geliştiği gösterilmiştir (13). Tüm bu bulgulara ve sürdürülen farklı çalışmalara rağmen günümüzde tip 1 diyabette otoimmüniteyi baskılamaya yönelik herhangi bir ilaç klinik kullanımda bulunmamaktadır (7).

TIP 1 DİYABETTE KLİNİK

Tip 1 diyabetlilerde beta hücrelerinin yıkım hızı farklılıklar göstermektedir. Özellikle bebeklik ve çocukluk çağında hızlı, erişkin yaşta daha yavaş yıkım görülmektedir. Bu farklılıktan dolayı hastalık bazı kişilerde şiddetli diyabetik ketoasidoz tablosu ile başlarken, bazı kişilerde orta derecede açlık hiperglisemisi gösterip araya giren diğer stres faktörlerinin varlığında şiddetli hiperglisemi ya da diyabetik ketoasidoza ilerleyebilmektedir (8). Tip 1 diyabetin üç farklı başlangıç şekli ile tanı alabileceği bilinmektedir (14).

- Yeni başlangıçlı polidipsi, poliüri, hiperglisemi, ketonemi, ketonüri ve kilo kaybı ile tanı

Klasik yeni başlangıç en sık asidozsuz hiperglisemi şeklindedir. Hastalarda hiperglisemi semptomları görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, başvuru öncesi semptomların ortalama süresi 10 gün olarak bildirilmiştir. Tip 1 diyabette poliüri serum glukoz konsantrasyonunun böbrek eşiği olan 180 mg/dL'nin üzerine çıkması ile ortaya çıkar. Glukozüri ozmotik diürece dolayısı ile poliüri ve hipovolemiye neden olur. Poliüri, gece noktüri şeklinde olabilir, çocukluk

çağında gece altını ıslatma (enürezis nokturna) şeklinde görülebilir. Polidipsi hiperglisemi ve hipovolemiden kaynaklanan artan serum ozmolalitesi nedeniyle görülür. Klasik poliüri ve polidipsi semptomları hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur. Kilo kaybı hem hipovolemi hem de artan katabolizmanın bir sonucudur. İnsülin eksikliği, iskelet kasında glukoz kullanımını azaltırken, yağ ve kas yıkımını artırır. İştah artışına rağmen kilo kaybı görülür. Hiperglisemiye bağlı gelişen akut görme bozuklukları lensteki ozmotik değişiklikler nedeniyle, kırılma indeksinde bozukluk sonucu görülmektedir, uzun süredir hiperglisemisi olan çocuklarda katarakt gelişebilmektedir. Hiperglisemi ilişkili semptomlardan perineal kandidiyazis glukoz konsantrasyonu artmış idrarın ürogenital enfeksiyonlara eğilimi artırması sonucu kız çocuklarında görülen bir semptomdur (1,14).

• Diyabetik ketoasidoz ile tanı

Hiperglisemi ve ketoasidoz ile seyreden ve diyabetin akut metabolik acillerinden biri olan diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabette en sık görülen ikinci başvuru şeklidir. Olguların %40-60'ı tanıyı bu şekilde almaktadır. Semptomlar benzer olsa da, genellikle asidozu olmayan hastalardan daha şiddetlidir. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybına ek olarak, ketoasidozlu hastalarda nefeste aseton kokusu, uyuşukluk, letarji, konfüzyon gibi nörolojik bulgular görülmektedir. Hastalar koma tablosunda acile getirilebilmektedir (1,14).

• Sessiz asemptomatik dönemde tesadüfi tanı

Sessiz klinik: Bazı çocuklarda tip 1 diyabet tanısı klinik semptomların başlangıcından önce konulmaktadır. Bu en nadir tanı şeklidir. Tipik olarak tip 1 diyabetli başka bir aile üyesine sahip olan ve yakından izlenen çocuklarda tanı bu şekilde konmaktadır (1,14).

TANI

Tip 1 diabetes mellitus tanısı, farklı kriterlerden birinin veya birkaçının varlığında konmaktadır.

- En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL olarak ölçülmesi
- Rastgele veya tokluk 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olarak ölçülmesi
- Hemogloblin A1c değerinin ≥ 6.5 olarak saptanması (Bu kriterin başka bir hiperglisemi ölçümü ile doğrulanması önerilmektedir)

AYIRICI TANI

Çocuklarda ve adolesanlarda obezite prevalansı ve tip 2 diyabet insidansı giderek artmakta olduğu için ayırıcı tanıya dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda hastanın özellikleri, anamnezi, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmeli, tip 1 diyabette hipergliseminin beta hücre rezervi ve insülin yokluğundan kaynaklandığı, tip 2 diyabette insülin direnci ilişkili hiperglisemi olduğu hatırlanmalıdır. Hiçbir tanı testi iki diyabet tipi arasında kesin ayırım yapamasa da, adacık hücrelerine karşı serumda otoantikörlerin varlığı ve eşlik eden hiperglisemi ile birlikte düşük insülin ve C-peptid düzeyleri tip 1 diyabet için önemli bulgulardır (1).

Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken diğer durumlar monogenik diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrin hastalıklar, ilaçlarla ilişkili diyabet ve neonatal diyabetir.

Yenidoğan diyabeti (neonatal diyabet), genellikle pankreatik beta hücrelerinin işlevini etkileyen proteinleri kodlayan birkaç genden birindeki mutasyondan kaynaklanır. Bebeklerde nadir görülen bir hiperglisemi nedeni olup, geçici veya kalıcı olabilir. Bu bebeklerin çoğu gestasyonel yaşa göre küçüktür. Kilo kaybı, volüm azalması, hiperglisemi ve glukozüri ile ortaya çıkar. Ketonüri ve ketoasidoz eşlik edebilir. Bu bebeklerde diyabetin doğal seyri altta yatan genetik kusura bağlıdır.

Kanda hiperglisemi olmadan glukozurinin görüldüğü renal glukozuri veya Fanconi sendromu da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (1).

OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER HASTALIKLAR VE TİP 1 DİYABET

Tip 1 diabetes mellitus otoimmün bir hastalık olduğu için diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilmektedir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, otoimmün hipoparatiroidi, Addison hastalığı, myastenia gravis, pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit, Çölyak hastalığı ve vitiligo gibi diğer pek çok otoimmün hastalık tip 1 diyabete eşlik edebilmektedir. Otoimmün poliglandüler tutulumlarda diğer otoimmün hastalıklar tip 1 diabetes mellitustan önce, birlikte ya da sonra ortaya çıkabilmekte ve tanı alabilmektedir. Bu nedenle bu olası otoimmün birliktelikler akılda tutulmalı, hastaların tanı ve takibinde eşlik edebilecek durumlara dikkat edilmelidir (1).

ERİŞKİNLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİ

LADA tip 1 diyabete göre insülin yetmezliğine daha yavaş ilerleyen ve daha ileri yaşlarda başlayan bir diyabet tipi olup insülin adacıklarına karşı gelişmiş antikörlerin varlığı ile karakterizedir. LADA hastaları farklı antikör titreleri, beden kitle indeksleri ve insülin yetmezliğine ilerleme hızları ile heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Bu heterojenite tedavi yanıtlarını da farklılaştırmaktadır. En iyi tedavi şekli metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda beta hücre rezervini en iyi koruyan tedaviyi uygulamaktır. Metabolik kontrolün iyileştirilmesinin endojen insülin yapımının korunmasında ve uzun dönem iyilik halinin sağlanmasında en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Uzun yıllar beta hücre fonksiyonunu koruyabilen bu grup hastalar sonunda insüline bağımlı hale gelirler, plazma C-peptid ve insülin salgısı çok düşük düzeydedir veya hiç yoktur ve diyabetik ketoasidoz için risk altındadırlar (7,15,16).

BRİTTLE DİYABET

Brittle ya da kırılğan diyabet terimi ilk olarak 1934 yılında kan glukozunda ciddi düzeyde açıklanamayan değişiklikleri olan, yıllar içinde hayatı sürekli hipoglisemi veya hiperglisemi ataklarıyla kesintiye uğrayan diyabetik hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Kırılğan diyabette görülen glisemi değişkenliği, diyabetik ketoasidoz veya hipoglisemi için sık hastaneye yatışlar ile sonuçlanabilmekte, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (1).

İDİYOPATİK TİP 1 DİYABET

Nadiren bazı tip 1 diyabetli kişilerde kalıcı insülinopeni ve diyabetik ketoasidoza yatkınlık bulunsa da, otoimmün belirteçler ve HLA doku grubu ilişkisi gösterilememektedir. Hastalık kalıtsallık göstermektedir. Daha çok Afrika veya Asya kökenli kişilerde görülen bu tip 1 diyabet idiyopatik olarak tanımlanmaktadır. Bu kişiler epizodik olarak diyabetik ketoasidozdan etkilenmektedirler ve ataklar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği görülmektedir. İdiyopatik tip 1 diyabetli hastalarda değişen derecelerde insülin eksikliği görüldüğünden insülin replasman ihtiyacı da değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nadir klinik tabloda beta hücresi yıkımının nedenini belirlemek için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (7,8).

TIP 1 DİYABET TEDAVİSİNDE GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Tip 1 diyabetli kişilerde hemogloblin A1c hedefi $\leq 7\%$ (58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi plazma glukozu 80-130 mg/dL ve öğün sonrası 2. saat plazma glukozu ise < 160 mg/dL olmalıdır. Diyabet süresi kısa, komplikasyonsuz, genç veya gebelik planlayan ya da halen gebe olan tip 1 diyabetlilerde glisemik hedefler daha sıkı (Hemogloblin A1c $< 6-6.5\%$) olmalıdır. İleri yaşta, hipoglisemi riski yüksek, komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan kişilerde ise daha esnek glisemik hedefler (Hemogloblin A1c $< 7.5-8.5\%$) planlanmalıdır (1).

TEDAVİ

Tip 1 diyabetik hastalarda tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde, yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesi, egzersiz programı oluşturulması ve diyabet hastalığı hakkında kapsamlı bir eğitim verilmesi önemlidir. Tip 1 diyabetli hastaların besinlerdeki karbonhidratın yanı sıra, yağ ve protein içeriklerini de dikkate alarak insülin doz hesaplanması yapmaları önerilmektedir. Tip 1 diyabetli tüm hastalara karbonhidrat (KH) sayımı ve insülin düzeltme faktörü (İDF) hesaplamaları öğretilmelidir (1,17).

KH sayımı alınan KH miktarı için ne kadar insülin gerektiğini gösterir. Obez hastalarda 300/toplam insülin dozu (TİD), zayıf hastalarda 450/TİD ya da tüm hastalar için $5.7 \times$ Vücut ağırlığı (kg)/TİD formülü ile hesaplanır (1,18). Örneğin 70 kg'lık bir hastada günlük TİD 36 ünite ise $[5.7 \times 70 \text{ kg}] / 36$ ünite formülüne göre her 11 gram KH için 1 ünite insüline ihtiyaç bulunduğu hesaplanabilir. Bu hesaplama ile öğün içeriğindeki KH miktarına göre öğün öncesi verilmesi gereken insülin miktarı en doğru şekilde belirlenir.

Bir ünite insülinin düşürdüğü kan glukoz miktarına İDF denir. $\text{İDF} = 1700 / \text{TİD}$ formülüne göre hesaplanır.

Her öğün öncesi ölçülen ve hedef kan glukozu (KG) dikkate alınarak ihtiyaç duyulan ilave insülin bolus miktarı hesaplanabilir. Bu hesaplama;

İlave insülin bolus miktarı: Ölçülen KG-Hedef KG/İDF formülü ile yapılabilir (1,18).

Örneğin günlük insülin dozu 36 ünite olan bir bireyde; $\text{İDF} = 1700 / 36$ ünite = 47'dir. Yani 1 ünite insülinin düşürdüğü kan glukozu (KG) miktarı 47 mg/dL'dir.

Kişinin öğlen yemek öncesi ölçülen KG 194 mg/dL, hedef KG 100 mg/dL ise fark $194 - 100 = 94$ mg/dL'dir ve $\text{İDF} = 94 / 47 = 2$ ünite olarak hesaplanarak öğün öncesi verilmesi planlanan bolus insülin dozuna +2 ünite eklenir.

KH sayımı ve insülin düzeltme faktörü birlikte kullanılarak hasta için en uygun öğün öncesi bolus dozu hesaplanabilir.

Örneğin, her 11 gram KH için 1 ünite insüline ihtiyaç duyduğunu hesapladığımız hasta öğün için 66 gram KH tüketirse bolus dozu 6 ünitedir. Hastamızın öğlen yemek öncesi ölçülen KG 150 mg/dL, hedefimiz 100 mg/dL ise $150 - 100 = 50$ mg/dL / $47 =$ Yaklaşık 1 ünite ilave ile insülin düzeltmesine ihtiyacı bulunmaktadır. Bu hastanın düzeltme sonrası hesaplanan bolus dozu $6 + 1 = 7$ ünite olmalıdır (1,18).

Tip 1 diyabetli tüm hastalara evde glukoz izlemi konusunda eğitim verilmeli, insülin tedavisinin nasıl uygulanacağı ve takip edileceği öğretilmelidir. Hastalara ve yakınlarına hipoglisemi belirtileri ve tedavisi konusunda eğitim verilmeli ve gerekli durumlarda glukagon enjeksiyonu yapmaları öğretilmelidir. Tip 1 diyabetli hastaların diyabet kimlik kartı taşımaları önemlidir. Hastalara bu konu hakkında bilgi verilerek diyabet kimlik kartlarını yanlarında taşımaları sağlanmalıdır (1).

Tip 1 diyabette beta hücre yıkımı gerçekleştiği ve endojen insülin salgılamı olmadığı için insülin tedavisi şarttır. Hastalara ekzojen insülin tedavisi verilmediği zaman öncelikle poliüri,

polidipsi, kilo kaybı gibi hiperglisemi semptomları, takiben kilo kaybı, hipertrigliseridemi, ketoz ve asidoz görülür. Diyabetik ketoasidoz yaşamı tehdit eden önemli bir endokrin acildir (1).

Ekzojen insülin tedavisi verilirken hem birinci hem de ikinci faz insülin salınımını taklit edecek şekilde bazal ve bolus insülin verilmesi gereklidir. Bazal bolus tedavi tip 1 diyabette çoklu doz yoğun insülin tedavisi veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu için geliştirilmiş insülin pompaları ile sağlanabilir. Bazal bolus tedaviye ihtiyaç duyan diyabetiklerde insülin pompa tedavisi insülin dozlamasının daha kolay ve doğru yapılmasını sağlarken daha esnek, güvenli ve etkin tedaviye olanak sağlar. İnsülin pompası ile enjeksiyon sayısının azalması hasta uyumunu artırır ancak bu uygulama deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır ve insülin pompa tedavisi çoklu doz enjeksiyona göre daha yüksek maliyetlidir. İnsülin pompa tedavisinin başlıca endikasyonları; bazal bolus tedavi altında suboptimal kontrol, gün içinde belirgin glisemik dalgalanmalar, sık hipoglisemi, kontrol edilemeyen şafak fenomeni ilişkili sabah hiperglisemisi, gebelik ve gebeliğe hazırlık dönemi olarak sayılabilir. Sensör destekli ve düşük glukoz düzeylerinde insülin infüzyonunu durdurma özelliği olan pompaların kullanılması özellikle noktürnal hipoglisemileri olan hastalarda yarar sağlamaktadır. Yapılan metaanaliz çalışmaları çoklu doz yoğun insülin tedavisi ile insülin pompa tedavisi arasında glisemik kontrol ve ciddi hipoglisemiler açısından, pompa lehine olumlu fark olduğunu göstermektedir. İnsülin pompa tedavisinin başarılı olabilmesi için hastanın pompa tedavisi konusunda detaylı bir eğitim almış ve kullanma konusunda istekli olması gerekmektedir (1,17).

Çoklu doz tedavilerde kullanılan orta ve uzun etkili bazal insülinlerin farklı özellikleri bulunmaktadır. Nötral protamin Hagedorn (NPH) insülinin etki süresi 24 saati kapsamamaktadır ve piki vardır. Bu nedenle bazal insülin olarak piksiz ve etkisi 24 saat süren glarjin veya detemir gibi uzun etkili bazal analog insülinlerin kullanımı tercih edilmektedir. Öğün öncesi kullanılan bolus insülinler de ise lispro, aspart ve glulisin gibi hızlı etkili analog insülinler regüler insan insülinine göre daha az hipoglisemiye neden olarak daha iyi glisemik kontrol sağlamaktadır (Tablo 2) (1,17).

Tip 1 diyabette günlük insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg arasında değişmektedir. Ortalama 0.5 IU/kg/gün ekzojen insülin dozu tedavide genellikle yeterli olmaktadır. Hesaplanan günlük ihtiyaç dozu bazal ve bolus tedaviler şeklinde hastalara uygulanır. Bazal analog insülinlerle uygulama yapılacaksa hesaplanan günlük dozun yaklaşık yarısı bazal insülin kalan yarısı bolus insülin olarak planlanır ve toplam bolus dozu öğün önceleri uygulama için üçe bölünür. Bu hesaplamada KH sayımı ve İDF göz önüne alınarak bolus insülin dozları daha detaylı hesaplanabilir.

İnsülin pompa tedavisine başlarken toplam insülin dozu (TİD), hastanın aldığı toplam bazal bolus insülin dozu %25 oranında azaltılarak ya da hastanın kilosunun %50'si baz alınarak hesaplanabilir. Hipoglisemi riski yüksek hastalarda daha düşük dozdan, hiperglisemisi olan, hemoglobin A1c değeri yüksek veya gebe hastalarda daha yüksek dozdan başlanabilir. Bu şekilde hesaplanan toplam günlük dozun %50'si bazal, %50'si ise bolus doz olarak insülin pompası ile verilir. Pompada kullanılacak insülin monomerik; kısa etkili insan insülini ya da hızlı etkili analog insülinler olan lispro, aspart veya glulisindir (1,18,19). Hızlı etkili insülin analogları kısa etkili insan insülinine göre glisemi düzeyini daha sabit tutar. Ayrıca insülin analogları ile bolusların hemen öğünün öncesinde yapılabilme avantajı vardır. Bu nedenlerle pompalarda hızlı etkili insülin analoglarının kullanımı insan insülinine göre daha fazla tercih edilmektedir (1,18). Bir metaanaliz çalışması insülin pompalarında hızlı etkili analog insülin

kullanımının kısa etkili insan insülinine göre HbA1c'yi anlamlı düzeyde daha iyi düşürdüğünü göstermiştir (20).

Tablo 2. İnsülinler ve etki süreleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Çok hızlı, hızlı ve kısa etkili insülinler			
Çok hızlı etkili aspart	4 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Regüler inhaler	<5 dakika	20-40 dakika	3 saat
Glulisin	15-30 dakika	30-60 dakika	4 saat
Aspart	<15 dakika	1-3 saat	3-5 saat
Lispro U100	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Biyobenzer Lispro U100	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Lispro U200	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Regüler U100	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Orta etkili insülinler			
Regüler U500	30 dakika	2-4 saat	<24 saat
NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat
Uzun etkili insülinler			
Detemir	3-4 saat	6-8 saat (doza bağlı pik)	20-24 saat
Glargin U100	90 dakika	Piksiz	24 saat
Biyobenzer Glargin U100	90 dakika	Piksiz	24 saat
Glargin U300	90 dakika	Piksiz	26 saat
Degludec U100, U200	30-60 dakika	Piksiz	>30 saat
Karışım insülinler			
NPH/Regüler 70/30	30 dakika	2-4 saat	14-24 saat
NPA/Aspart 70/30	6-12 dakika	1-4 saat	18-24 saat
NPA/Aspart 50/50	15-30 dakika	30-180 dakika	14-24 saat
NPA/Aspart 30/70	10-20 dakika	1.6-3.2 saat	14-24 saat
NPL/Lispro 75/25	15-30 dakika	30-150 dakika	14-24 saat
NPL/Lispro 50/50	15-30 dakika	30-180 dakika	14-24 saat
Degludec/Aspart 70/30	14-72 dakika	2-3 saat	>24 saat

NPH: Nötral Protamin Hagedorn, NPA: Nötral Protamin Aspart, NPL: Nötral Protamin Lispro.

Nötral Protamin Hagedorn ve regüler insülin içeren preparatlar insan insülini iken diğerleri analog insülinlerdir.

U100: 1 millilitresinde 100 ünite içeren insülin, U200: 1 millilitresinde 200 ünite içeren konsantre insülin, U300: 1 millilitresinde 300 ünite içeren konsantre insülin, U500: 1 millilitresinde 500 ünite içeren konsantre insülin.

Sürekli subkutan insülin infüzyonu uygulamalarının çeşitli komplikasyonları vardır. Bunlar hipoglisemi, ketoasidoz, infüzyon yerinde enfeksiyon ve pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlardır (1,18).

Bazı yavaş seyirli tip 1 diyabet ya da LADA formu ile başlayan erişkin hastalarda, başlangıçta bir miktar insülin rezervi olduğu için günde iki ya da üç doz karışım (bifazik) insülin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanabilir. Bu durumlar dışındaki tüm hastalarda fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit eden yoğun insülin tedavileri uygulanmalıdır (1).

SONUÇ

Sonuç olarak, tip 1 diyabet sıklığı artmaktadır. Tip 1 diyabette insülin tedavisi hasta özelliklerine uygun, endojen pankreas salınımını taklit edecek şekilde düzenlenmeli, takip sırasında hastanın hedef değerlere ulaşması sağlanmalıdır. İnsülin tedavisinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve egzersiz programları ve diyabet eğitimi de bireyselleştirilmiş hedeflere ulaşılması konusunda çok önemlidir. Hastanın glisemik ve metabolik kontrolünün sağlanması ile yaşam kalitesi yükseltilebilir, morbidite ve mortalite sıklıkları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, [erişim 11 Ağustos 2022]. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
2. International Diabetes Federation (IDF) atlas, 10th edition. 2022, [erişim 11 Ağustos 2022]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
4. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(6):795-804. doi: 10.1007/s11892-013-0433-5.
5. Yılmaz C, Satman İ. Tip 1 Diyabet Epidemiyolojisi. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Salman S, Akalın S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2015: 27-34.
6. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255. doi: 10.1186/s12889-015-1591-y.
7. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S17–S38, <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
8. Akalın S. Diyabet Sınıflaması ve Tanı. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Salman S, Akalın S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2015: 17-23.
9. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
10. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, Lang M, Laub O, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Jolink M, Winkler C, Achenbach P; Fr1da Study Group. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
11. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, Frohnert BI, Steck AK, Yu L, Baxter J, Rewers M. Cost and cost-effectiveness of large-scale screening for type 1 diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1496-503. doi: 10.2337/dc19-2003.
12. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies

- and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
13. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, Vehik K, Clasen J, Sosenko J, Hagopian WA, She JX, Steck AK, Rewers M, Simell O, Toppari J, Veijola R, Ziegler AG, Krischer JP, Akolkar B, Haller MJ; TEDDY Study Group. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):263-70. doi: 10.1111/pedi.12812.
14. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-78. doi: 10.1016/j.pcl.2005.07.006.
15. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z.
16. Guglielmi C, Palermo A, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) in Asia: from pathogenesis and epidemiology to therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 2:40-6. doi: 10.1002/dmrr.2345.
17. Ersoy C. 2020 Yılında Diyabette Güncelleme. İç: Heper C, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2019-2020 Dönem Kitabı, Meslek Sevgisi. Bursa: Rota Ofset Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş., 2020: 115-26.
18. Ersoy C. İnsülin İnfüzyon Pompa Sistemleri: Olgular Eşliğinde Uygulamalar. *Türk Diyabet Yıllığı 2016-2017*, 45-50.
19. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(12):835-42. doi: 10.3949/ccjm.82a.14127.
20. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. 2003;20(10):863-6. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x.

TIP 2 DIABETES MELLITUS

6. BÖLÜM

Tip 2 Diabetes Mellitus

Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

ÖZET

Diyabet ve özellikle tip 2 diyabet sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Dünyada her on yetişkinden biri diyabetlidir. Diyabet sınıflandırması içerisinde en sık görülen tip 2 diyabet olup tüm diyabet olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Diabetes mellitus tanısı en az 8 saat açlık sonrası venöz kanda ölçülen glukozun ≥ 126 mg/dL olması ve/veya 2. saat tokluk ya da rastgele kan glukozunun ≥ 200 mg/dL olması ile konur. Açlık kan glukozu 101-125 mg/dL aralığında ise oral glukoz tolerans testi endikasyonu vardır. Tip 2 diyabet tedavisinde başta insülin direnci olmak üzere altta yatan patogenetik bozuklukları düzeltmeye yönelik farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Diyabet tedavisinde hedeflere ulaşabilmek için hastanın kendi tedavisinde sorumluluk alması önemlidir. İlaçların önerilen şekilde kullanılması dışında beslenme ve egzersiz programları ile yaşam tarzı değişikliklerinin de yerine getirilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, tanı, oral glukoz tolerans testi, tedavi, izlem

GİRİŞ

Diabetes mellitus, sıklığı yıllar içinde artan, insülinin mutlak eksikliği, sentez ve sekresyon bozukluğu veya reseptör ve/veya postreseptör düzeyde etkisinin yeterli olmaması sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen metabolik bir sendromdur. İnsülin protein yapısında bir hormon olup pankreasın beta (β) hücrelerinden salgılanır. İnsülinin başlıca görevleri hücre içerisine glukoz girişini sağlamak, glukoz, lipid ve protein metabolizmasını düzenlemek ve hücrelerin besin ihtiyacını karşılamaktır (1).

Dünyada her on yetişkinden biri (%10.5) diyabetlidir. Dünyada toplam diyabetli sayının 2030 yılına kadar 643 milyona (%11.3), 2045 yılına kadar 783 milyona (%12.2) yükseleceği tahmin edilmektedir. TURDEP-II çalışmasına göre ülkemizde erişkinlerde diyabet sıklığı %13.7'dir (2,3).

Diyabet sınıflandırması içerisinde en sık görülen tip 2 diyabet olup tüm diyabet olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Tip 2 diyabette patogeneizde başlıca sorunlar karaciğerde glukoz yapımının artışı, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve pankreasta insülin sekresyonunda progresif azalmadır. Tip 2 diyabette görülebilen diğer hormonal bozukluklar ise endokrin pankreasta β hücresinden amilin salınımının azalması, alfa hücresinden glukagon salınımının artması ve gastrointestinal sistemde inkretin hormon salınımındaki bozukluklardır (1,4).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS İÇİN RİSKLİ GRUPLAR

Bazı kişiler diyabet gelişimi için yüksek riske sahiptir. Birinci derece akrabalarda diyabet tanısı olması ya da diyabetin sık görüldüğü etnik gruplara mensup olunması diyabet gelişim riskini artırmaktadır. Bu nedenle aile öyküsü bilgileri detaylı araştırılmalıdır. Özgeçmişinde bozulmuş açlık glisemisi veya bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olanlar, makrozomik bebek doğuran

veya gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar, polikistik over sendromu ya da akantozis nigrikans gibi insülin direnci ile ilgili bulguları olanlar diyabet gelişimi için daha yüksek riske sahiptir. Hipertansifler (Kan basıncı >140/90 mmHg), dislipidemi tanısı olanlar, koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar, kilolu [Beden kitle indeksi (BKİ) = 25-29.9 kg/m²] veya obez (BKİ ≥30 kg/m²) olanlar, özellikle abdominal obezitesi (Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm) saptananlar insülin direnci varlığı ile bağlantılı olarak özellikle tip 2 diyabet için daha yüksek riske sahiptir. Solid organ transplantasyonu yapılmış olanlarda, düşük doğum tartılı doğanlarda (pankreas gelişimindeki yetersizlik nedeniyle), sedanter yaşam sürenlerde ve doymuş yağlardan zengin, posa miktarı düşük beslenme alışkanlığına sahip kişilerde normal popülasyona göre daha fazla diyabet görülmektedir (1,4-6).

DİABETES MELLİTUSTA SEMPTOMLAR

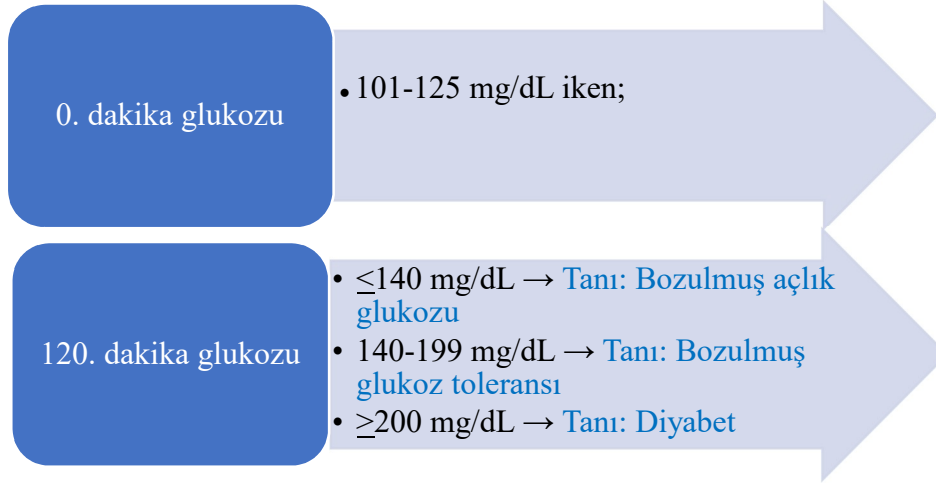
Bir kişide diyabet varlığını düşündüren diyabete özgü semptomlar önemlidir. Bu semptomlardan başlıcaları ağız kuruluğu ve çok su içme (polidipsi), sık idrara çıkma (poliüri), gece sık idrara çıkma (nokturi), halsizlik ve aşırı yorgunluk, iştah artışına (polifaji) rağmen kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar (özellikle üriner enfeksiyonlar, kadınlarda vajinal kandidiyazis), ciltteki yaraların, kesiklerin yavaş iyileşmesi, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve bulanık görmedir. Diyabetiklerde bu semptomların bir ya da birkaçı görülse de, özellikle tip 1 diyabetiklerde semptomlar gürültülü ve belirginken, tip 2 diyabetiklerde sıklıkla daha sessizdir ve bu nedenle hastalık uzun bir süre fark edilmeyebilir, tip 2 diyabet tanısı gecikebilir (1,6).

TANI

Diyabet tanısını koymayı sağlayan testler açlık, tokluk ya da rastgele kan glukoz ölçümleridir. Gerekli durumlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Hemogloblin A1c yeterli standardizasyon sağlandığında tanı koymaya yardımcıdır ancak ölçümün standardizasyonu yetersizse tanı amaçlı kullanılması önerilmez (1,6).

Diabetes mellitus tanısı en az 8 saat açlık sonrası venöz kanda ölçülen glukozun ≥126 mg/dL olması ve/veya 2. saat tokluk ya da rastgele kan glukozunun ≥200 mg/dL olması ile konur. Venöz kanda ölçülen açlık glukozunun normal değeri 70-100 mg/dL'dir. Açlık kan glukozu 101-125 mg/dL aralığında ise OGTT endikasyonu vardır. Gebe olmayan erişkinlerde standart OGTT 75 g glukoz ile yapılır. Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut veya kronik enfeksiyon durumlarında test yapılmamalıdır. Teste hazırlık için önceki üç gün boyunca 150 g/gün ilave karbonhidrat içeren beslenme programı uygulanmış olmalıdır. Test günü, test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay, kahve veya sigara içilmemelidir. Test sırasında kişinin istirahat halinde olması istenir. 75 g glukoz 200 cc su içinde eritilerek 3-5 dakika içinde kişiye içirilir. Test için venöz örnekleme 0. (glukozu içmeden hemen önce) ve 120. dakikalarda yapılır ve çıkan sonuçlara göre OGTT yorumlanır (Şekil 1) (1,6).

Gebelerde OGTT yapılma şekli ve yorumlanması farklılık gösterir. Gebelerde iki aşamalı veya tek aşamalı olmak üzere 2 farklı testten biri yapılabilir. Her iki test de gestasyonel diyabet için tanı koydurucudur (1,6) (Bkz. Tip 4 diabetes mellitus).



Şekil 1. Gebe olmayan erişkin hastada oral glukoz tolerans testinin yorumlanması (6)

AYIRICI TANI

Tip 2 diabetes mellitusun ayırıcı tanısında detaylı anamnez alınması çok önemlidir. Özgeçmişte yandaş hastalıklar, gebelik, gestasyonel diyabet öyküsü, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş enfeksiyonlar, cerrahiler, travmalar, vb. sorulmalı ve hasta dosyasına kayıt edilmelidir. Soygeçmişte aile öyküsü önemlidir. Bir kişide tip 2 diyabet gelişme riski anne ya da babasında tip 2 diyabet varsa %30, her ikisinde de varsa %60'a varan oranlardadır (1,6).

Detaylı bir fizik muayene ile BKİ hesaplaması, bel çevresi ölçümü, bel kalça oranı hesaplaması ve tüm sistem muayeneleri yapılmalıdır. Obezite ve insülin direncinin diğer bulgularının varlığı önemlidir. Ayırıcı tanıda kanda insülin ya da c peptit düzeyi ölçümü, kanda ya da idrarda keton cisimlerinin varlığı, adacık hücre antikorları ölçümü, human lökosit antijen (HLA) doku grubu tayini yapılması ya da gerekli ise sekonder diyabet oluşturabilecek nedenlere yönelik tetkiklerin planlanması önerilmektedir (1,6).

Tip 2 diyabetin diğer diyabet tiplerinden özellikle de tip 1 diyabetten ayırıcı tanısının yapılması hastaya doğru tedavi verilmesi için önemlidir. Tip 1 ve tip 2 diyabet arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Tip 1 diyabet genellikle erken yaşlarda ve normal kilolu ya da zayıf kişilerde görülürken, tip 2 diyabet daha ileri yaşlarda (>30 yıl) ve sıklıkla kilolu veya obez kişilerde görülmektedir. En önemli patofizyolojik fark tip 1 diyabette endojen insülin hiç bulunmazken, tip 2 diyabette insülin var olmasına rağmen insülin direnci nedeniyle glisemik kontrolün sağlanamamasıdır. Tip 1 diyabette otoimmün etki ile pankreas β hücreleri haftalar içinde hızla tahrip olur ve insülin salgısı ortadan kalkar. Endojen insülinin olmaması durumunda oluşan keton tip 1 diyabette diyabet semptomlarının ani başlamasına, daha gürültülü olmasına ve hastaların bir kısmının diyabetik ketoasidozla tanı almasına neden olur. Tip 2 diyabette β hücre fonksiyon kaybı daha yavaş, aylar hatta yıllar içinde gerçekleşir. Hastalar tip 2 diyabette daha kilolu veya obez oldukları için insülin direnci belirgindir. Bir miktar endojen insülin salgılanması devam etse de insülin direncinin de varlığıyla mevcut insülin normoglisemiyi sağlamaya yetmez ancak keton oluşumunu engelleyebilir. Tip 1 diyabette tanı anında kronik komplikasyon görülmesi beklenmezken, tip 2 diyabet sessiz seyirli olduğu ve tanı almadan önce yıllarca kronik hiperglisemi devam ettiği için diyabetin kronik komplikasyonları tanı anında mevcut olabilir. İlerleyen yıllarda tip 2 diyabette de β hücre rezervi çok azalabilir hasta insülin kullanmak zorunda kalabilir ve bu dönemde tip 1 diyabette olduğu gibi tip 2 diyabette de diyabetik ketoasidoz tablosu akut komplikasyon olarak görülebilir. Tip 2 diyabette β hücre

rezervi tükenden önce endojen insülin keton oluşumunu engellediğinden akut bir metabolik komplikasyon gelişirse bu sıklıkla nonketotik hiperosmolar sendrom tablosudur (1,6,7).

Diyabetin tanısını koymak ve tiplendirmesini doğru yapmak çok önemlidir çünkü her diyabet tipi farklı tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Diabetes mellitus tanısını koyup, tiplendirmesini yaptıktan sonra hasta için en uygun tedaviye geçilmelidir (7)

TEDAVİ

Tip 2 diyabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Tip 2 diyabet tedavisinde başta insülin direnci olmak üzere altta yatan patogenetik bozuklukları düzeltmeye yönelik farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 1). Tip 2 diyabette yıllar içerisinde beta hücrelerinin yavaş yavaş kaybıyla insülin rezervi tükenebilir ve tedavide insülin kullanımı gerekli olabilir (1,6,7).

Tablo 1. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı antidiyabetik ilaç grupları, etki mekanizmaları, etkinlikleri ve uygulama şekilleri (8,9)

İlaç grubu	Etki mekanizması	Gruba ait hemoglobin HbA1c'yi düşürme etkinliği	Uygulama şekli
Biguanidler: metformin	Karaciğerden glukoz üretimini, barsaklardan glukoz emilimini azaltmak, kas dokusuna glukoz girişini artırmak	%1.0-2.0	Oral
Sülfonilüreler: glipizid, glüklazid, glimepirid, glibenklamid, glibornurid, glükuidon	Pankreas β-hücresindeki SUR reseptörüne bağlanarak, sentezlenmiş hazır insülini salgılatmak	%1.0-2.0	Oral
Glinidler: repaglinid, nateglinid	Pankreas β-hücresindeki SUR reseptörüne bağlanarak, sentezlenmiş hazır insülini salgılatmak	%0.5-1.5	Oral
Tiyazolidinedionlar: pioglitazon, rosiglitazon* (*Ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır)	Peroxisom proliferator aktive reseptör gamma üzerinden gen transkripsiyonu yaparak, periferik dokularda (kas, karaciğer, yağ) insülin direncini azaltmak	%0.5-1.4	Oral
Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri: akarboz, miglitol	İntestinal alfa glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatmak, absorpsiyonunu geciktirmek	%0.5-0.7	Oral
DPP-4 inhibitörleri: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin	DPP-4 enzimini inhibe ederek bir inkretin hormon olan GLP-1 düzeyini artırmak	%0.5-0.8	Oral
GLP-1 analogları: eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid	DPP-4 enziminin yıkımına dirençli GLP-1 düzeyini artırmak	%0.5-1.5	SC**
SGLT-2 inhibitörleri: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin	Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2'yi inhibe ederek böbreklerden glukoz reabsorpsiyonunu azaltmak, idrardan glukoz atılımını artırmak	%0.5-0.8	Oral

** Yalnızca semaglutidin oral formu bulunmaktadır.

SUR: sülfonilüre reseptörü, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: dipeptidil peptidaz-4, SGLT-2: sodyum glukoz kotransporter 2, SC: subkutan.

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Amaçlar

Diyabet tedavisindeki başlıca amaçlar; diyabete özgü semptomların giderilmesi, diyabete bağlı gelişebilen akut metabolik komplikasyonların önlenmesi, kronik komplikasyonların önlenmesi ya da geciktirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır (1,10).

Gliseminin kontrol altına alınması ile hiperglisemi ortadan kalkar ve diyabete özgü sık idrara çıkma, ağız kuruluğu ve çok su içme gibi semptomlarda düzelme görülür (1,10).

Diyabete bağlı gelişen akut metabolik komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Akut metabolik komplikasyonlar endokrin aciller arasında yer alır ve tedavide gecikilirse mortalite riski vardır (1,10).

Tip 2 diyabetin başlangıç dönemlerinde, endojen insülin varlığı hiperglisemiyi kontrol etmeye yetmese bile keton oluşumunu engeller ve ketoasidoz gelişmez, nonketotik hiperosmolar durum görülür. Diyabetli bir kişide endojen insülin olmaması hiperglisemi ile birlikte ketoz ve ketoasidoza eğilim olmasına dolayısıyla diyabetik ketoasidoza neden olur. Diyabetik ketoasidoz, tanı anından itibaren tip 1 diyabetiklerde veya endojen insülin rezervi yıllar içinde tükenmiş tip 2 diyabetiklerde görülebilir. Doku oksijenasyonunu bozan yandaş hastalığı, böbrek yetmezliği olan diyabetiklerde laktik asidoz tablosu daha sık görülür. Laktik asidoz, biguanidlerin (metformin) nadir görülen ancak ciddi bir yan etkisidir. Hipoglisemiler, tüm diyabetiklerde görülebilen acil bir durumdur. Diyabetiklerde hipoglisemi sınırı 70 mg/dL olarak kabul edilmektedir. Bunun altındaki değerlerde dikkatli olunmalıdır. İnsülinler, sülfonilüreler ve meglitinidler, aşırı egzersiz, diyet uyumsuzluğu ya da yeni gelişen karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, hipokortizolemi gibi yandaş durumlar hipoglisemiye neden olabilir. Diyabetli bu konuda detaylı sorgulanmalı, olası problemler giderilmeli ve hipoglisemi hakkında yeterli eğitim verilmelidir (1,10).

Diyabete bağlı gelişen kronik komplikasyonlar vasküler sistemin hiperglisemiden etkilenmesi nedeniyle ortaya çıkar. Tip 2 diyabetiklerde ilk tanıdan itibaren, tip 1 diyabetiklerde tanı sonrası 5. yıldan itibaren kronik komplikasyonlar görülebilmektedir (1,10).

Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Retinopati uzun vadede görme kaybına, nefropati böbrek yetmezliğine, nöropati ise ağrı ve duyu değişikliğine neden olabilmektedir (1,10).

Makrovasküler komplikasyonlardan söz edildiğinde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler komplikasyonlar düşünülmelidir. Kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı miyokard enfarktüsü, serebrovasküler komplikasyonlara bağlı inme ve periferik vasküler komplikasyonlara bağlı vasküler yetmezlik, iskemi, nekroz ve gangren görülebilir. Nöropati ve iskeminin katkısıyla gelişen diyabetik ayak ülserleri enfekte olabilir, kontrol edilemezse amputasyona yol açabilir. Kronik komplikasyonların gelişmesi yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkiler. Tip 2 diyabetiklerde en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1,10).

Diyabette yaşam kalitesini arttırmaya ve tedaviye yönelik hedefler hasta uyumunun daha yüksek olduğu daha kalıcı tedaviler uygulamaya yöneliktir. Bu amaçla enjeksiyonların kolay uygulanabilir hale getirilmesi, enjeksiyona alternatif olabilecek insülin verme yollarının denenmesi, insülin salgılayan hücrelerin nakli ve genetik çalışmalarla farklı hücrelerin insülin salgılayıcı hale getirilmesi gibi konular üzerinde durulmaktadır (1,10).

Enjeksiyonların kolay uygulanabilir hale getirilmesinde insülin kalemleri ve insülin pompaları önemli katkılar sağlamıştır. İnsülin kalemleri geçmişte sık kullanılan insülin enjektörlerine göre kullanımı daha kolay, iğne ucu daha ince, insülin dozajını daha doğru ve kolay ayarlamının mümkün olduğu, kolay taşınabilir araçlardır (1,6,10).

İnsülin pompaları diyabet tedavisindeki çok önemli gelişmelerden biridir. İnsülin pompası ile yapılan sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi daha düşük doz insülinle daha etkin tedavi imkanı sağlar. Bazal bolus tedaviye ihtiyaç duyan tip 1 diyabetiklerde ve insülin ihtiyacı olan bazı tip 2 diyabetiklerde kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir (1,6,10).

Tedavide kullanılan ilaçlar, teknolojiler ve yeni gelişmeler sayesinde diyabetlilerin hem daha kaliteli hem de daha sağlıklı ve uzun bir yaşam sürmeleri mümkün olmuştur.

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaklaşımlar

Tip 2 diyabetik hastalarda antidiyabetik tedavi başlanırken, ilaçla ve hasta ile ilgili faktörler dikkate alınmalı, tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Diyabet tedavisini planlarken hastanın diyabetinin tipi ve süresi, BKİ, insülin direnci varlığı, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, açlık ve postprandiyal glisemi düzeyleri ilaç seçimi için önemlidir. Ayrıca antidiyabetik ilacın etkinliği, hipoglisemi riski, kilo üzerine etkisi, yan etki ve maliyet etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Her ilacın etki ve yan etki profili iyi değerlendirilmelidir (1,10). Diyabet tedavi kılavuzlarında yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda, beslenme ve egzersiz programlarından oluşan yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa tedavide ilk tercih olarak metformin önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve metformine rağmen üç ay sonunda yeterli glisemik kontrol sağlanamamışsa, hemoglobin A1c %7.5-8.5 düzeyinde ise tedaviye farklı bir gruptan ikinci bir antihiperglisemik ilaç eklenmesi planlanmalıdır (Tablo 1). Etki mekanizması olarak birbirini tamamlayan ve hastaya uygun antidiyabetiklerle kombinasyon tedavisi yapılmalıdır. Ölçülen hemoglobin A1c hedefin %1.5 veya daha fazla üzerinde ise, tedaviye eklenecek antihiperglisemik ilacın hemoglobin A1c düşürme etkinliği yüksek olmalıdır. Bu durumda bazal insülin veya glukagon benzeri peptid (GLP)-1 analogu kullanılmalıdır (6,8,9). Monoterapide GLP-1 analoglarının hemoglobin A1c'yi azaltma etkisi % 1.5, insülinlerin % 3.5'e kadar çıkmaktadır (6,8-11).

Metformini ikinci bir antihiperglisemik ajan ile kombine ederken glisemi düzeyi kadar hastanın yandaş hastalıklarının dikkate alınması da önemlidir. Güncel diyabet tedavi kılavuzlarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olanlarda metformin tedavisine kardiyovasküler olay ve ölüm riskini azalttığı kanıtlanan GLP-1 analoglarından (liraglutid veya semaglutid) veya sodyum-glukoz kotransporter (SGLT) 2 inhibitörlerinden (empagliflozin veya canagliflozin) birinin eklenmesi önerilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda ise kalp yetmezliğinde yararı kanıtlanmış SGLT-2 inhibitörlerinden (empagliflozin, canagliflozin veya dapagliflozin) bir tanesinin metforminle kombine edilmesi önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı olan ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 45 ml/dk'nın üzerinde bulunan diyabetlilerde KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmak için de KBH'da yararı kanıtlanmış bir grup olan SGLT-2 inhibitörleri kullanılabilir denilmektedir. Ayrıca nonalkolik steatohepatoz (NASH) hastalarında pioglitazonun yararlı olduğu vurgulanmaktadır. Bu komorbid durumlar dışındaki hastalarda metforminin yanına ikinci antidiyabetik ilacı kombine ederken gruplardan hastaya uygun olan herhangi biri seçilebilmektedir (Tablo 1 ve 2), (8,9).

Metformin ile birlikte verilen ikinci antihiperglisemik ilaca rağmen hedef glisemik değere ulaşılamamışsa, farklı bir mekanizma ile glisemik regülasyon sağlayan üçüncü bir ilaç tedaviye eklenebilir. Bu şekilde de regülasyon sağlanamamışsa tedaviye insülin eklenmesi önerilen yaklaşımdır. Hipoglisemi ve kilo artışı sorun olacak hastalarda daha önceden kombinasyona eklenmemişse insülin yerine GLP-1 analogu verilebilir (6,8-13).

Tablo 2. Tip 2 diyabetiklerde antihiperglisemik tedavi seçerken dikkat edilecek faktörler (8,9)

İlaç grubu	Etkinlik	HR	Kilo değişimi	Kardiyovasküler etkiler		Renal etkiler		İlave özellikler ve riskler
				ASKH	KKY	DBH'ye progresyon (kullanım ve dozlama)		
Metformin	Yüksek	-	Nötral (Orta derecede azalma)	Potansiyel yarar	Nötral	Nötral	GFR <30 mL/dak ise kontrendike Renal doz ayarı gerekir.	Gastrointestinal yan etkiler Vitamin B12 eksikliği
SGLT-2 inhibitörleri	Orta	-	Azalma	Yarar: C, E	Yarar: C, E, D	Yarar: C, E, D	Renal doz ayarı gerekir.	Amputasyon riski artışı (C) Kırık riski artışı (C) Diyabetik (öglisemik) ketoasidoz riski Genitoüriner enfeksiyonlar Volüm kaybı, hipotansiyon LDL artışı Fournier's gangren riski
SU, 2. jenerasyon	Yüksek	+	Artış	Nötral	Nötral	Nötral	Gliburid kullanılmaz. Glipizid ve glimeprid ile hipoglisemi riskinden kaçınmak için doz ayarı	Tolbutamid çalışmalarında artmış kardiyovasküler mortalite riski olması nedeniyle FDA özel uyarı yapmaktadır.
Tiyazolidin edionlar	Yüksek	-	Artış	Potansiyel yarar: pioglitazon	Artmış risk	Nötral	Doz ayarlaması gerekmez. Sıvı retansiyonu nedeniyle önerilmez.	NASH'te yararlı Konjestif kalp yetmezliği (pio- ve rosiglitazon) Sıvı retansiyonu Kemik kırık riski Mesane kanseri riski (pioglitazon) LDL↑ (rosiglitazon)
DPP-4 inhibitörleri	Orta	-	Nötral	Nötral	Potansiyel risk: saksagliptin	Nötral	Doz ayarlaması gerekir. Linagliptin için doz ayarlaması gerekmez.	Potansiyel akut pankreatit riski Eklem ağrısı
GLP-1 analogları	Yüksek	-	Azalma	Nötral: liksisenatid	Nötral	Yarar: liraglutid	Renal doz ayarı gerekir. Başlarken ya da doz artışlarında potansiyel ABH riskine dikkat edilmelidir.	Tiroid C hücre tümörü riski (Liraglutid, albiglutid, dulaglutid, uzun etkili eksenatid) Gastrointestinal yan etkiler Enjeksiyon yeri reaksiyonu Akut pankreatit riski?
İnsülin	En Yüksek	+	Artış	Nötral	Nötral	Nötral	GFR düşükse doz azaltılmalıdır.	Enjeksiyon yeri reaksiyonu İnsan insülinleri ile analog insülinlere göre daha fazla hipoglisemi riski

HR: hipoglisemi riski, ASKH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY: konjestif kalp yetmezliği, DBH: diyabetik böbrek hastalığı, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter 2, C: canagliflozin, E: empagliflozin, D: dapagliflozin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, SU: sülfonilüre, FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi, NASH: nonalkolik steatohepatoz, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1, ABH: akut böbrek hasarı,

Tip 2 diyabette diğer antidiyabetik tedavilere insülin eklerken, öncelikle 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda, bazal insülin tercih edilir. Bazal insülin olarak gün boyu kontrolü sağlayacak, semptomatik veya gece hipoglisemi riski düşük olan uzun etkili analog insülinler tercih edilmelidir. Bazal insülin tedavisi altındaki hastada postprandiyal glukoz yüksekliği saptanırsa, tokluk hiperglisemisini kontrol etmek için prandiyal insülinler, kısa etkili GLP-1 analogları, glinidler, akarboz ya da dipeptidil peptidaz (DPP)-4 inhibitörleri kullanılabilir. Günlük bazal

insülin gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için ana öğünün önüne kısa ya da hızlı etkili insülinin eklendiği bazal plus ya da karışım insülinlerle günde 2 doz bifazik insülin uygulaması yapılabilmektedir. Daha önceden kombinasyona dahil edilmemişse insüline GLP-1 analogu eklenerek de tedavi yoğunlaştırılabilir. Yine kontrol sağlanamazsa bazal bolus insülin tedavisi düşünülmelidir. Tip 2 diyabetiklerde insülin tedavisi yoğunlaştırılırken hipoglisemi ve kilo artırıcı etkiyi azaltmak için insülin sekretagoglarının kombinasyondan çıkarılması önerilmektedir (6,8,9).

Tip 2 diyabette yıllar içinde β hücre fonksiyonlarının progresif kaybı görülmektedir. Bu nedenle diyabet yaşı ilerledikçe hastalar insülin kullanımına ihtiyaç gösterebilmektedirler (1,6,8). Tip 2 diyabetli hastalarda ilk tanı anında açlık kan glukozu ≥ 250 mg/dL, rastgele kan glukozu ≥ 300 mg/dL, hemoglobin A1c $\geq 10\%$ ise veya hasta belirgin semptomatikse, katabolizma artışı bulgusu varsa, ciddi kilo kaybı, idrarda keton pozitifliği saptanmışsa tedaviye doğrudan insülinle başlanması önerilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde insülin ihtiyacı genellikle 0.3-0.5 IU/kg/gün kadardır. Ancak obezite ve insülin direnci varlığında ihtiyaç 2 IU/kg/güne kadar çıkabilmektedir (6,8).

TIP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE GLİSEMİK VE METABOLİK HEDEFLER

Diyabetiklerde vasküler komplikasyonları önlemenin bilinen en etkin yolu optimal glisemi, lipid ve kan basıncı kontrolü sağlamaktır. Beden kitle indeksini normalize etmek, insülin direncini azaltmak, glisemik regülasyona katkı sağlar. Diabetes mellitusta glisemik hedefler ve normal glisemi değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir (6,14). Genç, eşlik eden hastalığı bulunmayan, yaşam beklentisi uzun diyabetlilerde antidiyabetik tedavi ile ideal hedeflere ulaşılmaya çalışılırken, hipogliseminin sorun oluşturabileceği ileri yaşta, komorbiditeleri olan kişilerde kabul edilebilir değerler hedeflenebilir. Tedavide temel prensip glisemik hedeflerin her hasta için bireyselleştirilmesidir (6,7,14).

Tablo 3. Diabetes mellitusta glisemik hedefler

Hedefler	Normal	İdeal	Kabul edilebilir
Açlık glukoz (mg/dL)	≤ 100	80-130	<140
Tokluk 2. saat glukoz (mg/dL)	≤ 120	<160	<180
Hemoglobin A1c (%)	≤ 6	$\leq 6.5-7$	≤ 8

Diabetes mellitusta diğer metabolik hedefler de önemlidir. Hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin kontrolü vasküler komplikasyon gelişme olasılığını azaltır. Bu amaçla diyabetik kişilerde ihtiyaca göre değişmekle birlikte sistolik ve diyastolik kan basınçları <130/80 mmHg düzeyinde olmalıdır. Lipid profili değerlendirildiğinde trigliserid <150 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) kolesterol erkeklerde >40 mg/dL, kadınlarda >50 mg/dL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) kolesterol <100 mg/dL (tanımlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varsa <70 mg/dL) olmalıdır. Obez diyabetiklerin ideal kiloya inmesi insülin direncini azaltarak glisemik kontrole de katkı sağlar. İdeal vücut ağırlığı için $BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ formülünden ulaşılması gereken kilo hesaplanıp aylık 2-2.5 kg kayıplarla bu kiloya inilmesi sağlanabilir. Öte yandan diyabetik kişiler doğrudan vasküler hasar yapan sigarayı eğer kullanıyorlarsa kesinlikle bırakmalıdır (6,10).

SONUÇ

Sonuç olarak, tip 2 diyabet sıklığı artmaktadır. Diyabet tedavisinde hedeflere ulaşabilmek için hastanın kendi tedavisinde sorumluluk alması önemlidir. İlaçların önerilen şekilde kullanılması dışında beslenme ve egzersiz programları ile yaşam tarzı değişikliklerinin de yerine getirilmesi sağlanmalıdır. Bunun için her diyabetlinin diyabet eğitimi alması gereklidir. Hastanın glisemik ve metabolik kontrolünün sağlanması ile yaşam kalitesi yükseltilebilir, akut ve kronik komplikasyonlar, morbidite ve mortalite sıklıkları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2011:573-655.
2. International Diabetes Federation (IDF), [erişim 11 Ağustos 2022]. <https://www.idf.org/news/240:diabetes-now-affects-one-in-10-adults-worldwide.html>.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir 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. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
4. Kabalak T, Çetinkalp Ş. Tip 2 diabetes mellitus. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Diabetes mellitus 2009. 3. baskı. İstanbul: Deomed medikal yayıncılık; 2009: 54-72.
5. Akalın S. Diyabet Sınıflaması ve Tanı. In: İmamoğlu Ş, Satman İ, Salman S, Akalın S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2015: 17-23.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, [erişim 11 Ağustos 2022]. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
7. Ersoy CÖ. Diabetes Mellitusun Tanısı ve Sınıflandırması. İç: Ersoy A, eds. Uludağ İç Hastalıkları Kitabı. Cilt:3, Bölüm:76, Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2022: 772-77.
8. Ersoy C. 2020 Yılında Diyabette Güncelleme. İç: Heper C, ed. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi 2019-2020 Dönem Kitabı, Meslek Sevgisi. Bursa: Rota Ofset Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş., 2020: 115-26.
9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl. 1): S125-S143. doi:<https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.
10. Ersoy CÖ. Diabetes Mellitus Tedavisinde Amaçlar. İç: Ersoy A, ed. Uludağ İç Hastalıkları Kitabı. Cilt:3, Bölüm:77, Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2022: 778-84.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203. doi: 10.2337/dc08-9025.
12. Dinççağ N. Diyabet tedavisinde kullanılan oral ilaçlar. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: Bayt

Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:281-300.

13. İmamoglu Ő. İnsülin tedavisi. In: İmamoglu Ő, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015:265-74.

14. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2022;44(Suppl 1): S83–S96, <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.

TIP 3 DIABETES MELLITUS

7. BÖLÜM

Tip 3 Diabetes Mellitus

Dr. Metin Güçlü

ÖZET

Tüm dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biri diabetes mellitustur (DM) ve bu hastalarda başlıca metabolik bozukluk kan şekeri yüksekliğidir. Ortak bulgusu kan şekeri yüksekliği olmasına karşın bu hastalığın çok farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Bu alt tipler tanımlanırken hastalığa yol açan temel patolojiler, hastalığın ortaya çıkış şekli ve hastaların yaşı, insülin tedavisine ihtiyaç olup olmaması ve genetik geçiş özelliği gibi faktörler kullanılmaktadır. Geçmişte çok farklı sınıflandırmalar kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırma etiyolojik sebebe dayalı olan sınıflandırmadır. Buna göre hastalar tip 1, tip 2, tip 3 ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört grupta toplanmışlardır. Diyabetik hastaların %90-95 gibi önemli bir kısmını tip 2 diyabetik hastalar oluşturmakta, bunu %5-10 gibi bir sıklıkla tip 1 diyabet hastaları izlemektedir. Tip 3 DM veya diğer spesifik diyabet tipleri grubunda; beta hücre fonksiyonları veya insülin reseptörleriyle ilişkili genetik hastalıklar, ilaç kullanımı, pankreasın konjenital veya edinsel hastalıkları, enfeksiyonlar veya diğer endokrin hastalıkların seyrinde ortaya çıkan sekonder diyabet formları ve transplantasyonlar sonrasında gelişen diyabet tipleri yer almaktadır. Genel olarak literatüre ve kılavuzlara baktığımızda; tip 3 diyabet kavramı yerine diğer spesifik diyabet tipleri tanımı daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bölümünde diğer spesifik diyabet tipleri başlığı altında yer alan çok sayıda hastalığın genel özellikleri ve önemli durumlar vurgulanmaya çalışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Tip 3 diyabet, diğer spesifik diyabet tipleri, MODY, sekonder diyabet, pankreatojenik diyabet

GİRİŞ

Geçmişte çok farklı sınıflandırmalar kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde en yaygın kullanılan diyabet sınıflandırması altta yatan etiyolojik nedene göre yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre diyabet hastaları tip 1, tip 2, tip 3 veya diğer spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet şeklinde 4 farklı alt gruba ayrılmışlardır.

Tablo 1’de görülebileceği gibi tip 3 diyabet veya diğer spesifik diyabet tipleri başlığı altında, her birisi farklı sebeplerle ortaya çıkan çok sayıda hastalık Tip 3a-b-c-d-e-f-h şeklinde yeniden alt gruplara ayrılmıştır (1-3).

Son dönemde Alzheimer gibi organik beyin hastalıklarıyla birlikte görülen insülin direnci, glukoz metabolizma bozuklukları veya santral sinir sistemi değişikliklerini tanımlamak için tip 3 diyabet kavramı kullanılsa da bu konuda fikir birliği yoktur ve kılavuzlarda bu tanımlama henüz yerini almamıştır (4).

Kitabımızın bu bölümünde, Tablo 1’de yer alan hastalıkların temel özellikleri kısaca anlatılacaktır.

Tablo 1. Tip 3 veya diğer spesifik diyabet tiplerinin sınıflandırılması

Tip 3 alt grubu	Spesifik adlandırma	Bu grupta yer alan hastalıklar
Tip 3a	• Beta hücresinin genetik hasarına bağlı diyabet tipleri	- MODY formları, mitokondriyal diyabet
Tip 3b	• İnsülin etkisindeki genetik defektler sonucu gelişen diyabet tipleri	- Leprechaunism, lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A insülin direnci
Tip 3c	• Pankreasın ekzokrin doku hastalıklarına bağlı olarak gelişen diyabet tipleri	- Fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibroz, neoplazi, pankreatit, travma/pankreatektomi
Tip 3d	• Diğer endokrin bozukluklara bağlı	- Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma
Tip 3e	• İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı	- Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, beta-adrenerjik agonistler, diazoksid, fenitoin, glukokortikoidler, alfa-interferon, nikotinik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri, tiyazid grubu diüretikler, tiroid hormonu, vacor, statinler, posttransplant kullanılan ilaçlar
Tip 3f	• Enfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet formları	- Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B, diğerleri (adenovirus, kabakulak)
Tip 3g	• Tip 1 diyabetin atipik formları	- Anti insülin-reseptör antikorları, Stiff-man sendromu
Tip 3h	• Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar	- Alström sendromu, Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiriya, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu

TIP 3A: BETA HÜCRE FONKSİYONLARININ GENETİK HASARI SONUCU GELİŞEN MONOGENİK DİYABET TİPLERİ: MODY FORMLARI VE MİTOKONDRIYAL DİYABET

Maturity Onset Diabetes of The Young (MODY) tanımı ilk defa 1964 yılında Stefan S. Fajans tarafından genç yaşlarda görülen, erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden ve kuvvetli aile öyküsü olan bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. Monogenik kalıtım gösterdikleri anlaşılan bu hastalıklarla ilişkili ilk mutasyon 1991 yılında tanımlanmış ve günümüze kadar 14 farklı MODY tipi daha saptanmıştır. Tüm diyabetik hastaların %1-2'sini oluşturan bu hastaların temel özellikleri birbirine benzerdir ve otozomal dominant kalıtım göstermektedirler. Hastalarda diyabet başlangıcı genellikle 25 yaşın altındadır ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet öyküsü bulunmaktadır. MODY hastaları genellikle persistan glukozüri ve ılımlı hiperglisemiyle prezente olmaktadır. Bu hastalıkların genç yaşlarda ortaya çıkması nedeniyle tip 1 diyabetle, hastaların tedavide insülin bağımlı olmaması nedeniyle de tip 2 diyabetle karıştırılmaktadır ve geç tanı konulmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalardan farklı olarak bu hastaların önemli bir kısmı normal vücut ağırlığına sahip, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Başlangıç yaşı ve fenotipik özellikleri nedeniyle tip 1 diyabetle karıştırılmakla birlikte, bu hastalarda otoantikorlar negatif ve C-peptid ölçülebilir düzeydedir (5,6). Temel olarak pankreas beta hücresi insülin sekresyonunda defekt vardır ve hastalar insülin sekresyonunu arttırabilen sülfonilüre (SU) gibi ilaçlara oldukça iyi yanıt verirler. Diyabet tanısı yeni konulan özellikle genç hastalarda, aşağıda belirtilen kriterlere göre, MODY olasılığını dikkatli bir şekilde değerlendirmek önemlidir.

MODY tanı kriterleri:

- Monogenik kalıtım göstermesi
- En az 3 kuşak boyunca kuvvetli aile öyküsü olması
- Diyabetin erken yaşlarda başlaması (genellikle <25 yaş)

- Beta hücresi ve diğer yapılara yönelik oto antikorların negatif bulunması
- Tip 2 diyabetiklere özgü metabolik sendrom bulgularının olmayışı
- Endojen insülin sekresyonunun korunması ve ölçülebilir düzeyde C-peptid varlığı

Günümüze kadar genetik mutasyonu ve hastalık özellikleri tanımlanmış 14 MODY tipine ait genel özellikler Tablo 2’de verilmiştir (7).

Tablo 2. Tanımlanmış MODY formlarının görülme sıklığı, klinik ve genetik özellikleri

Tipler	Sıklık	Kromozom	Mutasyon	Patoloji	Genel özellikler ve eşlik edebilen durumlar	Tedavi
MODY 1	%5	20. kromozom	HNF-4a	β hücre disfonksiyonu	Neonatal diyabet, yenidoğanın hiperinsülinemik hipoglisemisi, düşük trigliserid düzeyleri	SU
MODY 2	%15-20	7. kromozom	Glukokinaz	Glukoz algılama bozukluğu	Stabil hafif açlık hiperglisemisi	Diyet veya SU
MODY 3	%30-50	12. kromozom	HNF-1a	β hücre disfonksiyonu	En sık görülen form, glukozüri belirgindir.	SU
MODY 4	<%1	13. kromozom	IPF-1	β hücre disfonksiyonu	Kalıcı neonatal diyabet, pankreas agenezisi	Diyet veya SU
MODY 5	%5	17. kromozom	HNF-1b	β hücre disfonksiyonu	Düşük doğum ağırlığı, pankreatik hipoplazi, renal anomaliler ve genitoüriner trakt malformasyonları	İnsülin
MODY 6	<%1	2. kromozom	NeuroD1	β hücre disfonksiyonu	Neonatal diyabet, çocukluk veya yetişkinlikte başlayan nörolojik anomaliler	SU veya insülin
MODY 7	<%1	2. kromozom	KLF11	β hücre disfonksiyonu	Tip 2 diyabete benzer	SU veya insülin
MODY 8	<%1	9. kromozom	CEL	Pankreas egzokrin ve endokrin bozukluğu	Pankreas egzokrin ve endokrin bozukluğu, lipomatozis	SU veya insülin
MODY 9	<%1	7. kromozom	PAX4	β hücre disfonksiyonu	Ketoasidoza eğilim vardır.	SU veya insülin
MODY 10	<%1	11. kromozom	INS	İnsülin gen mutasyonu	Neonatal diyabet, çocukluk veya erişkin yaşta diyabet	SU veya insülin
MODY 11	<%1	8. kromozom	BLK	İnsülin sekresyon defekti	Hastalar hafif kiloludur, rölatif insülin defekti vardır.	SU veya insülin
MODY 12	<%1	11. kromozom	ABCC8	ATP-Duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	Homozigot kalıcı neonatal diyabet Heterozigot geçici neonatal diyabet	SU
MODY 13	<%1	11. kromozom	KCNJ11	ATP-Duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	Homozigot kalıcı neonatal diyabet	SU veya insülin
MODY 14	<%1	3. kromozom	APLL1	İnsülin sekresyon defekti	Çocukluk veya erişkin yaşta diyabet	SU veya insülin

SU: sülfonilüreler, HNF; hepatosit nükleer faktör, GCK; glukokinaz, PDX1; pankreatik ve duodenal homeobox 1, NEUROD1: neurogenic differentiation, KLF11: Kruppel-like factor 11, CEL: carboxyl ester lipase, PAX4: paired-box-containing gene 4, INS: insülin, BLK: B-lymphocyte kinase; adenosine triphosphate, ABCC8: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP) member 8, KCNJ11: potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11, APPL1: adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain, and leucine zipper containing 1.

Farklı toplumlarda hastalık sıklığı değişmekle birlikte, tüm dünyada en sık görülen MODY formları tip 1, 2, 3 ve 5’tir ve hastaların %90’ı bu tiplerden birine ait mutasyonu taşımaktadır. Bu nedenle MODY olduğu düşünülen hastalarda genetik tarama yapılırken öncelikle en sık olarak görülen bu 5 tip hastalık araştırılmalıdır. Bu mutasyonlar açısından negatif bulunan hastalarda ise o toplumda görülme sıklığı yüksek olabilen diğer hastalık tipleri araştırılabilir. MODY hastalarının bir kısmında sadece diyabet bulunurken, bazı hastalarda ise çok sayıda organa tutulumuna bağlı sendromik özellikler bulunabilir. Örneğin; HNF-1β MODY 5

olgularında diyabetle birlikte düşük doğum ağırlığı, pankreatik hipoplazi, renal ve diğer genitoüriner trakt malformasyonları birarada bulunabilir.

Mutasyon saptanan hastalarda yaşam boyu diyabet gelişme olasılığı %95'tir ve yeni doğan döneminde ortaya çıkan diyabetik hastaların büyük bir kısmını da MODY hastaları oluşturmaktadır. Yeni doğan döneminde ortaya çıkan MODY formları geçici veya kalıcı diyabete yol açabileceği gibi, bu mutasyonlarla ilişkili neonatal hipoglisemi sendromları da tanımlanmıştır. Bu nedenle MODY hastalığı veya taşıyıcılığı bulunan doğurganlık çağındaki kadınlara genetik danışmanlık verilerek gebelik öncesinde bilgilendirilmeleri, gebelik süresince yakın takip edilerek, doğum esnasında ve sonrasında gerek anne gerekse de yeni doğanda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeleri önerilmektedir (8).

MODY hastaları başlangıçta ılımlı bir hiperglisemi ve persistan glukozüri ile prezente olabildiklerinden, ilaç tedavisine başlanmadan önce, diyet, egzersiz ve diğer yaşam tarzı değişikliklerini titizlikle uygulamaları sağlanmalıdır. Belirgin sülfonilüre yanıtı göstermelerine karşın, bu hastalarda da zamanla insülin ihtiyacı ortaya çıkabilir, diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle insülin ihtiyacı ve komplikasyon gelişimi açısından hastalar yakın takip edilmelidir. Sülfonilüre tedavisiyle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda ise insülin sekresyonunu arttırabilen inkretin etkili tedaviler düşünülebilir (5-8).

TIP 3B: İNSÜLİN ETKİSİNDEKİ, GENETİK DEFEKTLER SONUCU GELİŞEN DİYABET TİPLERİ

Bu grupta; insülin reseptörlerinde ortaya çıkan genetik defektler sonucunda insülinin yeterli etki gösteremediği leprechaunism, lipodistrofi sendromları, Rabson Mendenhall sendromu ve Tip A insülin direnci gibi oldukça nadir görülebilen hastalıklar yer almaktadırlar. Bu hastalarda yeterli insülin sekresyonu olmasına karşın, insülin etkisizliği söz konusu olduğundan hiperinsülinemik hiperglisemi durumu vardır. Bu grupta yer alan ve oldukça nadir görülebilen hastalıklar çoğunlukla ileri yaşlara ulaşmadan hastaların kaybıyla sonuçlandığından bu konudan kısaca bahsedilecektir.

Leprechaunism-Donohue Sendromu

Kromozom 19p13.2 üzerinde yerleşik bulunan ve insülin reseptörünü (INSR) kodlayan genlerde mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli oldukça nadir bir hastalıktır. Genelde hiperinsülinemik hiperglisemi bulunan bu hastalarda yeterli besin alımı olmadığında kolaylıkla hipoglisemi gelişebilir. Hastalık konjenital olarak ortaya çıkar ve yeni doğan döneminde tipik bulgularla prezente olur. Etkilenmiş bireylerde çok tipik yüz görünümü, mikrosefali, büyük ve düşük yerleşimli deforme kulak yapısı, belirgin canlı bakan gözler, hipertelorizm gibi kraniyofasiyel anomaliler, düşük doğum ağırlığı, memelerde büyüme, kızlarda klitoris, erkeklerde ise penis büyümesi dikkati çeker. Karın bölgesinde ve gastrointestinal sistemde yaygın anomaliler görülebilir. İnsülin rezistansı nedeniyle, cilt renginde koyulaşma, akantozis nigricans, hirsutizm ve yaygın yağ dokusu kaybı izlenir (9).

Hastalığın tanısı ayrıntılı aile öyküsü, tipik baş, boyun ve yüzdeki değişiklikler, eşlik eden diğer fizik muayene bulguları, ciddi hiperglisemiye karşın hiperinsülinemi varlığı ve genetik incelemeler ile konulabilir. Küratif bir tedavisi olmadığı için çoğunlukla semptomatik ve destekleyici tedaviler verilmektedir. Hafif formlar daha uzun süre yaşayabilmekle birlikte şiddetli büyüme geriliği ve sık enfeksiyonlar nedeniyle vakaların çoğu ilk yıl içinde kaybedilmektedir. Bu nedenle tüm hastalar yaşamları boyunca multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir (10).

Lipoatrofik Diyabet

Lipodistrofi sendromu da denilen ve oldukça nadir görülebilen bu hastalıklar, monogenik diyabetin bir başka alt tipidir. Yağ dokusunda bulunan adiposit hücrelerinin, dolaşımdan gelen yağ asitlerini metabolize etmesini ve burada depolamasını sağlayan çok sayıda enzimin genetik

eksikliği sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yağ dokusu eksikliği parsiyel veya jeneralize, konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital formlar daha çok otozomal resesif geçiş gösteren, akraba evliliğiyle birlikte sıklığı artan genetik hastalıklardır. Günümüze kadar her birinin kendine özgü karakteristik özellikleri bulunan 15 farklı tipi tanımlanmıştır. Bu grupta yer alan her bir hastalık tipinin hafif veya ağır formları olabilir. Bu nedenle hastalığın penentransı ve fenotipi farklı olabilir (11).

Yağ dokusunda depolanamayan ve dolaşımında giderek düzeyleri artan lipidler karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda ektopik olarak birikmeye başlar. Etkilenen bireylerde ciddi non-alkolik steatohepatit ve hepatosplenomegali gelişebilir. Subkütan yağ dokusunda kayıp nedeniyle leptin ve adiponektin gibi hormon ve sitokinlerin sentezinde de eksiklikler ortaya çıkar. Leptin eksikliği nedeniyle tokluk hissi azalan hastalarda hiperfaji, ciddi insülin direnci bulguları, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi gelişir. Bu hastalarda insülin direncinin diğer önemli bulguları olan, HDL kolesterol düşüklüğü, seksüel disfonksiyon, hiperandrojenizm, hirsutizm, PKOS ve infertilite, kas hipertrofileri, cilt altı venlerde belirginleşme, psödo-akromegali de denilen akromegaloid değişiklikler gözlenebilir. Parsiyel lipodistrofiler daha çok yüz ve distal ekstremitelere lokalize olma eğilimindedir. Daha hafif olmak üzere metabolik değişiklikler bu hastalarda da görülebilir (11).

Şüphe edilen hastalarda temel klinik özelliklerin yanında ortaya çıkabilecek organ komplikasyonları da araştırılmalıdır. Tanı amacıyla leptin gibi adi poz doku kaynaklı hormon düzeyleri ölçülebilir, mutasyon varlığı ve hastalık tipi genetik olarak araştırılabilir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans incelemeleri yapılarak ektopik yağ dokusu birikimi ve cilt altı yağ dokusundaki belirgin kayıp görülebilir. Kronik ve uzun süre tedavi edilmemiş hastalarda; diyabete bağlı kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlar yanında, akut pankreatit, siroz ve renal yetmezlik gelişebilir (11,12).

Bu grupta yer alan hastalıkların tamamı için güvenli bir tedavi ajanı henüz bulunamamıştır. Diyet uyumu son derece önemlidir, düşük yağlı, lif içeriği yüksek, glisemik indeksi düşük besinler tüketilmelidir ve alkol kullanımından kaçınılmalıdır. Metformin, pioglitazon ve fibratlar ancak kısmi düzelme sağlayabilirler. Yüksek dozda insülin ve diğer anti diyabetik ilaçlara rağmen yeterli hastalık kontrolü sağlanamaz. Son dönemde Türk hekimlerinin başında bulunduğu bilim adamları tarafından bir leptin analogu olan metreleptin geliştirilmiş ve bu ilaçların kullanımı ile konjenital jeneralize lipodistrofili olguların yeme bozuklukları, insülin direnci, steato-hepatit, renal bulgular, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gibi bozukluklarında önemli düzelmeler elde edilmiş, reproduktif hormon bozuklukları açısından da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Myalept® ismiyle ruhsatlı bulunan bu ilaç bakanlığımız aracılığıyla getirilerek ülkemizdeki hastaların tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır. Hastalığın diğer bulgularını tamamen kontrol altına alabilecek ilaçlar konusunda ise araştırmalar halen devam etmektedir (12).

Rabson-Mendelhall Sendromu

Oldukça nadir görülen bir başka hastalıktır ve günümüze kadar sadece 50 olgu bildirilmiştir. Bu gruptaki diğer hastalıklara benzer şekilde Rabson-Mendelhall Sendromu hastalarında da temel sorun, insülin etkisizliğine ve doğumsal olarak insülin rezistansına yol açan genetik bozukluklardır. Tip A insülin rezistansı ve Leuprachanism ile benzer özellikleri nedeniyle aynı hastalığın değişik spektrumları olarak değerlendirilmektedir. İnsülin reseptörünü kodlayan genlerde otozomal resesif kalıtılan mutasyonlara bağlı olarak reseptör sayısının ve duyarlılığının azalması sonucunda gelişir (13).

Hastalar doğumdan itibaren büyüme ve gelişmede gerilik, cilt altı yağ dokusunda belirgin kayıp, ciddi insülin direnci ve hiperglisemi, akantozis nigricans, kaslarda atrofi, dental bozukluklar, kızlarda polikistik over sendromu bulguları ve hirsutizm gözlenir. Bu hastalarda tipik olarak pineal hiperplazi, artan insülinin etkisiyle hepatomegali, kardiyomegali gibi organ büyümeleri gelişir. Büyük ve düşük yerleşimli kulaklar, gözler arasında genişleme, prognatizm ve burunda basıklık gibi hastalığa özgü yüz görünümleri görülebilir (13).

Bilinen bir tedavisi yoktur ve bu hastalarda beklenen yaşam süresi oldukça kısadır. Hastalar semptomatik olarak veya gelişen komplikasyonlara bağlı olarak takip ve tedavi edilirler. Biguanidler, metformin ve yüksek dozlarda insülin tedavisi verilebilir. Ancak bu tedavilerin etkinliği sınırlıdır. Genetik danışmanlık verilmesi ve hastaların multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmesi önemlidir (13).

Tip A İnsülin Rezistansı Sendromu

Genetik insülin direnci sendromlarından birisidir ve otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Leprechaunism-Donohue Sendromu ve Robson Mendelhall sendromu bulgularının aksine daha hafiftir ve hastalık bulguları çoğunlukla adölesan dönemde ortaya çıkar. Bu hastalarda da ciddi hiperglisemi ve insülin rezistansı, belirgin akantozis nigricans bulguları ortaya çıkar. Etkilenen kız çocuklarında ilk bulgu gecikmiş puberte, hirsutizm ve PKOS olabilir. Erkeklerde semptomlar siliktir ve aç kaldıklarında hipoglisemi riski artabilir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Hastalar semptomatik tedaviyle, gelişen komplikasyonlara bağlı olarak takip ve tedavi edilirler. Biguanidler, metformin ve yeterli glisemik kontrol sağlanamayan olgularda yüksek dozlarda insülin tedavisi verilebilir (14).

TİP 3C: PANKREATOJENİK DİYABET

Pankreasın ekzokrin hastalıkları veya doğrudan bu organı etkileyen çok sayıda hastalık sonucunda pankreasın endokrin fonksiyonu bozularak sekonder diyabet ortaya çıkar. Pankreatojenik diyabete yol açabilen bu durumlar tablo 3'te gösterilmektedir ve en sık sebebi kronik pankreatitlerdir. Tüm dünyadaki hastalık prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte batı toplumlarında %5-10 oranında daha sık olarak görüldüğü bildirilmektedir (15).

Tablo 3. Altta yatan potansiyel sebebe göre tip 3c diyabet sebepleri

• Pankreas adacık hücrelerinin konjenital veya edinsel total kaybı	- Pankreatik agenezi, total pankreatektomi
• Fonksiyonel adacık hücrelerinin parsiyel ve kazanılmış kaybı	- Kronik pankreatitler, parsiyel pankreatektomi, ciddi akut pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis
• Paraneoplastik	- Pankreatik duktal adenokarsinoma
• Diğer	- Akut pankreatit ilişkili geçici hiperglisemi

Bu hastalarda diyabet gelişimi açısından tek olasılık mutlak insülin eksikliği değildir. Hepatik insülin duyarsızlığı, inkretin etkide azalma ve inflamasyon ilişkili pankreatik hasar nedeniyle de diyabet gelişebileceği bildirilmektedir. Kronik pankreatitli olgularda, uzun hastalık süresi, sigara kullanımı ve pankreatik kalsifikasyon bulunmasının diyabet gelişme riskini daha da arttırdığı gösterilmiştir (16).

Hastalığın tanısı ayrıntılı öykü, eşlik eden durumların sorgulanması, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile konulabilir. Ewald and Bretzel tarafından pankreatojenik diyabet tanısını koyabilmek ve diğer spesifik tiplerle ayırıcı tanı yapabilmek için çeşitli minör ve majör kriterler tanımlanmıştır.

Majör kriterler:

- Ekzokrin pankreas yetmezliği
 - Direkt fonksiyon testleri
 - Monoklonal fekal elastaz <200 µg/g
- Patolojik pankreas görüntülemesi olması
 - Endoskopik USG, MR veya BT
- Tip 1 diyabetle ilişkili otoantikörlerin negatif olması

Minör kriterler

- Beta hücre fonksiyonlarında yetersizlik
- İnsülin direnci olmaması
- Pankreatik polipeptid sekresyonunda veya inkretin fonksiyonlarında bozulma olması
- Yağda çözünebilen A, D, E, K vitaminlerinin düzeyinin düşük bulunması

Bu kriterlere göre tip 3c diyabet tanısı konulan hastaların tedavisinde temel prensipler hipoglisemi, hiperglisemi, malnütrisyon ve malabsorbsiyon gelişiminin önlenmesidir. Ayrıca uzun dönemde diyabetle ilişkili makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi de önlenmelidir. Hastalar bir yandan sindirim sorunları yaşarken, diğer yandan metabolik açıdan hassas bir dengede yaşamlarını sürdürmeye çalıştıkları için bu hastalığın tedavisi oldukça güçtür (17).

Pankreatojenik diyabetin tedavisinde önleyici temel stratejiler şunlardır:

- Diyetisyenle rutin ve sık görüşmeler sağlanarak, beslenme günlükleri tutulmalıdır.
- Düzenli beslenme planı yapılmalı ve öğünler atlanmamalıdır.
- Kompleks karbonhidratlar alınarak, yüksek glisemik indekse sahip besin ve içecekler azaltılmalıdır.
- Sık aralıklarla küçük porsiyonlar halinde beslenme önerilmelidir.
- İnsülin tedavisi alan hastalarda daha öncelikli olmak üzere, günde 6-10 defa sıkı kan şekeri takipleri yapılmalıdır.
- Alkolden kaçınılmalı ve sigara bırakılmalıdır.

Tedavi edici temel stratejiler ise enzim replasmanı ile ekzokrin yetmezliğin, insülin ve diğer anti diyabetik ilaçlarla endokrin yetmezliğin tedavisidir.

- Anti diyabetik tedavide pankreas insülin rezervi belirleyici faktördür.
- Pankreatik enzim replasman tedavisinin (PERT) düzenlenmesi: başlangıç dozları her öğünde en az 30-40.000 IU ve ara öğünlerle birlikte 15-20.000 IU olacak şekilde planlanmalı ve yeterli kontrol sağlanamazsa doz arttırılmalıdır.

Kistik Fibrozis İlişkili Diabetes Mellitus

Kistik fibrözis, müsin üreten organların tubül epitelinin apikal bölgesinde yerleşik cAMP-bağımlı klorid kanallarını kodlayan iletkenlik düzenleyici geninde (CFTR) mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Avrupa toplumlarında daha sık görülen ve mortal seyredabilen bir hastalıktır. Lümene doğru müsin üreten organlarda kalın ve yapışkan mukus üretimi ve lümen sıvısına bikarbonat sekresyonunda bozulma sonucunda sekresyonların yoğunluğu artarak çözünürlüğü azalır ve asiditesi artar. Bunun sonucunda ekzokrin sekresyonu bozularak, staz ve obstruksiyonlar gelişir. Bu tipte kanalların yaygın olarak bulunduğu pankreas, testisler, duodenum, ileum ve akciğerler hastalıktan en çok etkilenen organlardır ve en sık ölüm sebebi ise tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sebebiyle ortaya çıkmaktadır (18).

Kistik fibröz ilişkili genetik bozukluğu bulunan bireylerde diabetes mellitus riski çocukluktan itibaren giderek artar ve yetişkin çağlarda risk %50'ye ulaşır. Glukoz toleransı bozulan veya diyabet gelişen olgularda mortalite daha da artmaktadır. Özellikle birinci faz insülin sekresyonu bozulduğu için bu olgularda başlangıçta postprandiyal hiperglisemi gelişmektedir. Bu nedenle erken dönemde açlık kan şekeri ve HbA1c normal olarak bulunabilir. Bozulmuş insülin sekresyonu ve baskılanamayan glukagon üretimi hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır. Son olarak bozulmuş olan ekzokrin fonksiyonlar nedeniyle intrapancreatik enzim birikimi ve otolizis sonucunda pankreatik hasar gelişir. Bu aşamadan sonra hem ekzokrin hem de endokrin yetmezlik nedeniyle diyabetik tablo daha da ağırlaşır. Bu hastalarda kistik fibrozisle ilişkili nütrisyonel bozukluklar, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve azalan akciğer kapasitesi gibi komplikasyonların yanında diyabetik komplikasyonlar da gelişerek morbidite ve mortaliteye

katkıda bulunurlar. Tüm diğer diyabet tiplerinde olduğu gibi aterosklerotik makrovasküler komplikasyonlar bu hastalarda da önemli bir mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (19). Kistik fibrozisli hastalarda tedavinin amacı temel amacı hem dolaşımdaki hem de tubül lümenindeki hiperglisemiye azaltmak, nütrisyonel durumu düzenleyerek, akciğer kapasitesini korumaktır. İnsülinin hem anabolik etkileri hem de glukoz düşürücü faydası göz önüne alındığında bu hastalarda insülin tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Ayrıca tüm hastalarda günlük ihtiyacın %120-150'si oranında kalorisi arttırılmış bir beslenme programının üç ana, üç ara öğün olacak şekilde düzenlenmesi sağlanmalıdır. Besin seçiminde glisemik indeksi yüksek rafine karbonhidratlar yerine glisemik indeksi düşük kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. Hastalar hem kan şekeri takipleri hem de beslenme düzeni açısından dikkatle uyarılmalı ve insülin titrasyonu açısından yakın takip edilmelidir. Malabsorbsiyon açısından pankreatik enzim replasman tedavisinin önemli faydaları bulunmaktadır. Bu ilaçlarda özellikle enteral ortamda çözünebilen ürünlerin kullanımı teşvik edilmektedir. İvacaftor ve lumacaftor gibi doğrudan kistik fibrozis patogeneziye yönelik tedavi ajanlarının kullanımıyla ilgili veriler diyabetik gelişiminin önlenemediğini ve etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir (18,19).

Hemokromatozis İlişkili Diabetes Mellitus

Kalıtsal hemokromatoz, intestinal sistemden kontrol edilemeyen demir absorpsiyonu ve dolaşımda yüksek düzeyde demir bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Dolaşımda artan demir, karaciğer, dalak, pankreas, hipofiz bezi, deri, eklemler ve diğer birçok organda birikmeye başlar. Demirin birikimi bu organlarda hasara, mortalite ve morbiditede belirgin artışa yol açar. Pankreas beta hücrelerinde demir birikimi, bu hücrelerin sağlıklı işleyişini engeller, oksidatif stresi artırır, apoptozisi indükleyerek insülin sekresyon ve salınımında bozulmaya, sonuçta da diyabet gelişimine yol açar. Ayrıca dokularda ortaya çıkan demir birikimi insülin direnci oluşumuna sebep olur. Eğer hastalık erken dönemde tanınır ve organlarda demir birikimi engellenebilirse çok sayıda hastalığın gelişmesi önlenir. Diabetes mellitus ve siroz başlamadan önce ile erken teşhis ve flebotomi tedavileriyle hemokromatoz ilişkili morbidite ve mortalite artışı önlenir (20).

TIP 3D: DİĞER ENDOKRİN HASTALIKLARA SEKONDER OLARAK GELİŞEN DİYABET

Bu grupta büyüme hormonu, kortizol, glukagon, tiroid hormonları ve katekolaminler gibi kontrinsüliner hormonların aktivitesinde artış sonucunda insülin direnci ve diyabet gelişen hastalıklar yer almaktadır. Akromegali, Cushing sendromu (CS), feokromasitoma, glukagonoma, tiroksinizm, hiperaldosteronizm, somatostatinoma ve diğer nöroendokrin tümörlerin (NET) seyirinde ortaya çıkan glukoz metabolizma bozuklukları bu grupta sınıflandırılmaktadır (21).

Akromegali ve Diyabet

Akromegali %95 oranında hipofizer bölgede GH salgılayan bir adenoma bağlı olarak ortaya çıkan, artmış GH ve insülin benzeri büyüme faktör 1 (IGF-1) düzeyleriyle seyreden, yıllık 3-4 vaka insidansına sahip nadir görülen bir hastalıktır. Nadiren ektopik GH veya GHRH salgılayan nöroendokrin tümörlere bağlı olarak gelişebileceği bildirilmektedir. Akromegali çoğunlukla sessiz olarak gelişmekte ve tanı konulduğunda genellikle tümör boyutları artmış ve makroadenom boyutlarına gelmiş olmaktadır. Tümör boyutu ile GH düzeyleri, hastalık morbidite ve mortalitesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan GH düzeyleri karaciğer ve kas dokusu başta olmak üzere glukoz metabolizmasında önemli rolü olan bölgelerde insülin rezistansına yol açmaktadır. Her ne kadar GH uyarısıyla artan IGF-1 düzeyleri insülin duyarlılığını arttırsa da, GH etkisi daha belirgin olduğundan hastaların %19-56'sında diyabet geliştiği bildirilmektedir (22).

Akromegalinin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi olarak kontrol edilemeyen hastalık varlığında, medikal tedavi ve radyoterapi gibi ek tedaviler kullanılmaktadır. Cerrahi olarak kür sağlanabilen hastalarda hipertansiyon ve diyabet gibi komplikasyonlarda düzelme, glukoz metabolizmasında iyileşme görülebilir. Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin reseptör analogu (SSA) ilaçlar GH ilişkili diyabet riskini azaltmasına karşın, bu tedaviyle insülin ve IGF-1 etkisi de azaldığından diyabetik tablo daha da kötüleşirebilirler.

Bu nedenle kontrol edilemeyen akromegali veya medikal tedavi sonrası glisemik kontrolü kötüleşen bireylerde temel yaşam tarzı değişiklikleri, metformin ve insülin başta olmak üzere diğer antidiyabetik ilaçlar sırasıyla kullanılarak glisemik kontrol sağlanmaya çalışılmalıdır.

Cushing Sendromu ve Diyabet

CS, çoğunlukla hipofizer bölgede ACTH üreten bir adenoma bağlı olarak ortaya çıkan, artmış kortizol düzeyleri ile seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Daha az oranda ise doğrudan kortizol üretebilen adrenal tümörlere, ektopik ACTH veya CRH salgılayan nöroendokrin tümörlere bağlı olarak gelişebileceği bildirilmektedir. Hiperkortizolizme bağlı olarak, visseral obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, osteoporoz ve buna bağlı kırıklar, koagülabilite bozuklukları ve diğer kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkabilir. İnsülin direnci başta olmak üzere bu komplikasyonların riskinin Cushing tablosu düzeldikten 5 yıl sonrasına kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Artan kortizol düzeyleri, hem santral hem de periferik insülin direnci, glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla hepatik glukoz üretiminde artış gibi çok farklı yollarla hiperglisemiye sebep olur (23).

Cushing hastalarında diyabet prevalansı %20-50 oranında bildirilmektedir. Hastalık süresi, altta yatan hastalığın şiddeti ve kortizol düzeyleri bu olasılığı daha da arttırmaktadır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisi daha belirgindir ve bu durum hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Daha yaşlı, hastalık süresi uzun ve genetik yatkınlığı bulunan bireylerde glukoz metabolizması bozuklukları daha belirgin olabilir.

CS temel tedavisi cerrahidir. Gerek pitüiter gerekse adrenal veya ektopik olsun tüm hastalarda imkanlar doğrultusunda öncelikle cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi olarak kontrol edilemeyen hastalık varlığında, medikal tedavi ve nadiren radyoterapi gibi ek tedaviler gerekebilmektedir. Cerrahi olarak kür sağlanabilen hastalarda hipertansiyon ve diyabet gibi komplikasyonlarda düzelme, glukoz metabolizmasında iyileşme görülebilir. Ancak yeterli hastalık kontrolü sağlanamayan veya medikal tedavi sonrası glisemik kontrolü kötüleşen bireylerde temel yaşam tarzı değişiklikleri, metformin ve insülin başta olmak üzere diğer antidiyabetik ilaçlar sırasıyla kullanılarak glisemik kontrol sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu çabalar CS ilişkili diğer kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini de belirgin olarak azaltabilir (24).

Nöroendokrin Tümörler ve Diyabet

NET'ler çoğunlukla gastro-entero-pankreatik sistemde (GEP-NET) yerleşen, ancak vücudun diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilen hem endokrin hem de sinir sistemlerini etkileyen nadir tümörlerdir. Bu tümörler klinik ve patolojik olarak oldukça heterojendirler, çoğunlukla atipik semptomlarla seyrederek ve bu nedenle geç tanı alırlar. Karsinoid tümörler ve pankreatik nöroendokrin tümörler (PNET) olmak üzere başlıca 2 grup halinde sınıflandırılırlar.

Bu tümörler, karsinoid sendrom da dahil olmak üzere çok farklı klinik tablolara neden olabilen peptid ve nöroaminler salgırlar. Salgılanan molekülün ve baskın hücre grubunun yapısına göre klinik tablo değişebilir. Örneğin serotonin (5-hidroksitriptamin) sekresyonuna bağlı olarak flushing atakları, diyare, barsak hareketlerinde artış, kilo kaybı, çarpıntı, konjestif kalp yetmezliği ve astım gibi karsinoid sendrom bulguları görülebilir. Gastrinoma ve insülinoma dışındaki fonksiyonel tümörler oldukça nadirdir. Tümörler tek başına olabileceği gibi, çok sayıda endokrin organ tümörleriyle birlikte multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının parçası olarak görülebilirler. Ailesel veya sporadik olabilirler. Son yıllarda biyokimyasal incelemeler ve görüntüleme yöntemlerinde sağlanan iyileşmeler ve patolojik tanımlamalarında

kullanılan yeni kılavuzlar sayesinde bu tümörlerin tanınabilme sıklığı artmıştır. Glukagonoma ve somatostatinoma her biri fonksiyonel olarak hormon üretebilen spesifik NET'lerdir (25).

Glukagonomalar pankreas alfa hücrelerinden kaynaklanan, oldukça nadir görülen, nekrolitik migratuvar eritem denilen tipik bir raş, derin ven trombozları, diyare, ılımlı bir diyabet ve kilo kaybı ile seyredabilen tümörlerdir. Ağrılı, glossit, stomatit ve şelitis görülebilir ve anemi gelişimi siktir. Tipik semptom ve bulguları olan bir bireyde, serum glukagon düzeyleri >500 ng/dl ise tanı açısından ileri tetkikler planlanmalıdır. 40-50 yaşlar arasında daha siktir, kadınlarda görülme oranı daha yüksektir ve olguların %10'u MEN sendromları ile ilişkilidir. Tanı konulduğunda sıklıkla 4-5 cm boyuta ulaşmış ve karaciğer başta olmak üzere diğer organlara metastaz yapmış olurlar. Olguların %80'inde diyabet gelişir ve hastalığın tek küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi ile yeterli kontrol sağlanamayan olgularda SSA ilaçlar palyatif olarak hormon salınımını kontrol edebilir. İleri evre metastatik olgularda, sunitinib, everolimus, sistemik sitotoksik kemoterapiler ve hedeflenmiş radyonüklid tedaviler düşünülebilir. Diyabet açısından en önemli tedavi seçeneği insülin ve primer hastalığın kontrol edilebilmesidir (26).

Somatostatinomalar tüm GEP-NET'lerin %3-4'ünü oluşturmaktadır. Bu hastalarda somatostatin sekrete eden bir tümör vardır. Somatostatin çok sayıda endokrin ve ekzokrin sekresyonu inhibe etmektedir. İnsülin, glukagon, gastrin, sekretin, ve gastrik inhibitör polipeptid gibi hemen hemen tüm barsak hormonları somatostatin tarafından inhibe edilir. Ayrıca, gastrik asit sekresyonu, pankreatik enzim sekresyonu, intestinal motilite ve ince barsaklardan besin emilimi somatostatin tarafından inhibe edilmektedir. Bu hastalarda tipik olarak, kilo kaybı, diyare, steatore, hipoklorhidri, malnütrisyon ve diyabet ile prezente olurlar. MEN, Von-Hippel Lindau ve nörofibromatozis gibi multipl endokrin neoplazilerle birlikte olabilirler. Olguların büyük bir kısmında sessiz ve intermittan salınım nedeniyle tipik klinik tablo ortaya çıkmaz (27).

Bu hastaların da temel tedavisi saptanabilen tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Ancak cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda SSA ilaçlar hormon sentezini kontrol edebilmek için palyatif amaçla kullanılabilirler. İleri evre metastatik olgularda, sunitinib, everolimus, sistemik sitotoksik kemoterapiler ve hedeflenmiş radyonüklid tedaviler düşünülebilir. Diyabet açısından en önemli tedavi seçeneği insülin ve primer hastalığın kontrol edilebilmesidir (27).

Feokromasitoma ve Diyabet

Feokromasitoma ve paragangliomalar, adrenal medulla ve diğer sinir ganglionlarından kaynaklanan katekolamin ve metabolitlerini kontrolsüz bir biçimde salgılayarak tipik hastalık bulguları oluşturan tümörlerdir. Epinefrin, norepinefrin, dopamin ve bunların metabolitleri olan metanefrin, normetanefrin ve 3-metoksitiramin başlıca salgı ürünleridir. Tümörlerin laboratuvar tanısı bu ürünlerin düzeyinin ölçümüne ve radyolojik olarak lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır. Hastalarda baş ağrısı, soğuk terleme, çarpıntı ve hipertansiyondan oluşan tipik triad görülebileceği gibi asemptomatik hafif durumlar da gelişebilir. Artan katekolaminlere, azalmış insülin sekresyonuna ve insülin direncine bağlı olarak diyabet gelişebilir. Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde tip 2 diyabet gelişimi hızlanabilir, aktif hastalık şiddetlenerek, ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar sendrom gelişebilir (28).

Bu hastalarda da temel tedavi lokalize edilebilen tümörün cerrahi yolla çıkarılmasıdır. Bu hastaların operasyon hazırlığı deneyimli bir ekip çalışması ve donanımlı bakım koşulları gerektirir. Preoperatif hazırlık kadar, intaroperatif yakın takip ve erken postoperatif bakım oldukça önemlidir. Post-op erken dönemde hayatı tehdit edebilen hipoglisemi, hipotansiyon ve şok tablosu gelişebilir. Tümör rezeksiyonu başarı ile sağlanan olgularda diyabet remisyonu da sağlanabilir. Ancak altta yatan tip 2 diyabetik tablo sebat edebilir (28).

Tiroid Hastalıkları ve Diyabet

Dolaşımda artan tiroid hormonları, glukoz, protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek çok insülin duyarlılığında azalmaya ve insülin sekresyonunda bozulmaya yol açar. Bunun

sonucunda glukoz metabolizması bozuklukları veya aşikâr diyabet gelişebileceği gibi, altta yatan diyabet kötüleşerek tedaviye direnç görülebilir. Diyabete bağlı komplikasyonlarda kötüleşme ve makrovasküler olay görülme sıklığında artış izlenebilir. Basedow Graves hastalığı ile tip 1 diyabetin birlikte görülebileceği unutulmamalıdır. Hipertiroidi ve hipotiroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar yeni diyabet gelişme riskini ve altta yatan diyabetin kötüleşme olasılığını arttırabilir. Bu nedenle hem diyabetik hastalarda ortaya çıkan tiroid sorunları, hem de tiroid hastalığı olan bireylerde ortaya çıkan diyabetik olaylar yakından takip edilmelidir (29). Tedavide temel yaşam tarzı değişiklikleri yanında, hastalık tipine uygun tedavi seçilmelidir. Tiroid hastalığı nedeniyle ortaya çıkan dismetabolik durumun altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelebileceği veya kısmen kontrol sağlanabileceği unutulmamalıdır. Ancak eşlik eden bir tip 1 diyabet hastalığının insülin dışında bir tedavi şansı olamayacağı bilinmelidir. Ayrıca genetik yatkınlığı olan bireylerde eşlik eden tip 2 diyabet tiroid hastalığının düzelmesiyle ortadan kalkmayacağı için, kılavuzlarda önerildiği biçimde tüm hastaların tedavilerinin yapılması gerekmektedir (30).

TİP 3E: İLAÇLARA BAĞLI DİYABET

İlaç ilişkili diyabet tüm dünyada global bir problem olarak önemli bir yer tutmaktadır. Giderek sayısı ve çeşitliliği artan ilaçlar çoğu hastalığın tedavisinde başarı şansını arttırıyor olsa bile çok sayıda istenmeyen olaylara ve beklenmeyen yan etkilere de yol açabilmektedir. İlaç ilişkili hiperglisemi de bu istenmeyen etkilerin en önemlilerinden bir tanesidir ve ilaçlar çok farklı mekanizmalar ile hiperglisemiye sebep olabilirler. Bu mekanizmalar, insülin sekresyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma ve direnç gelişimi, pankreas beta hücresi üzerinde direkt toksik etkiler ve başta karaciğer olmak üzere glukoz üretiminde artış olarak sıralanabilir. Bazı ilaçlar bu etkilerden sadece birisini gösterebilirken, glukokortikoidler ve antipsikotikler gibi bazı ilaçlar ise birden fazla mekanizma ile diyabet gelişimine zemin hazırlamaktadır. Diğer sekonder diyabet formlarında vurguladığımız gibi, ilaçlar doğrudan diyabet gelişimine yol açabilir veya genetik riski yüksek bireylerde diyabetin ortaya çıkmasını hızlandırabilir. Ortaya çıkan durum, kullanılan ilaçların etki ve yan etkilerinin iyi bilinmesi ve tedavi öncesinde tüm hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi ile anlaşılabilir. Bu nedenle, hastaların öz ve soy geçmişlerinin ayrıntılı biçimde sorgulanması, temel glisemik parametrelerin tedavi öncesinde değerlendirilmesi önerilmektedir (31). İlaç ilişkili diyabete yol açabilen önemli ilaçların listesi Tablo 4'te gösterilmektedir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkili İlaçlar ve Diyabet

Kardiyovasküler alanda kullanılan ilaçlardan tiyazidler başta olmak üzere diüretikler, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri glukoz metabolizması üzerine etkili başlıca ilaçlardır. Özellikle tiyazid diüretiklerin potasyum kaybı ve bunun sonucunda insülin salınımında bozulmaya yol açabildiği gösterilmiştir. Beta-bloker ilaçlar, kilo artışı, insülin sekresyonunda ve periferik insülin duyarlılığını azaltarak diyabete yol açabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin teorik olarak intrasellüler kalsiyum düzeylerini etkileyerek insülin sekresyonunu bozabileceği görülse de klinik pratikte beta bloker veya tiyazid diüretiklere göre daha az oranda diyabete yol açtığı görülmüştür. Amiodorone ve encainide gibi antiaritmik ilaçların glukoz metabolizması üzerine istenmeyen etkileri olabileceği bildirilmektedir (32). Lipid düşürücü statin grubu ilaçların yeni diyabet ortaya çıkış riskini arttırdığı yönünde çok ciddi tartışmalar bulunmaktadır. Yapılan büyük meta-analizlerde 4 yıllık statin kullanımının plaseboya göre %9 oranında daha fazla diyabet gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin adiponektin düzeylerinde ve beta hücresinden insülin sekresyonunda azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Statin grubu ilaçların tümünde veya düşük dozlarında bu etkilerin aynı olmadığı, pravastatin için yüksek olan riskin, atorvastatinin düşük dozlarında olmadığını göstermiştir. Ayrıca diyabet gelişimi konusunda altta yatan risk faktörleri bulunan bireylerde ve ileri yaşlarda riskin daha fazla arttığı gösterilmiştir (33).

Gerek beta bloker gerekse de statin gibi kardiyovasküler faydaları çok büyük araştırmalarla gösterilmiş ilaçlar kullanılırken, yeni diyabet gelişim riskinde artış olabileceği bilinmeli, ancak

her hasta için kar-zarar dengesi iyi değerlendirilmelidir. Bir diğer lipid düşürücü ajan olan nikotinik asit veya niasinin de yüksek dozlarda, ileri yaşlı ve risk faktörü bulunan bireylerde diyabet gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkilerinin temel olarak glukoneogenezi uyarak olduğu düşünülmektedir.

Antimikrobiyal, Antiviral ve Antiprotozal İlaçlar ve Diyabet

Antibiyotik ilaçlardan özellikle flurokinolonların özellikle yaşlı bireylerde hiperglisemiye yol açabildikleri ve yeni diyabet gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu gruptan gatifloksacinin levofloksacin ve ciprofloksacin'e göre belirgin olarak daha riskli olduğu görülmüştür. Özellikle yüksek dozda glukokortikoid ilaçlarla birlikte kullanımda bu riskin katlanarak arttığı gösterilmiştir. Antimikrobakteriyel ilaçlardan isoniazid ve rifampisin'in hiperglisemi gelişimi konusunda daha riskli ilaçlar olduğu bilinmektedir. Antiprotozal ilaçlardan ise pentamidin ile ilişkili diyabet olguları bildirilmiştir. Bu nedenle belirtilen ilaçlarla tedavi başlanacak hastaların diyabet öyküsü ve risk faktörleri açısından yakından takip edilmesi önerilmektedir (34).

Antiviral ajanlardan HIV tedavisinde yaygın olarak kullanılan itonavir, indinavir and amprenavirin vücut yağ dağılımı, lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Diyabetik olmayan bireylerde de bu durum ortaya çıkabilir. Ayrıca influenza tedavisinde kullanılan oseltamivirin de hiperglisemi yapıcı etkileri olduğu gözlenmiştir.

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkili İlaçlar ve Diyabet

Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan valproik asit ve fenitoinin hiperglisemi yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Valproik asitin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kilo arttırıcı etkileri olduğu ve insülin duyarlılığını azaltarak hiperglisemi yapabildiği bildirilmiştir.

İkinci kuşak antipsikotikler veya atipik antipsikotikler olan bilinen ilaçların tipik antipsikotiklere göre belirgin kilo artışı yapabildiği ve bunu sonucunda, hiperglisemi, yeni başlangıçlı diyabet ve hatta ketoasidoz yapabileceği bildirilmiştir. Olguların oldukça büyük kısmı klozapin ve özellikle de olanzapin ile ilişkili bulunmuştur. Olanzapin alan hastalarda %0,1-1 oranında yeni başlangıçlı diyabet tespit edilmiştir. Bu ilaçlar altta yatan diyabeti daha da kötüleştirebileceğinden özellikle yüksek riskli hastaların yakın takibi önerilmektedir (35).

Antidepresan ilaçlardan klomipramin, fluvoxamin, imipiramin, mianserin, mirtazapine, paroxetin ve sertralinin hiperglisemi yapabildiği gösterilmiştir. Bu ilaçlarla tedaviye başladıktan 4 gün ile 5 ay arasında bir sürede bu bozuklukların başlayabileceği, özellikle kadınlarda etkinin daha belirgin olduğu, orta ve yüksek dozlarda, uzun süreli kullanımlarında kilo artışı ve insülin duyarlılığında azalma sonucunda ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (35).

Solunum Sistemi İlaçları ve Diyabet

Beta adrenerjik stimülan ilaçlar özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanıldığında hiperglisemiye, diyabete ve akut hiperglisemik durumlara yol açabilirler. Bu etkinin özellikle çocuklarda ve gebelerde inhaler salbutamol kullanımda bile ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Hiperglisemi yapıcı etkinin karaciğer ve kaslarda beta 2 mimetik etkiyle artan glukoneogenezden kaynaklandığı düşünülmektedir. Teofilin aşırı dozlarında da hiperglisemi etkisi ortaya çıkabilir.

Glukokortikoid İlaçlar ve Diyabet

Glukokortikoid veya diğer adıyla steroid ilaçlar, hiperglisemi ve yeni diyabet gelişimine yol açabildiği iyi bilinen, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu istenmeyen etkiler, basit hiperglisemiden, aşikar diyabete veya diyabetik komalara kadar değişebilir. Ayrıca bilinen diyabeti olan hastalarda steroid kullanımıyla hastalık alevlenebilir, glisemik kontrol bozularak diyabetik hiperglisemik koma gelişebilir. Yüksek dozda, uzun süreli ve sistemik kullanımda bu etkiler daha belirgin iken, lokal uygulamalarında bile bu etkiler gözlenebilir.

Bu ilaçlar vücut ağırlığı ve adipozite artışı, insülin duyarlılığında azalma, hepatik glukoz üretiminde artış ve insülin üretiminde azalma yoluyla istenmeyen metabolik etkilere sebep olmaktadır.

Steroid ilişkili diyabet gelişen hastaların tedavisinde, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte, metformin ilk basamak tedavi olarak verilmeli ve yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda ise insülin tedavisi düşünülmelidir (36).

Antineoplastik ve İmmünomodülatuar İlaçlar ve Diyabet

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar veya tedavi öncesi premedikasyon amacıyla kullanılan ilaçlar hiperglisemiye veya diyabete yol açabilirler. Paxitacsel, L-asparagine, siklofosamid, decitabine, bortezomib, temzolomib ve vorinostat hiperglisemi yaptığı tespit edilebilen antineoplastik ilaçlardır. Bu ilaçların çoğu doğrudan pankreas hasarına yol açarak insülin sekresyonunu bozarlar. Bu nedenle tedavide hastanın beslenme durumu da göz önüne alınarak öncelikle insülin tedavisi verilmesi düşünülmelidir.

İmmünesüpresif ilaçlardan diyabetik etkisi en iyi bilinen ilaçlar kalsinörin inhibitörü, siklosporin, sirolimus ve takrolimustur. Bu ilaçlar glukokortikoid ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu etkileri daha belirgindir. Transplant ilişkili diyabetik hastalığın temelinde de bu ilaçlar yatmaktadır (37).

İnterferon (IFN) antiviral ve antitümöral etkileri olan immün regülatuar bir sitokindir. Bu ilacın kullanımı sırasında da en sık karşılaşılan yan etkilerden birisi hiperglisemidir. Ancak bu hastalarda çoğunlukla oral tedavilerle iyi glisemik kontrol sağlanabilmektedir.

İmmün checkpoint inhibitörleri, sitotoksik T lenfosit-4 (CTL-4), programlanmış ölüm (PD-1) ve onun ligandı (PDL-1) gibi hücre siklusunun immün kontrol mekanizmalarında önemli rolü olan proteinleri inhibe etmek üzere geliştirilmiş monoklonal antikordardan oluşan yeni anti neoplastik ajanlardır. Bu ilaçlar immün sistemi tümöre karşı aktive ederek onun yarattığı immün duyarsızlığı ortadan kaldırır. Bu ilaçların çok sayıda istenmeyen endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerden biri de tip 1 diyabet fizyopatolojisine benzer şekilde pankreas beta hücresi ve bileşenlerine karşı antikor gelişimi ve bunun sonucunda diyabet ortaya çıkarmasıdır. Ayrıca altta yatan tip 2 diyabet varlığında glukoz regülasyonunun bozulmasına yol açabilirler (38).

Hormonlar ve Diyabet

Yüksek dozda östrojen içeren oral kontraseptiflerin (OKS) insülin duyarlılığını azaltarak hiperglisemiye yol açabilecekleri gösterilmiştir. Bu etkiler kombine, düşük dozda östrojen ve progesteron içeren OKS ilaçlarda daha az oranda bildirilmiştir. Özellikle diyabetik risk faktörleri fazla olan kilolu ve obez kadınlarda bu etkiler daha belirgin olabilir (31).

Büyüme hormonu kontrinsüliner etkisi iyi bilinen bir hormondur. Bu nedenle yüksek dozlarda kontrolsüz olarak kullanıldığında insülin direncine yola açarak hiperglisemi yaratabilir. Bu etki akromegali hastalarında endojen GH artışı durumuna benzer bir etki yaratmaktadır.

SSA ilaçlar akromegali ve Cushing hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı paradoksal olarak hiperglisemiye yol açabilir. Özellikle pasireotide kullanımının bilinen en önemli yan etkisi hiperglisemi, de novo diyabet gelişimi veya altta yatan diyabetik tablonun kötüleşmesidir.

İlaçlarla İlişkili Diyabetik Hastaların Yönetiminde Temel Prensipler

İlaç ilişkili diyabet tanısı, tip 1 ve tip 2 diyabet gibi diğer diyabet tiplerinin dışlanması ve kullanılan ilaçların bu etkileri yapabileceğinin bilinmesi ile konulabilir. İlaçların diyabetojenik potansiyelleri oldukça farklıdır ve hastalığın ortaya çıkış biçimi, şiddeti ve süresi de çok değişken olabilir. Bazı ilaçların kullanımıyla saatler içinde geçici bir hiperglisemi gelişirken, bazı ilaçlar ise günler, haftalar veya aylar sonrasında aşikâr diyabete yol açabilir. Tüm ilaçların bir arada değerlendirildiği ilaç ilişkili diyabet insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak glukokortikoidler gibi diyabetik potansiyeli çok yüksek olan ilaçlar hakkında daha geniş bilgi ve deneyim bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımıyla hafif asemptomatik bir hiperglisemi

gelişirken, bazı ilaçların kullanımıyla ciddi diyabetik ketoasidoz gelişebildiği bildirilmektedir. Sedanter yaşam, glisemik indeksi ve kalori içeriği yüksek besinlerle düzensiz beslenme, obezite varlığı, uyku düzensizliği, ailede diyabet öyküsü olması, kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon varlığı gibi predispozan faktörler ilaç ilişkili diyabet gelişimine de zemin hazırlayabilir (31-34).

Tedavide en önemli aşama yukarıda belirtilen risklerin daha tedavi başlanmadan değerlendirilmesidir. Yüksek riskli bireylere, diyabetik potansiyeli olmayan tedavi seçenekleri öncelikle verilmelidir. Eğer riskli ilaçlar zorunlu olarak kullanılıyorsa, temel yaşam tarzı değişikliklerine hastaların mutlak uyumu sağlanmalıdır. Buna rağmen hiperglisemi veya diyabet gelişen bireylerde mümkünse ilaç bırakılmalı, mümkün değilse ilacın dozu veya periyodu azaltılmalıdır. Gerektiğinde benzer tedavi etkisi olan ancak, diyabet veya hiperglisemi yapıcı etkisi düşük bir başka ajanla kombinasyon yapılarak istenmeyen olay gelişim riski minimize edilmeli veya tedavi süresi kısa tutulmaya çalışılmalıdır. Örneğin hipertansiyon tedavisinde diyabetojenik potansiyeli iyi bilinen tiazid diüretikleri yerine, diyabetik mikrovasküler hasarı önleme konusunda faydaları gösterilmiş ACE enzim inhibitörleri veya ARB türü ilaçlar tercih edilmeli veya düşük dozda tiazid diüretikleri bu ilaçlarla kombine edilmelidir.

Hastalar diğer diyabet tiplerinde önerilen usul ve esaslarla takip edilerek hedefler korunmalıdır. Kılavuzların önerdiği glisemik hedefler sağlanıncaya kadar antidiyabetik ilaçlar kombine edilerek tedaviye devam edilmelidir. Sülfonilüre, tiazolidinedionlar, inkretin etkili ilaçlar, SGLT-2 inhibitörleri ve ihtiyaç halinde insülin tedavisine başlanarak, intensif tedavi ihtiyacı gözden kaçırılmamalıdır. Bazı hastalarda ilaç ilişkili hiperglisemi saatler ve günler içinde normale dönebilirken, kilo artışı ve ciddi insülin direnci yaratan glukokortikoidler gibi ilaçlara bağlı hiperglisemi yıllarca devam edebilir ve diyabet kalıcı hale gelebilir. Bu nedenle hastalar hem klinik olarak hem de riskli ilacın kullanımı konusunda değişen durumlar açısından sık sık kontrol edilmelidir (31-38).

TIP 3F: ENFEKSİYONLARA BAĞLI DİYABET

Diyabet ve enfeksiyon ilişkisi iki yönlü bir ilişkidir. Diyabetik hastalar her türlü enfeksiyon hastalığının gelişimi açısından büyük bir risk altındadır. Bunun tersi olarak enfeksiyonu bulunan bireylerde hiperglisemi ve aşikâr diyabet ortaya çıkma riski belirgin bir biçimde artmaktadır. Enfeksiyonlara bağlı diyabet özellikle virüs enfeksiyonları sonucunda ortaya çıkabilen bir durumdur. İnsan enterovirusları, rotaviruslar, kabakulak virüsü, kızamık virüsü ve sitomegalovirus tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiş önemli viruslardır. Ancak viral hastalıkların üç farklı diyabet tipine de yol açabildiği anlaşılmıştır. Bunlardan birisi otoimmüitenin indüklenmesi sonucunda tip 1 diyabet gelişmesi, ikincisi enfeksiyon ilişkili ağır pankreatit sonrası pankreatit ilişkili tip 3c diyabet, sonuncusu ise altta yatan risk faktörleri olan bireylerde tip 2 diyabetin aşikâr hale gelmesidir (39).

Gerek viral gerekse de bakteriyel enfeksiyonlar sırasında vücutta yaygın bir inflamasyon gelişir. Hem inflamasyonun kendisi hem de inflamasyona yanıt olarak salgılanan sitokinler insülin duyarlılığında azalmaya yol açar ve hiperglisemi ortaya çıkabilir. Bu durum son olarak Covid 19 pandemisi sırasında belirgin olarak görülmüştür (40).

Hangi tipte olursa olsun enfeksiyon ilişkili diyabet olguları glisemik kontrol açısından yakın takip edilmelidir. Akut ve kronik komplikasyonların ve kontrolsüz diyabet zemininde gelişebilecek mortalitesi yüksek fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi açısından glisemik kontrol oldukça önemlidir. Bu hastalarda gelişen diyabet tiplerinin seyrinin farklı ve hipergliseminin geçici olabileceği unutulmamalıdır.

Enfeksiyon ilişkili diyabet hastalarında stabil durum sağlanıncaya kadar başlangıçta insülin tedavisiyle etkin glisemik kontrol sağlanmalı, idame tedavisine ise hastalığın tipi ve düzeyi belirlendikten sonra geçilmelidir (39,40).

TIP 3G: TIP 1 DİYABET BENZERİ ATİPİK DİYABET FORMLARI

Bu başlık altında insülin reseptör antikoru ilişkili diyabet ve Stiff-man sendromu yer almaktadır. Literatüre baktığımızda tip A, tip B ve tip C insülin rezistansı tanımlamalarını görebiliriz. Tip A insülin rezistansı sendromu daha önceki bölümlerde de bahsettiğimiz gibi insülin reseptörünü kodlayan genlerde ortaya çıkan mutasyonlara bağlıdır. Tip B insülin rezistansı ise dolaşımda bu reseptörlere karşı antikor bulunması sonucunda ortaya çıkar. Tip C insülin rezistansı ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet hastalarında görüldüğü şekliyle multifaktöryel gelişen bir insülin direnci durumudur.

Anti-insülin reseptör antikoru ilişkili diyabet veya tip B insülin rezistansı sendromu oldukça nadir görülen, nedeni bilinmeyen, IgG poliklonal antikorların insülin reseptörüne bağlanması sonucu insülin etkisinin bloke edilmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Antikorlar nedeniyle insülin düzeyi giderek artmakta, anormal metabolik ve hücreyel yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Antikorlar nadir olarak insülin benzeri etki göstererek hipoglisemiye de yol açabilmektedir. Bu agonist-antagonist etkileri nedeniyle, hastalarda hiperglisemi, hipoglisemi veya bu durumların dönüşümlü atakları ile prezente olabilirler. Bu nedenle tanı konulması oldukça güçtür. 40-60 yaşlarında, kadınlarda ve başka bir otoimmün durum varlığında daha sık görülebildiği bildirilmektedir. Bu hastalar metabolik sendrom veya tip C insülin rezistansı hastalarının aksine genellikle zayıf veya normal kiloludurlar ve akantozis nigricans sık görülen bir bulgudur. SLE birlikteliği sıktır. Endokrin açıdan Hashimoto hastalığı ve tip 1 diyabet birlikteliği sık olarak tanımlanmıştır. 3 ünite/kg/gün ve üzerinde günlük insülin ihtiyacı olan hastalar bu hastalık açısından tetkik edilmelidir. Etkin bir tedavisi yoktur, ancak immünsupressif tedaviler denenebilir. Plazmaferez, steroidler, azotiopirin, mikofenil mofetil ve siklofosfamid kullanımının olumlu etkilerini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Spontan veya immünsupressif tedaviler sonrası remisyon görülebilir. Diyabete özgü mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebileceği için uzun dönem takipler unutulmamalıdır (40).

Stiff-man sendromu, progressif kas sertlik ve tekrarlayan ağrılı kas spazmları ile karakterize nedeni bilinmeyen, otoimmün olduğu düşünülen edinsel bir hastalıktır. Spazmlar spontan veya provakatif olarak ortaya çıkabilir. Hastalık ilerleyici özellik gösterebilir ve yaşamı tehdit edebilir. Genellikle diyabet başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir. Vitiligo, pernisiyöz anemi ve tiroititlerle birlikteliği bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmında glutamik asit dekarboksilaza karşı anti GAD antikoru pozitif olarak bulunur. Ancak bu antikorun hastalığın doğrudan sebebi olduğu konusunda şüpheler vardır. Tanı karakteristik klinik bulgular, hastanın öyküsü, anti GAD antikorları ve EMG ile konulabilir. Kesin tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın kas semptomlarının önlenmesinde GABA-erjik agonistler, benzodiazepinler, baklofen ve gabapentin etkin bulunmuştur. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Diyabeti bulunan bireylerde dikkatli tiplendirme sonrasında insülin tedavisi verilebilir (41).

TIP 3H: DİYABETLE İLİŞKİLİ DİĞER GENETİK DURUMLAR

Bu grupta, etyolojisi, kalıtım biçimi, hasta tipleri, takip ve tedavi özellikleri birbirinden farklı çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların ortak noktası ise çoğunun klinik seyri içerisinde diyabetin bulunması veya hastalık bulgularına eşlik etmesidir. Dolayısıyla temel hastalığın tedavisi dışında ortaya çıkan diyabetin spesifik olarak tedavisi gerekmektedir. Bu kitabın amacı her birisi bir bölüm oluşturabilecek bu hastalıkları bütünüyle tartışmak olmadığı için bu hastalardaki diyabet tipi hakkında kısa bilgiler verilecektir.

Alström sendromu; progressif görme ve sensöryonöral işitme kaybı, infantil başlangıçlı akut kardiyomiopati, obezite, insülin direnci, akantozis nigricans, tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi, NASH ve kronik böbrek yetmezliği ile karakterize oldukça nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Hipotiroidizm, hipogonadizm eşlik edebilen diğer endokrin bozukluklardır. Hastalarda öğrenme güçlüğü ve mental retardasyon vardır. Tanı moleküler genetik testlerde patojenik biallelik ALMS1 varyantının saptanması ile konulur. Hastalığın spesifik veya önleyici bir tedavisi yoktur. Multidisipliner ekip çalışması ile her bir kardinal durum tek tek ele

alınarak tedavi edilmeye çalışılır. Diyabet ve insülin rezistansının tedavisi standart önlem ve ilaçlarla yapılmalıdır (42).

Down sendromu; Trizomi 21 en sık görülen kromozomal hastalıktır. Hastalarda tipik yüz ve vücut yapısı ve ekstremitelerde değişiklikleri yanında mental retardasyon, entelektüel gerilik, konjenital kalp hastalıkları, obstrüktif uyku apne sendromu, hematolojik maligniteler, gastrointestinal anomaliler, çölyak hastalığı ve çok sayıda endokrin bozukluk bir arada bulunur. Bu bozukluklar başlıca; obezite, tiroid disfonksiyonu, osteoporoz, kısa boy, diabetes mellitus ve infertilitedir. Bu hastalarda otoimmün hastalıklara yatkınlık olduğu için hem tip 1 diyabet, hem de obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet görülebilir (43).

Friedreich tipi ataksi, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyomyopati, skolyoz, diyabet ve diğer bulgularla seyreden bir multisistem hastalığıdır. FXN geninde mutasyon sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif bir bozukluktur. Çocuklukta prezente olmasına rağmen yaşam boyu devam eder. Bu hastalarda da hem tip 1 hem de tip 2 diyabet ortaya çıkabilir. Görme ve işitme kayıpları, üriner disfonksiyon ve depresyon görülebilir. Bu nedenle hastaların multidisipliner bir ekiple ömür boyu yakın takibi gerekir. Diyabet tedavisi hastalığın tipine göre ve öncelikle insülin ile planlanmalıdır (44).

Huntington korea; otozomal dominant olarak kalıtılan bir nörodejeneratif hastalıktır. 4. Kromozom üzerinde ortaya çıkan CAG tekrar bozuklukları sonucunda SSS nöronlarında Huntington isimli proteinin aşırı birikimi ve nöronal dejenerasyon başlar. Hastalığın ortaya çıktığı yaşa göre klinik bulguların şiddeti değişkendir. Bu hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının sağlıklı popülasyona göre 7 kat daha sık olduğu görülmüş, ancak bunun nedeni tam olarak belirlenememiştir (45).

Klinefelter sendromu; en sık görülen seks kromozom anomalisidir ve hastaların büyük çoğunluğu 47 XXY kromozom yapısına sahiptir. Hipergonadotropik hipogonadizmi bulunan bu bireyler önkoid vücut yapısı, streak gonadlar, jinekomasti ve yaygın adiposite gösterirler. Hipogonadizme eşlik edebilen en önemli bozukluklar hafif mental retardasyon, entelektüel gerilik, hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riskidir. Diyabet gelişimi hipogonadizm ile ilişkili bulunsa da testosteron replasmanı ile glisemik kontrolde iyileşme arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle insülin rezistansı ve tip 2 diyabet tedavisindeki genel yaklaşımlar bu hastalar için de geçerlidir (46).

Laurence-Moon-Biedl sendromu; oldukça nadir görülen otozomal resesif geçişli bir genetik bozukluktur. Primer ve sekonder sonuçları olan konjenital bir siliopatidir. Bu patoloji sonucunda gözde pigmente retinopati, ron ve kon distrofileri, polidaktili, santral obezite, genital anomaliler, mental retardasyon ve düşük okul başarısı görülür. Sekonder sonuçları ise gelişme geriliği, hipogonadizm, konuşma bozuklukları, dental bozukluklar, ataksi, olfaktör defektler, diabetes mellitus ve konjenital kalp hastalıklarıdır. Doğumdan itibaren olan trunkal obezitenin bir sonucu olarak bu hastalarda tip 2 diyabet gelişir. Bu hastaların yeme dürtülerini kontrol edebilmek güçtür. Bu nedenle hastaların eğitimi, yaşam tarzı değişikliklerine uyumu ve tip 2 diyabet tedavi algoritmasına uygun tedavileri gerekir (47).

Miyotonik distrofi; tüm dünyada en sık görülen musküler distrofilerdir. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki tipi vardır. Her iki tipte de nükleotidlerin tekrar bozuklukları sonucu istenmeyen ekspansiyonları vardır. Bu hastalıklar multisistemik hastalıklardır. İskelet sistemi, kalp, SSS, gözler ve endokrin sistem etkilenebilir. Bu hastalarda periferik bir insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır. Bunların sonucunda tip 2 diyabet gelişir (48).

Porfiriya; hem biyosentez yollarında rol alan enzimlerin defekti sonucunda gelişen kalıtsal veya edinsel olabilen bir hastalık grubudur. Akut intermittan porfiri, hepatik profobilinojen deaminazın parsiyel eksikliği sonucunda gelişen otozomal dominant bir metabolik hastalıktır. Bunun sonucunda nörotoksik hem prekürsörleri ortaya çıkar. İlk basamak tedavisi karbonhidrat yüklemesidir. Ancak bu durum glukoz metabolizma bozukluklarına ve hepatik düzeyde insülin direncine yol açar. Tedavide insülin başta olmak üzere antidiyabetiklerin kullanımı önemlidir (49).

DİDMOAD sendromu; veya diğer adıyla Wolfram sendromu diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, nörodejenerasyon ve işitme kaybıyla seyreden multisistemik bir

hastalıktır. WSF1 ve WSF2 genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik olarak endoplazmik retikulumun etkilendiği bir genetik hastalıktır. Bu nedenle endoplazmik retikulumun çok aktif olduğu pankreas beta hücresi ve nöronlar hastalıktan daha fazla etkilenir. Hastalıktan etkilenen bireylerde juvenil başlangıçlı bir diyabet geliştiği için tedavide insülin kullanımı önerilmektedir (50).

Turner Sendromu (45X); X kromozomlarından birinin komplet veya parsiyel kaybı sonucunda gelişen, kadınlarda en yaygın görülen kromozom anomalilerinden birisidir. Hastalarda tipik yüz ve vücut yapısı bulunmaktadır. Tedavi edilmemiş bireylerde seksüel infantilizm ve büyüme geriliği dikkati çeker. Bu hastalarda insülin rezistansı sonucunda yüksek oranda glukoz metabolizma bozukluklar, %15-50 oranında tip 2 diyabet ve artan sıklıkta tip 1 diyabet görülebilir (51).

Prader Willi Sendromu; oldukça nadir görülen, genellikle babadan geçen 15q11.2-q13 geninin kaybı sonucu ortaya çıkan genetik bir sendromdur. Ömür boyu süren, tipik gelişim ve beslenme bozuklukları, endokrin, metabolik ve davranışsal bozukluklarla seyreden bir hastalıktır. Hastaların %20'sinde tip 2 diyabet ortaya çıkar (52).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078.
3. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Ankara; 2020: 15-26.
4. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Giau VV. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 30;21(9):3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
5. Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. 2022 Feb 24. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
6. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):237-50. doi: 10.1210/clinem/dgaa710.
7. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1047-56, <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>.
8. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar;28(3-4):251-63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
9. Arslan D, Kurtoğlu S, Kendirci M, Çiftçi A. Donohue's syndrome (Leprechaunism). *Erciyes Tıp Dergisi*. 1995; 17(1): 67-70.
10. Kosztolanyi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin gene mutations: a syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. *Eur J Pediatr*. 1997;156:253-5.

11. Akinci B, Onay H, Demir T, Ozen S, Kayserili H, Akinci G, Nur B, Tuysuz B, Nuri Ozbek M, Gungor A, Yildirim Simsir I, Altay C, Demir L, Simsek E, Atmaca M, Topaloglu H, Bilen H, Atmaca H, Atik T, Cavdar U, Altunoglu U, Aslanger A, Mihci E, Secil M, Saygili F, Comlekci A, Garg A. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2759-67. doi: 10.1210/jc.2016-1005.
12. Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010;16:324-33.
13. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol.* 2013 Sep 12;169(4):R71-80. doi: 10.1530/EJE-13-0327.
14. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore).* 2004 Jul;83(4):209-222. doi: 10.1097/01.md.0000133625.73570.54.
15. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)- are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013; 24:203-6.
16. Hart P.A, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 November; 1(3): 226-237. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
17. Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP.* 2019;20(5):121-125.
18. Kayani, K., R. Mohammed, and H. Mohiaddin. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 20.
19. Lewis D, Norton MC, Buzzard LN. CF Related Diabetes. *Cystic Fibrosis in Primary Care.* Cham, Springer; 2020: 117-25.
20. Utzschneider K, Kowdley K. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6, 26-33. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.241>.
21. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol.* 2009 Jun;46(2):85-95. doi: 10.1007/s00592-009-0112-9.
22. Ferràu F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358.
23. Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Jun;27(3):140-145. doi: 10.1097/MED.0000000000000537.
24. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, Lombardi G, Colao A. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:77-81. doi: 10.1159/000314319.
25. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):371-403. doi: 10.1210/endrev/bnz004.
26. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
27. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT, Kulke M, Oeberg K, Rindi G, Sorbye H, Welin S; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200. doi: 10.1159/000457956.
28. Ronen JA, Gavin M, Ruppert MD, Peiris AN. Glycemic Disturbances in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cureus*. 2019 Apr 27;11(4):e4551. doi: 10.7759/cureus.4551.
29. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):2035-2044. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4.
30. Guastamacchia E, Triggiani V, Aglialoro A, Aiello A, Ianni L, Maccario M, Zini M, Giorda C, Guglielmi R, Betterle C, Attanasio R, Borretta G, Garofalo P, Papini E, Castello R, Ceriello A. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) & Italian Association of Clinical Diabetologists (AMD) position statement: diabetes mellitus and thyroid disorders: recommendations for clinical practice. *Endocrine*. 2015 Jun;49(2):339-52. doi: 10.1007/s12020-014-0474-9.
31. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015 Dec;38(12):1153-68. doi: 10.1007/s40264-015-0339-z.
32. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas*. 2017 Oct;104:80-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.08.006.
33. Shah RV, Goldfine AB. Statins and risk of new-onset diabetes mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):e282-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122135.
34. Fève B, Scheen AJ. When therapeutic drugs lead to diabetes. *Diabetologia*. 2022 May;65(5):751-762. doi: 10.1007/s00125-022-05666-w.
35. Clark C, Burge MR. Diabetes mellitus associated with atypical anti-psychotic medications. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(4):669-83. doi: 10.1089/152091503322250695.
36. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014 Jan;6(1):9-20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
37. Rysz J, Franczyk B, Radek M, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. Diabetes and Cardiovascular Risk in Renal Transplant Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 26;22(7):3422. doi: 10.3390/ijms22073422.
38. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB (2021) Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 17(7):389–99. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>.
39. Christen U, Bender C, von Herrath MG. Infection as a cause of type 1 diabetes? *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):417-23. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283533719.
40. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb;172:108637. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108637.
41. Martins LM, Fernandes VO, Carvalho MMD, Gadelha DD, Queiroz PC, Montenegro Junior RM. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Aug;64(4):337-348. doi: 10.20945/2359-3997000000257.

42. Bettini V, Maffei P, Pagano C, Romano S, Milan G, Favaretto F, Marshall JD, Paisey R, Scolari F, Greggio NA, Tosetto I, Naggert JK, Sicolo N, Vettor R. The progression from obesity to type 2 diabetes in Alström syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:59–67.
43. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):61-66. doi: 10.1097/MED.0000000000000382.
44. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidiscip Healthc*. 2021 Jun 28;14:1645-58. doi: 10.2147/JMDH.S292945.
45. Montojo MT, Aganzo M, González N. Huntington's Disease and Diabetes: Chronological Sequence of its Association. *J Huntingtons Dis*. 2017;6(3):179-88. doi: 10.3233/JHD-170253.
46. O'Connor MJ, Snyder EA, Hayes FJ. Klinefelter Syndrome and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Jul 31;19(9):71. doi: 10.1007/s11892-019-1197-3.
47. Kumar A, Husain A Sr, Saleem A, Khawaja UA, Virani S. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. *Cureus*. 2020 Nov 5;12(11):e11355. doi: 10.7759/cureus.11355.
48. Winters SJ. Endocrine Dysfunction in Patients With Myotonic Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):2819-2827. doi: 10.1210/clinem/dgab430.
49. Solares I, Izquierdo-Sánchez L, Morales-Conejo M, Jericó D, Castellón FJ, Córdoba KM, Sampedro A, Lumbreras C, Moreno-Aliaga MJ, Enríquez de Salamanca R, Berraondo P, Fontanellas A. High prevalence of insulin resistance in asymptomatic patients with acute intermittent porphyria and liver-targeted insulin as a novel therapeutic approach. *Biomedicines*. 2021 Mar 5;9(3):255. doi: 10.3390/biomedicines9030255.
50. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):6. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.
51. Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G, Gang X. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7;10:49. doi: 10.3389/fendo.2019.00049.
52. Clerc A, Coupaye M, Mosbah H, Pinto G, Laurier V, Mourre F, Merrien C, Diene G, Poitou C, Tauber M. Diabetes Mellitus in Prader-Willi Syndrome: Natural History during the Transition from Childhood to Adulthood in a Cohort of 39 Patients. *J Clin Med*. 2021 Nov 15;10(22):5310. doi: 10.3390/jcm10225310.

TIP 4 DIABETES MELLITUS

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik döneminde en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve özellikle üç nedenden dolayı oldukça ilgi gören bir konudur. İlk olarak, yüksek riskli popülasyonlarda gebe kadınların %16'sını ilgilendiren çok yaygın bir durumdur. İkincisi, hem anneyi hem de yenidoğanı etkileyerek yol açtığı olumsuz gebelik sonuçlarının uygun tedavi ile azaltılabilesidir. Son olarak, annede ve çocukta yaşamlarının ileri dönemlerinde gelişebilecek insülin direnci, obezite, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskidir. Patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Doku insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonu gestasyonel diyabet patofizyolojisinin kritik bileşenlerini oluşturmaktadır. Endokrinoloji ve jinekoloji dahil olmak üzere birçok ulusal ve uluslararası derneklerin çalışmalarına ve gestasyonel diyabete adanmış yıllarca süren araştırmalara rağmen tarama ve tanı koymak için hâlâ bir fikir birliğine varılamamıştır. Tıbbi beslenme tedavisi ile fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri, tedavinin temelini oluşturmaktadır ve çoğu kadında bu tedavi yeterli olmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile glisemik hedeflere ulaşamadığında farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. İnsülin tedavide altın standart olsa da, iki oral ajan, metformin ve glibenklamid (gliburid) bazı uluslararası dernekler tarafından tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı konan kadınların doğumdan sonra çoğunlukla, 6 ila 12. haftalar arasında 75 gram oral glukoz tolerans testi ile taranması tavsiye edilmektedir. Bu kadınlarda ilerleyen dönemde tip 2 diabetes mellitus gelişme riski nedeniyle, risk faktörlerine bağlı olarak belirli aralıklarla takibe devam edilmelidir. Ancak gestasyonel diyabetin patofizyolojisi, tarama ve tanı yöntemleri, tedavisi ve uzun dönem etkileri ile ilgili aydınlatılması beklenen belirsizlikler, bu konunun tıp camiasını meşgul etmeye devam edeceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabet, tarama, oral glukoz tolerans testi, insülin, izlem

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik döneminde en sık görülen metabolik komplikasyonlardan biridir. Klasik olarak ilk kez gebelik esnasında ortaya çıkan veya fark edilen değişken şiddette hiperglisemi ile karakterize glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Gestasyonel diyabete genellikle gebeliğin 24. ila 28. haftalarında yapılan taramalarla tanı konmaktadır. Ancak bu tanımın muhtemelen önceden var olan ve tanı konmamış diyabetik kadınları kapsamaması, bazı uluslararası derneklerde, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı diyabetten ayrılması için ayrı bir adlandırma yapma gerekliliğini gündeme getirmiştir (1,2). Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği [International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG)], Amerikan Diyabet Derneği [American Diabetes Association (ADA)], Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)], Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)] gibi dernekler, GDM terimine ek olarak, insülin direncinin baskın olmadığı gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan ve standart diabetes mellitus (DM) kriterlerine göre tanı konulan diyabet için “aşikar diyabet” ya da “gebelikte tanı konulan diabetes mellitus” terimini

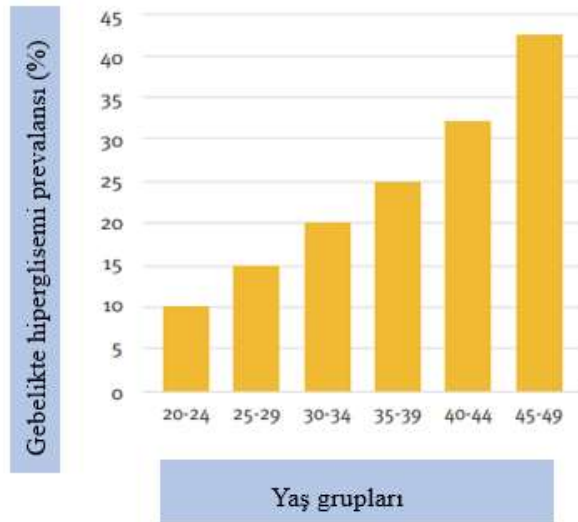
kullanmayı seçmişlerdir (1-3). Bu konudaki seçkin derneklerden biri olan Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)] ise eski terminolojiyi kullanmaya devam etmektedir. Pregestasyonel diyabet tanımı ise gebelikten önce bilinen tip 1, tip 2 veya daha nadir diyabet formları ile takip edilen kadının gebe kalması durumunda kullanılmaktadır (1,2).

TARİHÇE

Alman araştırmacı Dr. Benewitz, 1824 gibi erken bir tarihte ilk defa gebelikte ortaya çıkan diyabetten bahsetmiştir. Lambie ilk kez 1926 yılında gebeliğin 5. veya 6. ayında diyabet belirtilerinin ortaya çıktığını bildirmiştir. Bununla birlikte “gestasyonel diyabet” terimi 1957 yılında Carrington tarafından ortaya atılmış, ancak John O’Sullivan’ın 1961 ve 1964 yıllarındaki yayınlarından sonra daha da dikkat çekmiştir (4).

PREVALANS

Gebelikte diyabet sıklığı, obezite epidemisinin yanında tip 2 diyabet prevalansının artması, kadınların daha ileri yaşta hamile kalması (doğum yaşının artması) ve sedanter yaşam tarzının daha fazla benimsenmesi nedeniyle artmaktadır (1,2,5). 2021 yılındaki verilere göre yaş gruplarına göre değişimi Şekil 1’de gösterilmiştir (2).



Şekil 1. Yaş gruplarına göre 2021 yılındaki gebelikteki hiperglisemi prevalansı

Dünya çapında prevalansı, altta yatan popülasyonun özelliklerine ve uygulanan tanı kriterlerine göre değişmektedir. Asyalı ve Filipinli kadınlarda GDM prevalansı, Hispanikler, Hispanik olmayan beyaz kadınlar ve Afroamerikalılara göre daha yüksektir (6). Dünyanın farklı coğrafi bölgelerine göre GDM prevalansı Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Dünyada farklı bölgelerdeki gestasyonel diabetes mellitus prevalansı

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 20-49 yaş arasındaki gebelerdeki hiperglisemi ile ilgili 2021 yılı verileri Tablo 1’de verilmiştir (2).

Tablo 1. 20-49 yaş arasındaki gebelerdeki 2021 yılındaki küresel hiperglisemi tahminleri

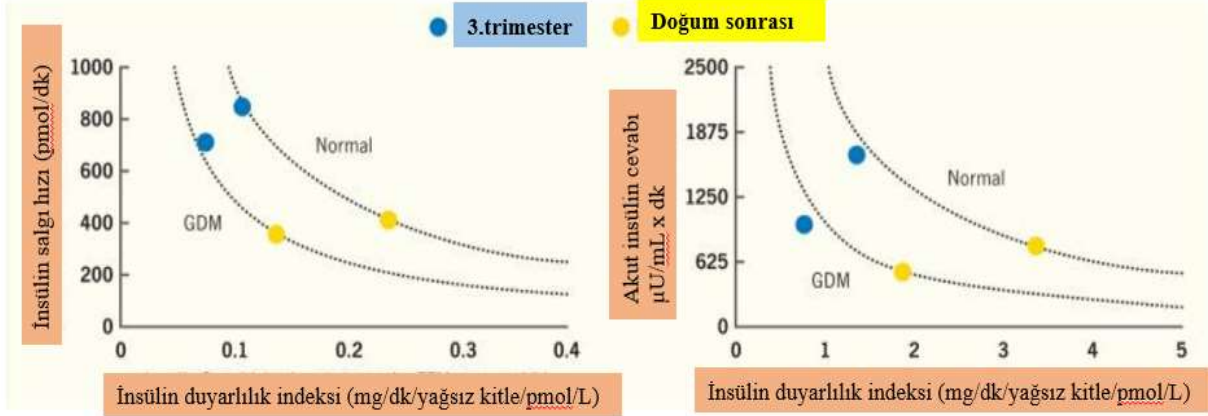
Gebelikteki hiperglisemi	Sıklık
Dünyadaki prevalansı	%16.7
Etkilenen canlı doğum sayısı	21.1 milyon
Gestasyonel diyabetten kaynaklanan vakaların oranı	%80.3
İlk kez gebelikte tespit edilen diğer diyabet çeşitlerine bağlı vakaların oranı	%9.1
Pregestasyonel diyabet vakalarının oranı	%10.6

Türkiye’de ise 1990’lı yıllarda %2 civarında olan GDM prevalansının, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması-II verilerine göre %6.5’e yükseldiği bildirilmiştir (7). Özellikle GDM prevalansını tespit etmek amacıyla 2018 yılında 2.643 gebede yapılan Türkiye Gestasyonel Diyabet Prevalansı çalışmasında ise kentsel ve kırsal bölgeler arasında anlamlı bir fark olmadan GDM sıklığı %16.2 olarak saptanmıştır (8). Ülkemizdeki bu artış da dikkat çekicidir.

PATOGENEZ

Kadın metabolizması, gebelikte hem fetüse gerekli besinleri ve oksijeni sağlamak, hem de doğum ve emzirme döneminde ekstra enerji depolarını doldurmak için karbonhidratlar, yağlar ve proteinler açısından çok sayıda değişikliğe uğramaktadır (1,3,9). Patogenezden bahsetmeden önce gebelikteki normal fizyoloji ile ilgili iki önemli konunun bilinmesi önemlidir. Birincisi; gebeliğe, normalde gebeliğin ortalarından başlayarak 3. trimesterde en yüksek noktaya ulaşan, tip 2 diyabetli bireylerde görülene benzer tarzda ilerleyici insülin direncinin eşlik etmesidir (10). İnsülin direnci, artan maternal yağlanma ile birlikte human plasental laktojen (hPL), büyüme hormonu (GH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), prolaktin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve leptin de dahil olmak üzere plasentadan salgılanan hormonlar ve adipokinlerin insülin duyarsızlaştırıcı etkilerinin bir kombinasyonundan kaynaklanıyor gibi

görülmektedir (3,4,6,9,10). Ek olarak, gebelik sırasında artan östrojen, progesteron ve kortizol glukoz insülin dengesinin bozulmasına yol açmaktadır (11). İkinci önemli konu ise giderek artan insülin direncini telafi etmek için pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasının artışıdır (3,4,10). Sonuç olarak, GDM'li kadınlar insülin direncindeki gebelikte ilgili değişikliklere, gestasyonel diyabeti olmayanlara göre paralel ancak onlardan daha düşük bir eğri ile uyum sağlamaktadır (12). Bunun nedeni normal gebelikteki glukoz düzenlenmesini de açıklayan β -hücre kompansasyonudur (Şekil 3), (12).



Şekil 3. Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan kadınlarda gebelik sırasında ve sonrasında β -hücre kompansasyonu

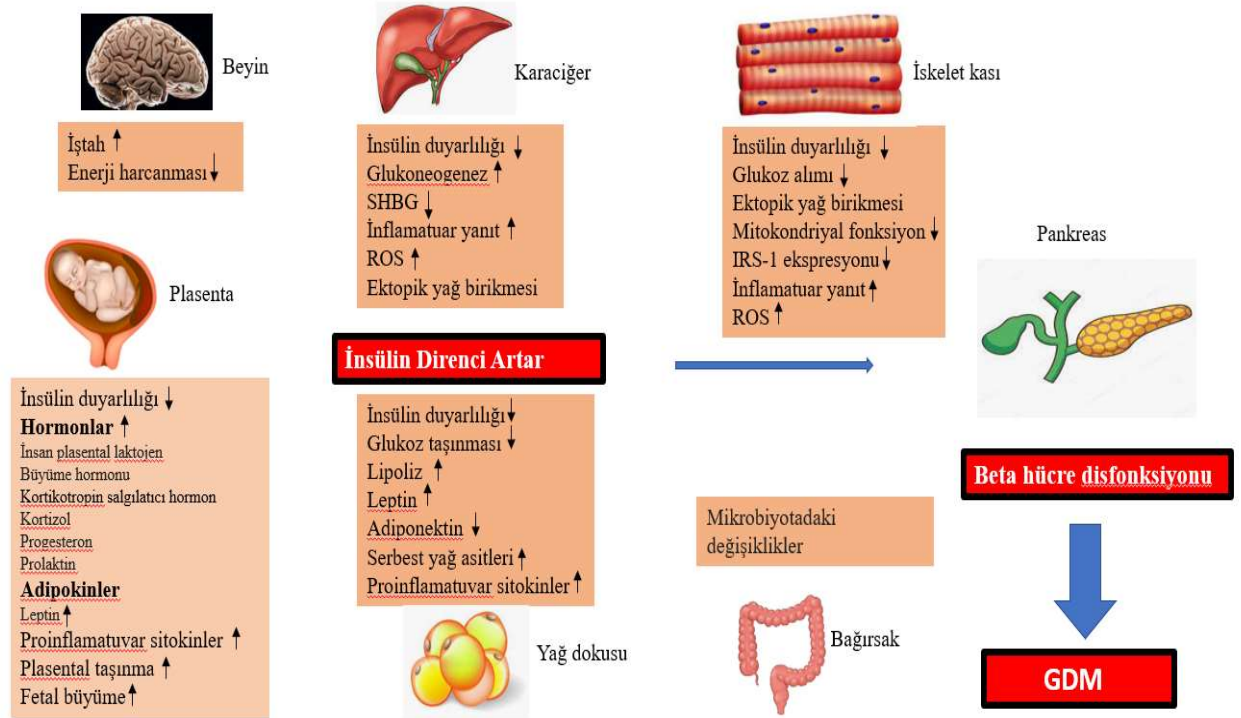
Gestasyonel diyabet, insülin ihtiyacını karşılayamayan yetersiz insülin seviyeleri ile karakterizedir (13). Patogenezi tam olarak anlayılamamakla birlikte genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu olabileceği öne sürülmüştür (5). Genellikle kronik insülin direnci zemininde gelişen β -hücre disfonksiyonunun neticesinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hem doku insülin direnci hem de β - hücre fonksiyon bozukluğu GDM patofizyolojisinin kritik bileşenlerini oluşturmaktadır (3, 6).

Gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda iki tür insülin direnci vardır (13). Birincisi, geç gebeliğin fizyolojik insülin direncidir (13). Azalan insülin duyarlılığı, çoğunlukla, postreseptör düzeydeki defektlerden kaynaklanmaktadır. İnsülin sinyalizasyonundaki değişiklikler, özellikle iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımında azalmaya neden olmaktadır. Doğumdan sonra insülin direncinin hızla azalması gerçeği, bu duruma en çok katkıda bulunanların ön planda plasental büyüme hormonu ve TNF- α gibi plasental hormonlar olduğunu düşündürmektedir (3,10,13). İkinci insülin direnci formu; gebelikten önce mevcut olan ve gebelik sırasında insülin direncine yol açan fizyolojik değişikliklerle şiddetlenen daha kronik bir formdur. Bu nedenle, GDM'li kadınların çoğunda edinilmiş ve kronik insülin direncinin bir kombinasyonu mevcuttur ve geç gebelik döneminde normal kadınlara göre insüline biraz daha dirençlidir (13).

İnsülin yetmezliğine yol açan pankreatik β -hücre disfonksiyonunun nedenleri tam olarak aydınlatılmamış olsa da, gebelik dışındaki diyabet patofizyolojisinde üç genel kategori belirlenmiştir.

1. Otoimmün β -hücre disfonksiyonu
2. Monogenik
3. Kronik insülin direnci ile ilişkili β -hücre disfonksiyonu

Bu üç kategorinin her birinin GDM olgularında β -hücre disfonksiyonuna katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur (3, 10, 13). Patofizyolojisine katkıda bulunan veya etkilenen organlar Şekil 4'de gösterilmiştir (3, 9).



Şekil 4. Gestasyonel diyabet patofizyolojisine dahil olan organlar

GDM: gestasyonel diabetes mellitus, IRS-1: insülin reseptör substrat-1, ROS: reaktif oksijen türleri, SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin

Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi ile ilgili açıklanmaya ihtiyaç duyulan birçok eksik nokta mevcuttur. Bu boşlukların doldurulması, hem GDM gelişiminin önlenmesinin hem de tedavide yeni gelişmelerin yolunu açabileceğini düşündürmektedir.

GESTASYONEL DİYABETİN ÖNEMİ

Gestasyonel diyabet, kısa ve uzun vadeli, anne, fetus ve yenidoğan açısından çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilir (1,3,4,6,13). Bu komplikasyonlar Tablo 2’de özetlenmiştir. Tedavi ile bazı kısa vadeli olumsuz sonuçların riski azaltılabilse de uzun vadeli komplikasyonlar üzerindeki etkisi net değildir. Ancak, komplikasyon beklenme ihtimali pregestasyonel diyabetlilere göre daha düşüktür.

Tablo 2. Gestasyonel diyabetin kısa vadeli maternal, fetal ve neonatal olumsuz etkileri

Maternal	Fetal	Neonatal
Spontan abortus	Makrozomi	Sıkıntılı solunum sendromu
Preeklampsi	Gelişme geriliği	Hipertrofik kardiyomiyopati
Gestasyonel hipertansiyon	Doğum travmaları	Hipoglisemi
Polihidroamniyoz	Konjenital malformasyonlar	Polisitemi
İdrar yolu enfeksiyonları		Hiperbilirubinemi
Erken doğum		Hipokalsemi
Travmatik doğum		Hipomagnezemi
İndüklenmiş vajinal doğum		Perinatal asfiksi
Sezaryanla doğum		Ölü doğum
Postpartum kanama		
Postpartum enfeksiyon		

Maternal Etkileri

Gebelik seyrinde GDM'li kadınlarda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi gelişme riski normal gebelere kıyasla daha yüksektir. Preeklampsi ve GDM'nin ortak fizyopatogenetik özellikler taşıdığı belirtilse de etyolojisi net değildir (14). Gebelik öncesindeki obezite, gebelik sırasındaki aşırı kilo alımı ve glisemik kontrolün yetersiz olması, gebelik sırasında görülen hipertansif bozuklukların riskini artırır (6,14,15).

Preterm doğumlar gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelen doğumlardır (6,14). Her ne kadar eski yıllara göre sıklığının azaldığı gözlemlense de, perinatal morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Fetal ölüm veya omuz distosisi gibi komplikasyonları önlemek için indüklenen preterm doğumun faydaları, doğuma bağlı morbiditeler göz önüne alınarak dengelenmelidir (16). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası glukoz değerleri ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ancak açlık glukoz değerlerinden etkilenmediği bildirilmiştir (6,14).

Diyabeti olmayan gebelere göre GDM'de polihidroamniyoz daha sık oranda görülür. Etiyolojisi net olmamakla birlikte, fetal hiperglisemiye bağlı fetal poliüri, azalmış fetal yutma ile gastrointestinal obstrüksiyonlar ve amniyotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması öne sürülen mekanizmalardır (17).

Sezaryen doğum olasılığının artması, doğum travmaları ile ilişkili komplikasyonların gelişmesinin önlenmesinden ve/veya annede GDM olduğu bilgisine dayanarak obstetrik tedavideki değişikliklerden kaynaklanabilir (18). Kontrollerle kıyaslandığında (%9.5), diyet ile takip edilen gebelerin %17'sinin, ilaç tedavisine ihtiyaç duyanların %25'inin sezaryen ile doğum yaptığı bildirilmiştir (19). Postpartum enfeksiyon, kanama ve tromboz riskinde artışa neden olur (6,14).

Fetal Etkileri

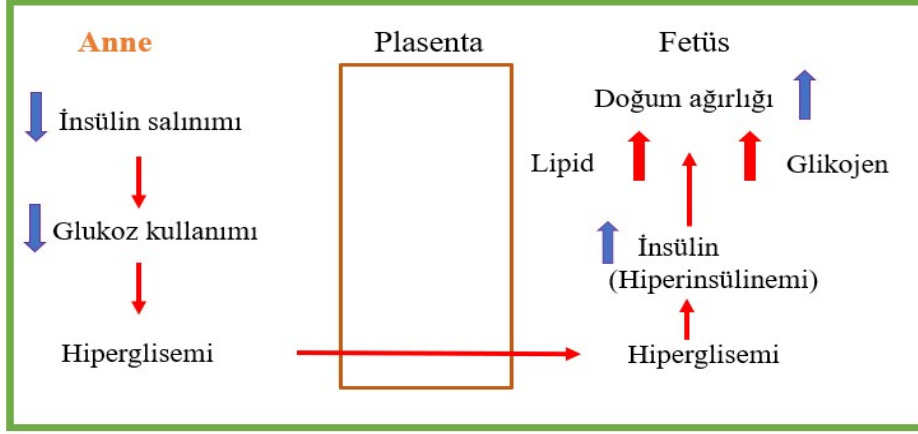
Aşırı fetal büyüme; makrozomi veya gebelik haftasına göre iri bebek (LGA: Large for Gestational Age) olarak ifade edilebilir. Makrozomi, gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 ila 4500 gr'ın üzerindeki doğum ağırlığı olarak tanımlanırken, LGA ise gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde olmasıdır (20). En sık görülen fetal komplikasyonlardan biridir (16). Gestasyonel diyabetli annelerden doğan bebeklerde yaklaşık %15-45 oranında görülebilen makrozomi normoglisemik kontrollerle (%12) kıyaslandığında 3 kat daha yüksek bulunmuştur (21). Maternal hiperglisemiden farklı olarak, maternal obezite makrozominin güçlü ve bağımsız bir belirleyicisidir (21). Patofizyolojisi yaygın olarak Pederson hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır (Şekil 5) (21). Annedeki glisemik kontrol bozulduğunda ve serum glukoz seviyesi yükseldiğinde, glukoz plasentayı geçer ancak insülin geçemez. İkinci trimesterde, fetal pankreas hiperglisemiye yanıt verir ve otonom bir şekilde insülin salgılar (hiperinsülinemi).

Hiperglisemi ve hiperinsülinemi kombinasyonu, fetüste protein ve yağ depolarında artışa neden olarak makrozomi gelişiminde rol oynar (1,6,16,20,21).

Makrozomi, sezaryen doğum, postpartum kanama, vajinal yırtıklar, doğum travmaları, asfiksi, respiratuvar distress sendromu ve hipoglisemi riskini artırır. Ayrıca makrozomik bebeklerin yaşamlarının ileri dönemlerinde diyabet ve ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır (20,21).

Omuz distosisi doğumda öngörülemeyen ve önlenemeyen bir eylem olarak bilinse de bazı araştırmacılar öngörebilmek için etkili bir model oluşturmaya çalışmışlardır. Her ne kadar makrozomik fetüslerde risk daha yüksek ise de, normal doğum ağırlıklı fetüslerde de %50 oranında görülür. Omuz distosisi ile ilişkili risk faktörleri; diyabet, ailede diyabet öyküsü,

makrozomi, ileri anne yaşı, gebelik dönemi, Hispanik etnisite ve android pelvis yapısıdır (17). Bu komplikasyonun, hem açlık hem de OGTT sonrası maternal glukoz değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,14). Omuz distosisi, humerus ve daha az oranda klavikula kırıkları gibi iskelet yaralanmalarına ve brakial pleksus zedelenmesine yol açabilir. Doğum ağırlığı 4.500 g ve üzeri olan yenidoğanlarda doğum travması riskinin 6 kat, brakial pleksus zedelenmesi riskinin yaklaşık 20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (21).



Şekil 5. Modifiye edilmiş Pederson hipotezi ile açıklanmaya çalışılan makrozomi patofizyolojisi

Konjenital malformasyonlar daha sık oranda pregestasyonel diyabette görülse de, GDM'li annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon riski maternal açlık glukozu, beden kitle indeksi (BKİ) ve tanı anındaki erken gebelik yaşı ile artar (20). Yaygın olarak bu anomaliler kalp veya merkezi sinir sistemini etkiler. Büyük damarların transpozisyonu, koarktasyon, septal defektler, spina bifida gibi nöral tüp defektleri ve kaudal regresyon sendromu sık görülen anomalilerdendir. Kaudal regresyon sendromu nadir görülen ancak gebelikte diyabet ile ilişkili en özgün anomalidir (20).

Neonatal Etkileri

Fetal hiperinsülinemi, akciğer surfaktan sentezini etkileyerek respiratuvar distress sendromuna zemin hazırlar. Yenidoğan döneminde önemli morbiditeye yol açabilen, yoğun bakım ünitesine yatış gerektirebilen ve yaşamı tehdit eden bir durumdur (1,22).

Gestasyonel diyabetin neonatal komplikasyonlarından biri de hipertrofik kardiyomyopattir. Genellikle interventriküler septumu etkilemekle birlikte daha ciddi vakalarda miyokarda kadar ilerleyebilir. Özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan gebelerin makrozomik bebeklerinde görülür. Ancak diyabet kontrolünden bağımsız olarak da bu risk artar. Benign bir durum olup anatomik olarak doğumdan birkaç ay içinde düzeldiği kabul edilse de nadiren obstrüktif kalp yetmezliğine ilerleyebilir (16).

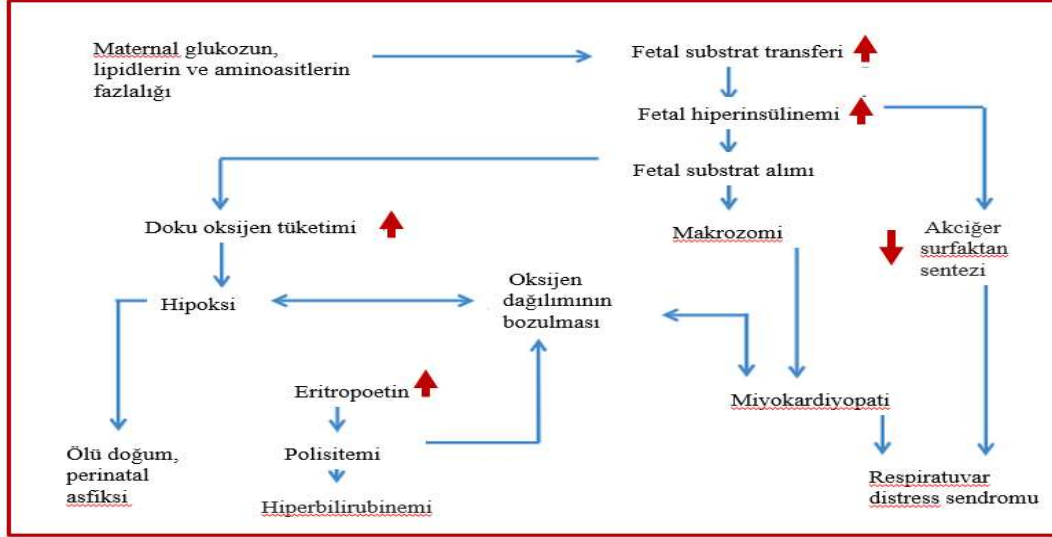
Doğumla birlikte maternal glukoz akışının aniden kesilmesi ve fetal hiperinsülineminin devam etmesi sonucunda yenidoğanda hipoglisemi ortaya çıkabilir. Uzamış hipoglisemi konvülsiyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için, yüksek risk altında olanlarda sık kan şekeri ölçülmesi ve sık beslenme önerilir. Çoğunlukla, hiperinsülinemi düzeldikçe kendi kendini sınırlayan bir durumdur (22).

Polisiteminin göreceli hipoksiye yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fetüse oksijen taşınmasında transplasental azalma ve fetal hiperinsülinizme bağlı artan fetal oksijen tüketimi

öne sürülen mekanizmalardır (16). Bu hipoksi, yenidoğanda artan eritropoetin üretimine ve ardından polisitemi ve hiperbilirubinemiye neden olur (1).

Hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi ek metabolik komplikasyonlar da ön planda maternal hiperglisemi ile ilişkilidir (1,20).

Kısa vadeli fetal ve neonatal komplikasyonların mekanizması Şekil 6’da özetlenmeye çalışılmıştır (1). Hem anne hem de çocuk üzerindeki uzun vadeli olumsuz etkilerinden “Prognoz” kısmında bahsedilmiştir.



Şekil 6. Maternal hiperglisemiye intrauterin maruziyet: Kısa vadeli fetal ve neonatal komplikasyonları

RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı risk faktörleri ile ilişkili olarak GDM geliştirme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Tablo 3) (1,3,14,19,20). Tip 2 DM prevalansının düşük olduğu etnik gruba mensup olanlar, normal BKİ'ne [$<25 \text{ kg/m}^2$ (Asyalılar için $< 23 \text{ kg/m}^2$)] sahip olanlar, glukoz intoleransı veya GDM ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları öyküsü ve birinci derece akrabalarda diyabet hikayesi olmayanlar GDM gelişmesi açısından düşük risklidir (23).

Tablo 3. Gestasyonel Diabetes Mellitus için risk faktörleri

Kişisel geçmişinde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, HbA1c değerinin >5.7 olması veya önceki gebelikte gestasyonel diyabet öyküsü olması
Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet hikayesi olması
Gebelik öncesi BKİ'nin $>30 \text{ kg/m}^2$ olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı derecede kilo artışı olması ya da gebeliğin 18. ila 24. haftasına kadar olan dönemde anlamlı derecede kilo alımı olması
İleri maternal yaş
Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu bir etnik gruba mensup olma (Hispanik, Yerli Amerikalı, Afroamerikalı, Güney veya Doğu Asyalı, Pasifik Adalı gibi)
Polikistik over sendromu gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı
Makrozomik bebek öyküsü
Önceki gebeliklerde ölü doğum, konjenital ve kromozomal defektli bebek öyküsü
Yüksek doğum sayısı
Fiziksel inaktivite

HbA1c: hemogloblin A1c, BKİ: beden kitle indeksi, DM: diabetes mellitus

TARAMA VE TANI

Tarama yapmanın ve tanı koymanın amacı, GDM ile ilişkili hem anne hem de bebek için gelişebilecek kısa ve uzun vadeli komplikasyonların önlenmesidir. Tarama ve tanının ne kadar önemli olduğu bilinse de, bu konu ile ilgili birçok tartışma mevcuttur ve hâlâ bir fikir birliğine varılamamıştır (23,24).

A. Tarama endikasyonları (kim):

Tüm gebeler? Riskli gebeler?

İki olası yaklaşım vardır.

- I. Seçici tarama: Bazı kılavuzlar gebelerin düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılmasını ve yüksek risk grubundaki gebelere seçici tarama yapılmasını önermektedir.
- II. Evrensel tarama: Bazı kılavuzlarda ise tüm gebelerin taranması önerilmektedir.

B. Taramanın zamanlaması (ne zaman):

Erken tarama? 24.-28. haftada tarama?

Popülasyonu belirlerken, tarama için doğru zamana karar vermek önemlidir.

- I. Risk faktörleri olan ve tanı konmamış tip 2 DM şüphesi (obezite, metabolik sendrom gibi) yüksek olan kadınlara gebelikten önce veya ilk prenatal muayenede erken tarama planlanmalıdır.
- II. Erken taramasında bozukluk saptanmayanlara gebeliğin 24.-28. haftasında risk faktörlerine bakılmaksızın evrensel tarama önerilir.

C. Tarama türü (nasıl):

Tek aşamalı? İki aşamalı?

- I. Tek aşamalı yaklaşım: Tarama, 75 gram glukozun verilmesinin ardından 1. ve 2. saatte kanda glukoz değeri ölçülerek gerçekleştirilir. Test en az 8 saatlik açlık sonrası yapılmalıdır. Değerlerden bir tanesinin yüksek olması tanı koydurur.
- II. İki aşamalı yaklaşım: Açlık gerektirmeksizin 50 gram glukoz yükleme testi (GCT) sonrası 1. saatteki glukoz değerlendirilir. Eşik değerler farklı sensitivite ve spesifitelerde olmak üzere 130 ila 140 mg/dL arasında değişmektedir (19). Kabul edilen eşik değer ne kadar düşükse, duyarlılığı artar ancak daha fazla yanlış pozitif sonuçlanır ve 140 mg/dL eşik değer kullanılmasına kıyasla daha fazla hastaya OGTT testinin yapılmasına yol açar. Gestasyonel diyabet prevalansı daha yüksek olan popülasyonlarda daha düşük eşik değerler seçilebilir (19). Tarama testi pozitif saptananlara genellikle açlıkta, 1., 2., ve 3. saatte venöz glukoz ölçümü ile 100 gramlık OGTT tanı testi yapılır. İki ve üzeri değer yüksek saptanması ile tanı konur. 1 saatlik GCT sonrası 75 gram ile de OGTT yapılabilir.

Gestasyonel diyabet tanı kriterlerinin oluşturulmasına temel olan 1964 yılında önerilen O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. O'Sullivan ve Mahan, 752 asemptomatik kadına uygulanan 3 saatlik 100 gram OGTT ile yaptıkları çalışma sonucunda "Diyabet olduğu bilinmeyen gebelerde glukoz intoleransının gebelikten sonra diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğunu ve kadınlarda hipergliseminin taranması, teşhisi ve tedavisinin sonuçları iyileştirdiğini" bildirdiler (25). Bu çalışmadaki değerler, tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile ölçülerek belirlenmiştir (26).

Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu [National Diabetes Data Group (NDGG)] 1979 yılında glukoz ölçüm yöntemlerindeki tam kandan plazma veya seruma genel değişim nedeniyle tam kan glukoz eşik değerlerini plazma değerlerine dönüştürmüştür (orijinal O'Sullivan ve Mahan

kriterleri ile karşılaştırıldığında yaklaşık %14 daha yüksek) (26). Ancak NDDG kriterlerinde 1. saatteki kan glukoz değeri herhangi bir açıklama yapılmadan değiştirilmiştir (6).

Daha sonraları, glukoz oksidaz ve heksokinaz yöntemleri kullanılarak yapılan glukoz ölçümlerindeki yeni teknoloji, Carpenter ve Couston kriterlerinin oluşmasına yol açmıştır. Somogyi-Nelson yöntemi glukoz için spesifik değildir ve yaklaşık 5 mg/dL kadar glukoz olmayan indirgeyici maddeleri ölçer. Glukoz oksidaz ve heksokinaz yöntemleri ise sadece glukozu ölçer. 1982 yılında Carpenter ve Couston, yeni eşik değerleri belirledikleri glukoz oksidaz yöntemi ile O'Sullivan ve Mahan'ın kullandığı Somogyi-Nelson metodu arasındaki farklılığı (yaklaşık 5 mg/dL) ve tam kandan plazmaya göre glukoz değişimini (yaklaşık %14) hesaba katarak kriterleri revize etmişlerdir (6,26).

Bu kriterlerin, temelde tip 2 DM geliştirebilecek kadınları belirleyebilme amacıyla oluşturulduğu ancak perinatal komplikasyonlar üzerindeki risk artışına odaklanmadığı düşünüldüğünde, tekrar gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Yaklaşık 23.000 gebenin dahil edildiği 2008 yılında yapılan prospektif gözlemsel bir çalışma olan Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları [Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study (HAPO)] çalışması tarama kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi açısından dönüm noktası olmuştur. Hiperglisemi, üçüncü trimesterde aç karnına 75 gram OGTT yapılarak değerlendirilmiştir. Maternal hiperglisemi ile maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlar (yüksek doğum ağırlığı, sezaryen doğum, neonatal hipoglisemi, erken doğum, preeklampsi, omuz distosisi ve hiperbilirubinemi) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışma ile, maternal hipergliseminin önceden gebelik için normal kabul edilen ancak net eşik değerlerin belirlenmediği glukoz aralıklarında bile olumsuz sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Bunun üzerine 2010 yılında IADPSG, GDM taraması için tek basamaklı 75 gram OGTT'nin kullanılması gerektiğini savunmuştur (26). Şimdiye kadar bahsi geçen tüm kriterler ve önerilen eşik değerler Tablo 4'de verilmiştir (12).

Bu çalışma sonrası, ADA 2011'de yayınladığı kılavuzda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklemiştir. Endokrin Derneği ve WHO'da 2013 yılında tek aşamalı yaklaşımın kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Ancak, ACOG ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri [National Institutes of Health (NIH)], IADPSG kriterlerinin sonucunda tanı konan kadınlardaki tedavinin yararına ilişkin belirsizliğe dikkat çekerek iki aşamalı yaklaşımı kullanmaya devam edeceklerini bildirmişlerdir. Bunun üzerine, ADA 2014 yılında, yani 3 yıl gibi kısa bir süre sonra, hem tek aşamalı hem de iki aşamalı yaklaşımın kullanılabilirliği yönünde kılavuz önerilerini değiştirmiştir (6,26). Tek ve iki aşamalı yaklaşımın karşılaştırılması Tablo 5'de sunulmuştur (23,26,27).

Tablo 4. Yükleme testlerinin tarihsel gelişimi ve kullanılan eşik değerler

Glukoz değeri	100 g oral glukoz yükleme (OGY)			75 g OGY
	O'Sullivan-Mahan* Tam kan (mg/dL)	NDDG* Plazma otoanalizörü (mg/dL)	Carpenter-Coustan* Plazma glukoz oksidaz (mg/dL)	IADPSG** Plazma enzimatik (mg/dL)
Açlık	90	105	95	92
1. saat	165	190	180	180
2. saat	145	165	155	153
3. saat	125	145	140	

NDGG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu, IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

*: İki ve üzeri değer yüksek saptanması ile tanı konur.

** : Değerlerden bir tanesinin yüksek olması tanı koydurur.

Tablo 5. Her iki aşamalı yaklaşımın avantajları ve dezavantajları

	Tek aşamalı	İki aşamalı
Gerçek	Daha fazla hastaya GDM tanısı konuyor (İki aşamalı yaklaşıma göre 2-3 kat daha fazla).	Daha az hastaya GDM tanısı konuyor
Gücü	Takip etme kolaylığı Daha iyi hasta uyumu Taramanın tek bir muayenede yapılması Olumsuz gebelik sonuçlarını değerlendiren büyük ölçekli, çok uluslu bir çalışmaya (HAPO çalışması) dayanması Yüksek riskli bireyler için maliyetinin uygun olması Artan duyarlılık Daha hafif düzeyde GDM'nin saptanması ile komplikasyonların önlenilme olasılığı	50 gram GCT için açlık gerekmemesi Kadınların %75'inden fazlasında OGTT yapılmasına gerek kalmaması Daha az yanlış pozitif sonuç Daha az sosyoekonomik yük
Zayıflığı	Tüm kadınlara açlık gerektiren (en az 8 saat) 2 saatlik OGTT yapılması Daha fazla tanı ve tedavi edilmesinin kadınlara getirdiği psikolojik yük Daha fazla sosyoekonomik yük	Daha düşük hasta uyumu ~%20 kadının açlık gerektiren (en az 8 saat) 3 saatlik 100 gram OGTT için tekrar başvurusu Tanı atlanması (Tek aşamalı ile karşılaştırıldığında %84 özgüllük ve %75 duyarlılık) Test pozitif çıkanlarda bile tedaviye başlamada gecikme

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, GCT: Glukoz yükleme testi, HAPO: Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

D. Teşhis kriterleri nedir: Tanı koymak için evrensel olarak kabul edilmiş bir “altın standart” olmaması, farklı ulusal veya uluslararası derneklerin farklı kriterler kullanmasına neden olmuştur. Bu konuda en önemli kuruluşlar tarafından kullanılan tarama türü, tarama zamanı, testler ve eşik değerler en son önerilere göre güncellenerek Tablo 6’da verilmiştir (24).

Tablo 6. Farklı kılavuzların gestasyonel diyabet tarama ve tanısı için önerileri

Dernekler	Tarama türü	Tarama zamanı	Test	Teşhis için gerekli anormal değer sayısı	Açlık (mg/dL)	1. saat (mg/dL)	2. saat (mg/dL)	3. saat (mg/dL)
IADPSG, 2010	Evrensel	24.-28. hft	Tek aşamalı	≥1	92	180	153	GD
WHO, 2013	Evrensel	24.-28. hft	Tek aşamalı	≥1	92	180	153	GD
NICE, 2015	Seçici	24.-28. hft	Tek aşamalı	≥1	101	GD	140	GD
FIGO, 2015	Evrensel	24.-28. hft	Tek aşamalı	≥1	92	180	153	GD
CDA, 2018	Evrensel	İlk vizitte	İki aşamalı	≥2	95	191	160	GD
ACOG, 2018, C&C	Seçici	İlk vizitte	75 g ile 2 sa	≥2	95	180	155	140
ACOG, 2018, NDDG	Seçici	İlk vizitte	İki aşamalı	≥2	105	190	165	145
ADA*, 2021	Evrensel	24.-28. hft	100 g ile 3 sa	≥1	92	180	153	GD
ADA*, 2021	Evrensel	24.-28. hft	İki aşamalı	≥2	95	180	155	140
TEMd**, 2021	Evrensel	24.-28. hft	100 g ile 3 sa	≥1	92	180	153	GD
TEMd**, 2021	Evrensel	24.-28. hft	Tek aşamalı	≥2	95	180	155	140

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NICE: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü, FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, CDA: Kanada Diyabet Birliği, ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Birliği, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, hft: haftalar, GD: gerekli değil.

Oral hiperozmolar glukozu tolere edemeyen hastalarda ne yapılmalı?

Oral glukoz tolerans testinde kullanılan hiperozmolar solüsyon gastrik irritasyon, mide boşalmasında gecikme ve gastrik ozmotik dengesizliğe yol açarak bulantı ve daha az oranda kusmaya yol açabilir (17).

- Hiperozmolar glukoz solüsyonunu buz üzerinde servis etmek bulantı ve kusmayı azaltabilir.
- Hasta test sırasında kusarsa ve tekrar test için başka bir gün gelmek isterse, antiemetik bir ilaçla premedikasyon testin tamamlanmasına izin verebilir.
- Glukoz tolerans testi oral yerine nadiren intravenöz olarak yapılabilir.
- Yüksek risk taşıyan gebelere açlık, 1. veya 2. saat tokluk kan şeker ölçümleri önerilebilir. Örneğin, 24 ila 28. (tarama için önerilen zaman) ve 32. gebelik haftasında (insülin direncinin en yüksek olduğu zaman) glukoz değerlerinin kaydını tutmaları istenebilir. Bu yaklaşım Roux-en-Y gastrik bypass operasyonu sonrası dumping sendromu ortaya çıkan gebeler için de yararlıdır, çünkü bu bireylerin hiperozmolar glukoz solüsyonunu tolere etmesi mümkün görünmemektedir. Ancak, glukoz değerlerinin izlenmesi, tüm GDM vakalarını değil, yalnızca hiperglisemi için müdahale gerektirebilecek vakaları tanımlar.

TEDAVİ

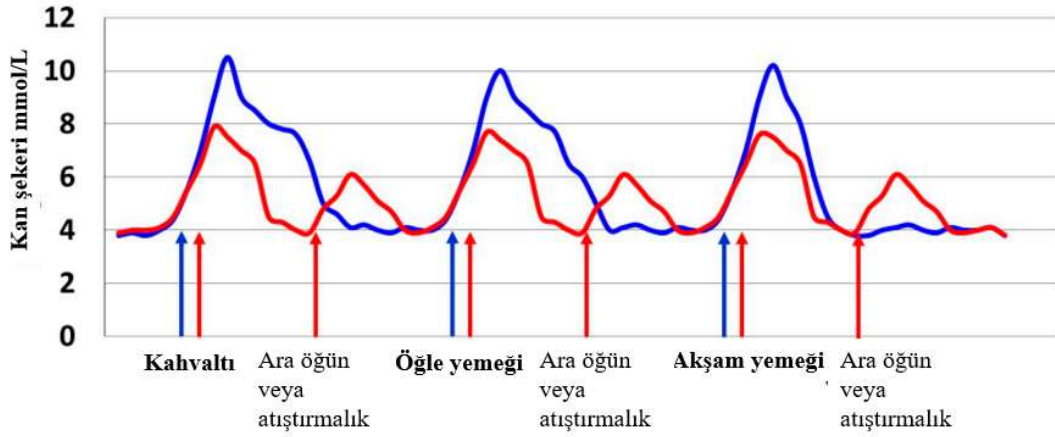
Tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve kilo yönetimini kapsayan yaşam tarzı değişiklikleri, GDM tedavisinin temelini oluşturmaktadır ve vakaların %70-85'inde etkili olduğu saptanmıştır (28). Hem anne hem de fetüs için yeterli beslenmenin, normogliseminin, fetal iyilik halinin sağlanması, aşırı kilo alımının ve ketozisin engellenmesi amaçlanmaktadır (11,19). Yaşam tarzı değişikliklerinin; makrozominin, neonatal adipozitenin azalması ve doğum sonrası kilo hedefine ulaşma olasılığının artması da dahil olmak üzere birçok fayda ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

A. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Her ne kadar yaşam tarzı değişikliklerinin tedavinin ana bileşeni olduğu tüm dünyada kabul edilmiş olsa da, gestasyonel diyabetli kadınlar için toplam enerji alımı ve besin dağılımı gibi spesifik beslenme yaklaşımları net olarak belirlenmiş değildir (13). Tedaviyi planlarken, kişiye özel bir beslenme planı oluşturulmalıdır (1). Postprandiyal hiperglisemi üzerinde en büyük etkiyi karbonhidratlar yapmaktadır. Ancak, glukozun da normal fetal büyüme ve metabolizma için gerekli olan temel enerji kaynağı olduğu da unutulmamalıdır (28). Bazı uluslararası dernekler, karbonhidrat alımının toplam kalorisinin %35-45'i ile sınırlı olması gerektiğini önermektedir, ancak bu önerinin açık kanıtlara dayandığı tartışmalıdır (15). Basit karbonhidratlar yerine daha yavaş sindirildiği ve daha az oranda tokluk glukozunu yükselttikleri için kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir (19,29). Ayrıca, karbonhidrat alımı, glisemik endeksi düşük olan yiyecekler ile sebzeler, baklagiller, meyveler ve tam tahıllar gibi doğal olarak lif içeriği yüksek gıdalardan temin edilmelidir. Genel olarak, günde 175 gram karbonhidrat ve 28 gram lif alınması önerilir (1,15,18). Sabah öğününde karbonhidrat intoleransı daha belirgin olabileceğinden GDM'li gebelere kahvaltıda daha az oranda karbonhidrat yemeleri tavsiye edilir. Bazı kılavuzlarda kahvaltıda 30 gram karbonhidrat alımının geçilmemesi önerilir (28). Toplam enerjinin %10-25'inin proteinlerden alınması ve diyetle en az 71 gram olması güvenli görünmektedir (1,15,18,19,30). Bitkisel bazlı, yağsız et ve balıktan alınan proteinin artırılması ve kırmızı et ile işlenmiş et alımının azaltılmasının GDM tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (28). Gestasyonel diyabetli kadınlara %35-40

oranında yağ alımı önerilebilir. Doymuş yağlar yerine uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin alınması tercih edilir (30).

Aynı anda aşırı gıda alımını önlemek ve tokluk kan şekeri yükselmelerini azaltmak için günde küçük-orta boyutta 3 ana öğün ve bir tanesi yatmadan önce olmak üzere 2 ila 4 arası ara öğün önerilir (Şekil 7) (28).



Şekil 7. Günlük gıda alımı yönünden farklı stratejilere göre kan şekeri düzeyleri (Mavi eğri normal, kırmızı eğri ise gestasyonel diyabetli gebelerde yemek düzenini gösterir. Mavi oklar: Üç ana öğün Kırmızı oklar: Üç ana ve üç ara öğün)

Gestasyonel diyabetli kadınlara verilen diyet tavsiyeleri aşırı kilo alımına neden olmamalı ancak fetüsün büyümesi ve gelişmesi sağlanmalıdır (11,28). Gebelik öncesi BKİ göz önüne alınarak önerilen toplam ve ikinci ile üçüncü trimesterdeki haftalık kilo alım oranları tablo 7'de verilmiştir (1,11,20,28). Çoğul gebeliklerde önerilen kilo alımı daha fazladır.

Tablo 7. Kılavuzlardaki gebelik döneminde toplam ve haftalık kilo alım önerileri

Gebelik öncesi BKİ (kg/m ²)	Önerilen toplam kilo alımı (kg)	2. ve 3. trimesterde önerilen ortalama haftalık kilo alımı (kg) (aralık)
Zayıf (< 18.5)	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
Normal kilolu (18.5-24.9)	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Fazla kilolu (25-29.9)	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Obez (≥ 30)	5-9	0.22 (0.17-0.27)

BKİ: beden kitle indeksi

B. Fiziksel aktivite

Gebelik sırasında yapılan egzersizin kanıtlanmış birçok faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Daha yüksek oranda:

- Vajinal doğum insidansı

Daha düşük oranda:

- Aşırı gestasyonel kilo alımı
- Gestasyonel diyabet gelişimi
- Gestasyonel hipertansif bozukluklar
- Preterm doğum
- Sezaryan ile doğum
- Daha düşük doğum ağırlığı, gibi yararları mevcuttur (31).

Genel olarak haftada en az 5 gün 30 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz yapılması önerilir. Gebelikte kapsamlı bir şekilde incelenen ve hem güvenli hem de faydalı olduğu tespit edilen egzersiz örnekleri: Yürüme, yüzme, sabit bisiklet kullanma, dans etme, ağırlık, elastik band kullanarak yapılan direnç egzersizleri, esneme egzersizleri, modifiye yoga ve modifiye pilatestir. Futbol, basketbol, boks gibi temas riskinin, kayak, sörf, binicilik gibi düşme riskinin yüksek olduğu sporlardan ve dalma ve paraşütlü atlama gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır. Vajinal kanama, karın ağrısı, düzenli ağırlı kasılmalar, amniyotik sıvı kaçağı, göğüs ağrısı, efordan önce dispne, baş dönmesi, baş ağrısı, dengeyi etkileyen kas zayıflığı ve baldır ağrısı veya şişmesi gibi semptomlar egzersizi bırakmak için uyarı işaretleridir (31). Gebelik sırasında aerobik egzersiz yapılmasının kesin kontrendikasyonları tablo 8’de verilmiştir (31).

Tablo 8. Egzersiz yapılmaması için kesin kontrendikasyonlar

Hemodinamik olarak önemli kalp hastalığı
Restriktif akciğer hastalığı
Serviks yetersizliği veya önlemek amacıyla yapılan serklaj
Erken doğum riski taşıyan çoğul gebelik
Sürekli-ikinci veya üçüncü trimester kanaması
26. gebelik haftasından sonra plasenta previa tespit edilmesi
Mevcut gebeliği sırasında erken doğum riski
Membran rüptürü
Preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon varlığı
Şiddetli anemi

Farmakolojik tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri ile glisemik hedeflere ulaşamadığında farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. Ancak randomize çalışmalardan elde edilen veriler neticesinde; hiperglisemi olmadan da, artan fetal abdominal çap gibi sadece fetal ultrasonografik bulgular da tedaviye başlanması için bir kriter olarak önerilmektedir (1). İnsülin GDM tedavisinde altın standart kabul edilmekle birlikte, iki oral ajan, metformin ve glibenklamid (gliburid) bazı uluslararası dernekler tarafından tedavide ilk basamak olarak onaylanmıştır. Hiperglisemiyi düzeltmek için, beslenme ve egzersiz ne kadar süre uygulandıktan sonra tedaviye başlanması gerektiği, hangi glukoz değerlerinin hedeflendiği veya ne sıklıkla ölçüm yapılması gibi konulardaki sorunlar hâlâ çözülmemiştir (32). Herhangi bir spesifik sıklığı destekleyecek randomize kontrollü bir çalışmadan elde edilen kanıt bulunmamaktadır (1). Çoğunlukla, 10-14 günlük yaşam tarzı değişikliklerinden sonra açlık plazma glukozu ≥ 95 mg/dL, 1. saat tokluk ≥ 140 mg/dL, 2. saat tokluk ≥ 120 mg/dL olarak ölçüldüğünde tedaviye başlanması önerilmektedir. Farklı derneklerin hedeflenen glukoz değerleri ve ölçüm sıklığı ile ilgili önerileri Tablo 9’da verilmiştir (33).

Tablo 9. Çeşitli kılavuzlar tarafından tedavi başlanan hastalarda önerilen ölçüm sıklıkları ve tedavi hedefleri

ACOG	ADA	CDA	IDF	NICE
Optimal ölçüm sıklığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Genel olarak günde 4 kez (açlık ve her öğün sonrası) ölçüm önerilir	Hergün ölçüm önerilir İnsülin kullananlarda tokluk izleminin üstünlüğü gösterilememiştir.	Açlık ve tokluk kan şekeri hergün izlenmelidir	Açlık ve tokluk kan şekeri hergün izlenmelidir, tercihen yemekten 1 saat sonrası ölçülmelidir.	Çoklu enjeksiyon alan hastalarda; açlık, öğün öncesi, öğün sonrası 1. saat ve yatma zamanı ölçülmelidir. Diğerlerinde açlık ve öğün sonrası 1. saat izlenmelidir.
Tokluk glukoz hedefi: 1. saat <140 mg/dL 2. saat <120 mg/dL	Plazma glukoz hedefleri: Açlık ≤105 mg/dL 1. saat ≤155 mg/dL 2. saat ≤130 mg/dL Tam kan hedefleri: Açlık ≤95 mg/dL 1. saat <140 mg/dL 2. saat <120 mg/dL	Glukoz hedefi: Açlık <95 mg/dL 1. saat <140 mg/dL 2. saat <120 mg/dL	Kapiller glukoz hedefi: Açlık 90-99 mg/dL 1. saat <140 mg/dL 2. saat 120-127 mg/dL Hastanın güven ve konforlu olacağı mümkün olan en düşük değerlere inilmelidir.	Glukoz hedefi: Açlık <95 mg/dL 1. saat <140 mg/dL 2. saat <115 mg/dL

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Birliği, CDA: Kanada Diyabet Birliği, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, NICE: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

İnsülin

Moleküler boyutu büyüktür ve plasentaya az miktarda geçer. Gestasyonel diyabette kısa etkili human regüler insülin, aspart ile lispro gibi hızlı etkili insülin analogları, orta etkili human nötral protamin hagedorn (NPH) ve uzun etkili analog insülin detemir güvenle kullanılabilir ve gebelik kategorileri B'dir. Analog insülinlerden glulisin, insülin glarjin ve daha konsantre formu (U300) GDM tedavisi için henüz onay almamışlardır ve gebelik kategorileri C'dir. Günümüzde hızlı etkili analog insülinler; eskiden daha yaygın kullanılan regüler insüline göre, daha az hipoglisemiye, daha az kilo alımına neden olmaları ve benzer veya daha iyi kan şekeri regülasyonu sağlayabilmeleri nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. İnsülin tedavisinin uygulama dozu ve zamanlaması, hastanın vücut ağırlığına, gebelik haftasına ve hipergliseminin açlık ve/veya toklukta meydana gelmesine göre değişmektedir (22,32,34). Hedef glukoz seviyelerine ulaşmak için gereken insülin dozu bireyler arasında değişmekle birlikte genellikle kg başına toplam doz 0.7 ila 1 Ü arasındadır (Tablo 10) (1).

Tablo 10. İnsülin gereksinmelerinin gebelik haftasına göre değişimi

Gebelik haftası	Önerilen insülin dozu
İlk trimester	0.7 Ü/kg/gün
18.-25. hafta	0.8 Ü/kg/gün
26.-35. hafta	0.9 Ü/kg/gün
36. haftadan doğuma kadar	1 Ü/kg/gün

İnsülin tek bazal doz, çoklu enjeksiyonlar ya da cilt altı insülin infüzyon pompası şeklinde uygulanabilir. Herhangi bir insülin rejiminin diğerinin üzerine avantajlı olduğunu destekleyen

yeterli kanıt yoktur (1,18). Sadece sabah açlık glukoz değerleri yüksek ise, NPH veya insülin detemir yatmadan önce tek doz olarak verilebilir. Sadece belirli öğünleri takiben olan hiperglisemide, yemekten önce regüler insülin veya hızlı etkili insülin analogları düşünülebilir. Hem açlık hem de tokluk glukoz seviyeleri istenilen hedeflerde değilse genellikle bazal-bolus insülin tedavisi ve daha az oranda da günde iki kez NPH veya insülin detemir tercih edilir (11,19,22,32).

Oral Antidiyabetikler

Gestasyonel diyabet tedavisinde sadece iki ajan metformin ve glibenklamid (ABD ve Kanada'da gliburid olarak bilinir) onay almıştır. Bazı kılavuzlarda, normal açlık glukoz düzeyleri ve orta derecede postprandiyal hiperglisemisi olanlar gibi seçilmiş hastalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir (33). Klinik olarak önemli olan olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkileri benzerdir ve bir oral ajanın diğerine göre daha yararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Her iki oral ajan da insülin ile kıyaslandığında maliyet açısından avantajlıdır.

Metformin: Plasentadan serbestçe geçer ve fetal dolaşımdaki metformin düzeyleri maternal seviyelere göre benzer veya daha fazladır (22). Tedaviye gece 500 mg veya günde 2 kez 500 mg ile başlanılır. Glisemik hedeflere ulaşmak için her 1-2 haftada bir 500 ila 1.000 mg doz artırılıp maksimum 2.000-2.500 mg'a kadar yükseltilebilir. Bazıları GDM tedavisinde 2500-3000 mg'lık daha yüksek günlük dozlar önermiştir, ancak 2500 mg'ın üzerinde kullanımını destekleyen kanıtlar sınırlıdır (34). Metformin kullanımı ile insülin tedavisi kıyaslandığında; maternal kilo alımı, neonatal hipoglisemi ve gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların daha az oranda görüldüğü saptanmıştır. Ancak bu kadınlarda, spontan preterm doğumların daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mekanizması bilinmemektedir (1,18,19,22,34). Ancak, büyümede kısıtlanma ve plasental yetersizlik durumunda laktik asidoz riski nedeniyle, ADA kılavuzunda metforminin hipertansiyon, preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği olan gebelerde kullanılmaması önerilmektedir (18). Buna ek olarak, metformine maruz kalan annelerin çocukları 9 yıl kadar takip edilmiştir. İnsülin kullananlarla kıyaslandığında, bu çocukların 9. yaşlarında ağırlıklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (22).

Glibenklamid (gliburid): Sülfonilüreler de plasentayı geçer ve umbilikal kord plazmasındaki glibenklamid konsantrasyonu, maternal seviyelerin yaklaşık %50-70'i kadardır. Genel olarak 2.5 ila 5 mg başlanılıp glukoz değerlerini hedef aralığında tutmak için günde 2 kez 10 mg olmak üzere maksimum 20 mg'a kadar doz artırılabilir (11,32). Glibenklamid tedavisi insüline kıyasla daha fazla oranda neonatal hipoglisemi, makrozomi ve ortalama doğum ağırlığında artış ile ilişkilendirilmiştir (1,18).

Oral antidiyabetiklerin insülin ile karşılaştırıldığında kullanım kolaylığı, hasta uyumu, maliyet açısından etkinliği gibi çeşitli faktörler göz önüne alındığında her ne kadar bazı uluslararası dernekler tarafından ilk seçenek olarak önerilse de, uzun dönem etkileri konusunda belirsizlikler diğer kılavuzlarda yer bulmamalarına yol açmıştır (14).

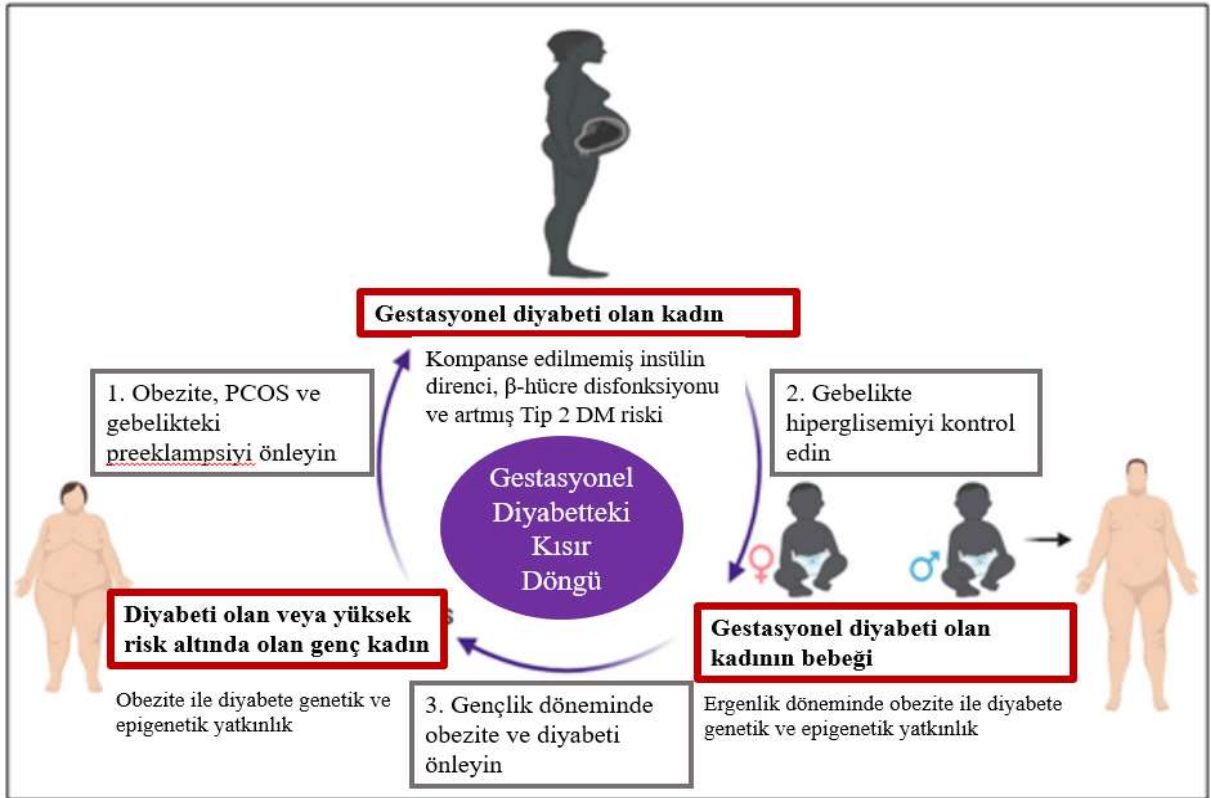
İZLEM

Gestasyonel diyabet tanısı konan kadınların doğumdan sonra 6. haftadan daha erken ve 6. aydan daha geç olmamak şartı ile taranması önerilir (33). Çoğunlukla, 6. ila 12. haftalar arasında 75 gram OGTT ile tarama tavsiye edilir. HbA1c, gebelik sırasındaki değişikliklerden etkileneceği için güvenilir değildir (18, 20). Bu kadınlarda ilerleyen dönemde Tip 2 DM gelişme riski olduğu için bazı dernekler tarafından periyodik olarak rutin taramalar önerilir. Periyodik tarama aralığı,

risk faktörlerine bağlı olarak yılda bir (yüksek riskli) ile 2-3 yılda bir (düşük riskli) arasında değişir. Bu taramalarda OGTT, açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c kullanılabilir (33).

PROGNOZ

Önceki gebeliğinde GDM tanısı olan kadınların diğer gebeliğinde GDM olma olasılığı yaklaşık %40 oranında artar (35). Ayrıca, gestasyonel diyabet teşhisi konan kadınların zaman içinde Tip 2 DM geliştirme riski, GDM olmayanlarla kıyaslandığında 10 kat daha fazla saptanmıştır (18). Mutlak riskin, bir kadının yaşamı boyunca doğrusal olarak arttığı; yaklaşık olarak 10 yılda %20, 20 yılda %30, 30 yılda %40, 40 yılda %50 ve 50 yılda %60'lara ulaştığı bildirilmiştir (18). Bunun yanında, GDM öyküsü kardiyovasküler hastalık riskinin de artmasıyla ilişkilidir. Bu kadınlarda; daha yüksek kan basıncı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserid seviyelerinde istenmeyen değişiklikler, daha fazla damar direnci, daha düşük kalp debisi ve daha yüksek intima media kalınlığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde artış görülür (35). Gestasyonel diyabetli kadınların çocuklarının da uzun dönemde etkilenmesi beklenmektedir. Bu bağlamda, gestasyonel diyabeti olmayan annelerin çocuklarına kıyasla, dikkat eksikliği, öğrenme güçlükleri ve otizm gibi nörodavranışsal kapasite riskinde düşüş saptanmıştır (36). Ayrıca, GDM gebeliklerinden doğan bebeklerde erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipideminin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Böylece bu çocuklar da anneleri gibi ilerleyen dönemlerde Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır (37). Gestasyonel diyabetli anneden doğan bebek kız ise, GDM olma olasılığı daha yüksektir ve bu da nesiller arası kısır bir GDM döngüsüne katkıda bulunabilmektedir (38). Bu döngü ve bunu kırmak için üç kritik fırsat şekil 8'de gösterilmeye çalışılmıştır (23).



Şekil 8. Gestasyonel diyabet tanısının kuşaklar arasındaki etkisi
DM: diabetes mellitus, PCOS: polikistik over sendromu

KAYNAKLAR

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Roura LC, McIntyre HD, Morris JL, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct; 131 Suppl 3: S173-S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
2. IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition. [erişim 15 Temmuz 2022]. www.diabetesatlas.org.
3. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26; 19(11): 3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
4. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother.* 2021 Nov; 143: 112183. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112183.
5. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 1; 11: 602477. doi: 10.3389/fendo.2020.602477.
6. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017 Dec 15; 8(12): 489-511. doi: 10.4239/wjd.v8.i12.489.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir 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 Feb; 28(2): 169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
8. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, Altunok Ç, Tarçın Ö, Deyneli O, Sancak S, Kıyıcı S, Aydın K, Yıldız BO; TURGEP Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med.* 2019 Feb; 36(2): 221-227. doi: 10.1111/dme.13857.
9. Omazić J, Viljetić B, Ivić V, Kadivnik M, Zibar L, Müller A, Wagner J. Early markers of gestational diabetes mellitus: what we know and which way forward? *Biochem Med (Zagreb).* 2021 Oct 15; 31(3): 030502. doi: 10.11613/BM.2021.030502.
10. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005 Mar; 115(3): 485-91. doi: 10.1172/JCI24531.
11. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015 Apr; 36(4): 399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307.
12. Metzger BE, Buchanan TA. Gestational Diabetes. *Diabetes in America.* Chapter 4. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug.
13. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30 Suppl 2: S251-60. doi: 10.2337/dc07-s225.
14. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health.* 2010 Oct 7; 2: 339-51. doi: 10.2147/IJWH.S13333.
15. Mustad VA, Huynh DTT, López-Pedrosa JM, Campoy C, Rueda R. The Role of Dietary Carbohydrates in Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020 Jan 31;12(2):385.

16. Mitanchez D, Zydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes*. 2015 Jun 10; 6(5): 734-43. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.734.
17. Gestational Diabetes From Diagnosis to Treatment. In: Aydın H, ed. First edition. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2020: 1-618.
18. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S200-S210. doi: 10.2337/dc21-S014.
19. ACOG Practice Bulletin No.190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018 Feb; 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
20. Egan AM, Dow ML, Vella A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2020 Dec; 95(12): 2734-2746. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.02.019.
21. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 2: 14-20. doi: 10.1159/000371628.
22. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep; 48(3): 479-493. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001.
23. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 15; 21(14): 5003. doi: 10.3390/ijms21145003.
24. Caissutti C, Berghella V. Scientific Evidence for Different Options for GDM Screening and Management: Controversies and Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 2746471. doi: 10.1155/2017/2746471.
25. Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test-Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *J Clin Med*. 2020 Oct 27; 9(11): 3451. doi: 10.3390/jcm9113451.
26. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP, Singla R, Kalra S. Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *Int J Womens Health*. 2015 May 19; 7: 539-50. doi: 10.2147/IJWH.S82046.
27. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan; 46(1): 3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335.
28. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020 Oct 6; 12(10): 3050. doi: 10.3390/nu12103050.
29. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov; 8(11): 639-49. doi: 10.1038/nrendo.2012.96.
30. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 2019 Feb 20; 11(2): 443. doi: 10.3390/nu11020443.
31. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2015 Dec; 126(6): e135-e142. doi: 10.1097/AOG.0000000000001214.
32. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 21; 17(24): 9573. doi: 10.3390/ijerph17249573.

33. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015 Jul 15; 4: 212282. doi: 10.7573/dic.212282.
34. Mukherjee SM, Dawson A. Diabetes: how to manage gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2022 Jun 14; 11: 2021-9-12. doi: 10.7573/dic.2021-9-12.
35. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2014 Mar; 31(3): 292-301. doi: 10.1111/dme.12382.
36. Silva-Zolezzi I, Samuel TM, Spieldenner J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr Rev*. 2017 Jan; 75(suppl 1): 32-50. doi: 10.1093/nutrit/nuw033.
37. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017 Sep; 40(9): 899-909. doi: 10.1007/s40618-016-0607-5.
38. Schoenaker DA, Mishra GD, Callaway LK, Soedamah-Muthu SS. The Role of Energy, Nutrients, Foods, and Dietary Patterns in the Development of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39(1): 16-23. doi: 10.2337/dc15-0540.

DİABETES
MELLİTUSTA
GLİSEMİK VE
METABOLİK İZLEM
KRİTERLERİ

9. BÖLÜM

Diabetes Mellitusta Glisemik ve Metabolik İzlem Kriterleri

Dr. Özen Öz Gül

ÖZET

Diabetes Mellitus görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde değişen yaşam koşullarının da etkisi ile giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem ülkemizde hem de dünyada her iki diyabetli bireyden birinin tanı konulmamış durumda olduğu görülmüştür. Bu kadar çok sayıda hastanın etkin şekilde tedavi edilebilmesi için hasta eğitimi ve hastanın tedavide sorumluluğu paylaşması sağlanmalıdır. Diyabet ilişkili retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler ve akut koroner sendrom, inme gibi makrovasküler komplikasyonları yavaşlatabilmek veya engelleyebilmek amacı ile çeşitli ilaçlar ve insülin tedavileri kullanılmaktadır. Diyabetli bireylerde bu komplikasyonların azaltılması için iyi glisemik kontrol sağlanması son derece önemlidir. Ancak bu komplikasyonların önlenmesi sadece glisemi kontrolü ile sağlanamaz. Diyabetli bireylerde sıklıkla görülen obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi risk faktörlerinin de değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Diyabetli hastalarda glisemik hedefler gibi diğer metabolik hedeflerin belirlenmesi, bu hedeflerin hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmesi tedavi başarısını arttıracak ve komplikasyon riskini düşürecektir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, glisemik hedefler, diyabette metabolik hedefler, kan basıncı hedefleri, lipid hedefleri, kronik komplikasyonlar

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektlere bağlı olarak gelişen, ilerleyici, sürekli bakım gerektiren, görülme sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Diyabeti olan hastalarda tedavi ile semptomların giderilmesi, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. İdeal tedavide esas olan, iyi glisemik kontrolün sağlanması ve diyabete eşlik eden diğer metabolik durumların düzeltilmesidir. Tedavi başarısı hastanın eğitiminin sağlanması, tedavide sorumluluğu birinci olarak yüklenerek önerileri uygulaması ile mümkün olabilir. Diyabetik bir hastada tedavi ile iyi glisemik ve metabolik kontrol sağlanması hedeflenen değerlerin sağlanması ile mümkündür. Bu hedeflerin hasta ve hastalık özellikleri dikkate alınarak bireyselleştirilmesi önerilmektedir.

DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK HEDEFLER

Diyabetik hastalarda glisemik kontrol hedefleri hastanın hipoglisemiye girmeyeceği normale en yakın değerler olarak belirlenmeli ve hedefler bireyselleştirilmelidir (1). Eşlik eden komorbiditeler, yaşam beklentisi, diyabet süresi, glisemik kontrol, diyabet ilişkili komplikasyonların varlığı, hipoglisemi riski gibi faktörler göz önünde bulundurularak glisemik kontrol hedefleri belirlenmelidir. Yetişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri tablo 1'de özetlenmiştir (1). Yaşam beklentisi düşük, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları olan, diyabet süresi uzun, eşlik eden komplikasyon veya komorbid hastalıkları olanlarda,

HbA1c hedefi %8-8.5 gibi, daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilebilir. Yaşlı ve diyabet süresi on yılın üzerinde olan diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler olay riskini artırdığı ACCORD ve VADT çalışmalarında gösterilmiştir. Saptanan bu risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu görülmüştür. İleri yaşlı hastalarda diğer risk faktörleri de değerlendirilerek hipoglisemi riski düşük hastalarda HbA1c hedefi %7-7.5 olarak belirlenebilir, buna karşın hipoglisemi veya diğer risk faktörleri yüksek olan hastalarda HbA1c hedefi %8-8.5 olarak belirlenebilir. Gebelik planı olan diyabetli kadınlarda HbA1c düzeyi tercihen %6'nın altında olacak şekilde glisemik kontrol hedeflenmeli, bu düzeye ulaşılamıyorsa <%6.5 düzeyi hedeflenmelidir (2).

Tablo 1. Diyabetli bireylerde glisemik kontrol hedefleri (1)

	Hedef	Gebelik
HbA1c	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
Açlık plazma glukozu	80-130 mg/dL	<95 mg/dL
1. saat PPG		<140 mg/dL (tercihen <120 mg/dL)
2. saat PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL

PPG: postprandiyal plazma glukozu

HbA1c, ölçümden önceki ortalama son üç aylık açlık ve tokluk ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtır. HbA1c için normal sınırlar %4-6 olarak belirlenmiştir. DCCT çalışması sonuçlarına göre yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçülen HbA1c düzeyi diyabetik olmayan bireylerde %6'nın üzerinde olmamalıdır. Son 1 aylık glisemik değişiklik HbA1c'yi yaklaşık %50 etkilemekte, önceki ikinci aylık glisemik değişiklik yaklaşık %30 ve ölçümden önceki üçüncü aylık glisemik değişiklik yaklaşık %20 etkilemektedir. HbA1c düzeyi arttıkça açlık glisemisinin etkisi artarken, daha düşük düzeylerdeki HbA1c'ye tokluk glisemisinin etkisi daha fazladır. HbA1c kontrolünün iyi olmasının hem tip 1 diyabetik hem tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabetik hastalarda HbA1c'de %1 düşme ile retinopati riskinde %35, nefropati riskinde %24-44, nöropati riskinde %30'luk azalma sağlanabildiği görülmüştür (3). Tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c'deki her %1'lik düşüş ile mikrovasküler komplikasyon riskinde %35, miyokard infarktüsü riskinde %18, diyabete bağlı mortalite riskinde %25 azalma sağlandığı gösterilmiştir (4). HbA1c ölçümünün glisemik kontrol hedeflerine ulaşıncaya kadar üç ayda bir, glisemik kontrol hedeflerine ulaşılmış hastalarda 3-6 aylık aralıklarla yapılması önerilmektedir. Tip 1 diyabetli kişilerde, kontrolsüz tip 2 diyabetli bireylerde veya tedavi değişikliği yapılması sonrasında HbA1c düzeyi üç ayda bir ölçülmelidir. Eritrosit yapım veya yıkımı etkileyen durumlar, hastalıklar veya ilaç kullanımları ile HbA1c ölçümü etkilenebileceğinden hastanın gerçek glisemik değerlerini yansıtmayabilir. Bu nedenle yeni yapılan kan transfüzyonu, son dönem böbrek hastalığı, eritrosit ömrünü etkileyen anemiler, hemolitik anemiler, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, gebelik, eritropoezi etkileyen ilaç kullanımlarında HbA1c düzeyinin dikkatli yorumlanması gerekir. HbA1c değerlendirmesinin güvenli olmayabileceği hemoglobinoopatilerde veya gebelik durumunda fruktozamin ölçümü kullanılabilir. Fruktozamin plazmadaki glikozillenmiş proteinler (%90 glikozillenmiş albumin) olup değerlendirme öncesi 1-3 haftalık glisemik kontrolü göstermektedir. Standardizasyon yetersizliği nedeniyle bazı özel durumlar dışında genel diyabet takibinde kullanımı önerilmemektedir. Glisemik izlemde kullanılacak diğer

bir ölçüm beta hidroksi bütirik asit, asetoasetik asit, aseton gibi keton cisimleridir. Keton cisimlerinin varlığı insülin eksikliğini veya açlık gibi yetersiz karbonhidrat alımını gösterir. Özellikle tip 1 diyabetik hastalarda idrarda veya kanda keton cisimlerinin varlığı diyabetik ketoasidozu akla getirmelidir. Şiddetli hiperglisemi, insülin ihtiyacının arttığı durumlar, diyabetik ketoasidozu düşündüren bulguların varlığı gibi durumlarda ölçülmesi önerilir.

EVDE GLUKOZ TAKİBİ (SELF MONİTORİNG OF BLOOD GLUCOSE: SMBG)

Evde glukoz takibi, başta insülin kullanan diyabetik hastalar olmak üzere diyabetli bireylerde diyabet yönetiminin en önemli parçasıdır. Tip 1 diyabetik hastalarda, insülin veya hipoglisemiye neden olabilecek antidiyabetik kullanan tip 2 diyabetik hastalar ve gebe diyabetli bireylerde SMBG özellikle önemlidir. Major tedavi değişiklikleri yapıldığında, hiperglisemi semptomları olması durumunda veya araya giren hastalık durumlarında SMBG önerilmeli ve sıklığı arttırılmalıdır. Sadece diyet ile takip edilen veya glisemik hedeflere ulaşmış ve hipoglisemiye neden olacak ilaç kullanmayan hastalarda SMBG çoğunlukla gerekli değildir. SMBG, parmak ucu kapiller kandan glukometreler ile veya sürekli glukoz monitorizasyonu (continuous glucose monitoring: CGM) ile yapılabilir. 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 dak gecikmeli) gösterebilmekte ve glukoz düzeylerinde eğilim hakkında bilgi verebilmektedirler. CGM ile 1-5 dk 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 çalışanının deneyiminin gerekli olması gibi bazı dezavantajları da mevcuttur (5). 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 teknolojiyi kullanabilen tip 1 diyabetli bireyler ve 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. SMBG sıklığı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, tip 1 diyabetli bireylerde günde en az 3-4 ölçüm yapılması önerilmektedir. Öğünlerden önce ve yatma zamanı kan şekeri ölçülmeli, ayrıca arada postprandiyal, egzersiz öncesi, gece yarısı ölçümleri de yapılmalıdır (6). Özellikle hipoglisemiye fark edemeyenlerde, tekrarlayan ciddi veya gece hipoglisemileri olanlarda CGM kullanımı hipoglisemilerin azaltılmasını sağlayabilir. Hipoglisemi esnasında ve hipoglisemi düzelineye kadar daha sık glukoz takibi yapılmalıdır.

DIYABETİK HASTALARDA METABOLİK HEDEFLER

Diyabetli bireylerde hipertansiyon görülme sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Diyabetli bireylerde hipertansiyon olması diyabet ilişkili komplikasyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle diyabetli bireylerde kan basıncının kontrol edilmesi komplikasyon gelişme riskinin azaltılması açısından çok önemlidir. Ayrıca diyabetli bireylerde kan basıncı kontrolü ile komplikasyonların progresyonu da yavaşlatılabilmektedir. Diyabetli bireylerde her vizitte kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı yüksek bulunan veya hipertansiyon semptomları olan hastalarda evde kan basıncı takipleri yapılmalıdır. Hipertansiyon saptanan hastalarda ateroskleroz açısından eşlik edebilecek diğer faktörler sorgulanmalıdır. Hipertansiyonu olan diyabetli bireylerde kan

basıncı hedefleri bireyselleştirilmelidir. Diyabetli bireylerde kan basıncı hedefinin $< 140/90$ mmHg olması önerilmektedir (7). İleri yaşlı hastalarda (yaş ≥ 80) sistolik kan basıncının 150 mmHg'ye kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir. Hipotansiyon riski bulunmayan genç bireyler ile hipotansiyon riski bulunmayan kardiyovasküler hastalık riski yüksek bireylerde daha düşük kan basıncı düzeyleri ($< 130/80$ mmHg) hedeflenebilir. Böbrek yetersizliği mevcutsa ve/veya diyabetik böbrek hastalığı var ise hedef kan basıncı yine $< 130/80$ mmHg olmalıdır. Kan basıncı için güvenli alt sınır olarak $120/70$ mmHg belirlenebilir (7). Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri her hastaya önerilmeli ve tedavi uyumu açısından hasta sorgulanmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler (tiyazid grubu ve benzeri), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta-blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (aldosteron antagonisti) kullanılabilir. Diyabetik böbrek hastalığı olan hipertansif hastalarda renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokörleri olan ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir. Diyabetik böbrek hastalığı olanlarda hipertansiyon olmasa da ACE-İ veya ARB ilaç kullanımının nefropati progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Beta blokerler miyokard infarktüsü geçirmiş, aktif anginası ya da kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Hastanın dirençli hipertansiyonu olması durumunda sekonder nedenler açısından sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir. Kronik hipertansiyonu ve diyabeti olan gebelerde kan basıncı hedefinin $\leq 135/85$ mmHg olarak belirlenmesi hem anne hem de fetüs sağlığı açısından önerilmektedir (1). Gebe hastalarda kan basıncı kontrolü sağlamaya çalışırken hipotansiyon gelişiminden kaçınılmalıdır. Gebe olan veya gebe kalmayı planlayan diyabetik hipertansif kadınlarda fetal yarar nedeniyle metildopa, nifedipin veya labetalol ile hipertansiyon tedavisi önerilmektedir (1). Gebelikte ACE-İ ve ARB fetal hasara neden olabilecekleri için kullanılmamalıdır. Ayrıca yakın zamanda gebe kalmayı planlayan diyabetli kadınlarda bu ilaçlar kesilmelidir. Diüretik türevi ilaçların uzun süreli kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak uteroplental perfüzyonu bozabileceği unutulmamalıdır (1).

Diyabetli bireylerde dislipidemi sıklıkla görülür. Diyabetli bireylerde insülin direncine bağlı olarak karaciğerden artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol sentezlenmesi dislipidemi gelişiminden sorumlu başlıca sorundur. Diyabetli hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyleri normal olsa da küçük-yoğun LDL partikülleri artmıştır. Ayrıca bu hastalarda özellikle postprandiyal trigliserid düzeyleri yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlanmış olsa da aterosjenik dislipidemi mevcuttur, bu nedenle hastaların önemli kısmında tedavi endikasyonu vardır. Diyabetli bireylerde yılda bir kez açlık lipid profili (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid) kontrolü yaptırılmalıdır. Lipid düzeyleri hedef değerlerde ise yıllık takip yeterli iken, hedefe ulaşamamış hastalarda veya tedavi yeni düzenlenmiş hastalarda 3-6 ayda bir lipid profili görülmelidir. Serum trigliserid değeri 500 mg/dL ve üzerinde değilse öncelikle LDL-kolesterol düzeyini düşürülmesi hedeflenmelidir. Geleneksel olarak diyabetli bireylerde hedef lipid düzeyleri LDL-kolesterol < 100 mg/dL, trigliserid < 150 mg/dL, HDL-kolesterol erkekte ≥ 40 mg/dL (kadında ≥ 50 mg/dL) ve non-HDL-kolesterol < 130 mg/dL olarak belirlenebilir (1). Lipid hedefleri belirlenirken hastaların kardiyovasküler riskleri değerlendirilmeli, tedavi başlangıcı ve hedefleri buna göre belirlenmelidir. LDL-kolesterol için orta riskli hastalarda hedef < 100 mg/dL, yüksek riskli hastalarda < 70 mg/dL, çok yüksek riskli hastalarda < 55 mg/dL, non-HDL-kolesterol ($<$ hedef LDL-kolesterol düzeyi+ 30 mg/dL) olarak belirlenebilir (7). Diyabetli bireylerde dislipidemi tedavisinde ilk olarak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli, sigara kullanan hastalarda sigarayı

birakmaları sağlanmalıdır. Çoğu hastada sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflere ulaşmak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle farmakolojik tedavi çoğunlukla gerekmektedir. LDL-kolesterol düzeyini düşürmede tercih edilecek ilk ilaçlar statinlerdir. Tip 2 diyabetli hastaların statin tedavisinden kardiyovasküler korunmada büyük fayda gördüğü birçok geniş çaplı çalışmada gösterilmiştir. Dislipidemi tedavisinde statinlerin LDL-kolesterol düzeyini düşürmede etkinliği Tablo 2’de görülmektedir (1). Statin tedavisi seçiminde hastanın LDL-kolesterol düzeyi, ilacın etkinliği yanında yan etkiler ve hastanın ilacı toleransı gibi faktörlerde göz önünde bulundurulmalıdır. Statin tedavisinin tolere edilen en yüksek dozlarda kullanılmasına rağmen LDL-kolesterol düzeyi hedef değerlerde değilse kombinasyon tedavileri planlanabilir. Kombinasyon tedavisi verildiğinde hastalar yan etkiler açısından daha dikkatli izlenmelidir. LDL-kolesterol hedeflerine ulaşıldığı halde non-HDL-kolesterol düzeyleri yüksek ise bu durumda fibrat tedavisi düşünülebilir. Trigliserid düzeyleri 500 mg/dL’den yüksek olan olgularda trigliserid düzeyini düşürmeye öncelik verilmeli ve fibrat tedavisi başlanmalıdır. Statin tedavisi altında LDL-kolesterolü kontrol altında ancak trigliserid düzeyleri hafif-orta düzeyde yüksek (135-499 mg/dL) bulunan ve bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (8).

Tablo 2. Diyabetik dislipidemi tedavisinde kullanılan statinler (1)

Yüksek derecede etkili statinler (LDL-kolesterolü >%50 düşürür)	Orta derecede etkili statinler (LDL-kolesterolü %30-50 düşürür)	Düşük derecede etkili statinler (LDL-kolesterolü <%30 düşürür)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Pitavastatin 2-4 mg	

Diabetes mellitus ve makrovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlere sekonder koruyucu olarak aspirin (75-150 mg/gün) verilmelidir (7). Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan diyabetli bireylere primer koruma olarak aspirin (75-150 mg/gün) verilmelidir. 21 yaşın altındaki diyabetli bireylere aspirin verilmesi önerilmemektedir. Diyabetli tüm bireylere sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık riski düşük asemptomatik diyabetli bireylerde kardiyak muayene ile birlikte her yıl EKG çekilmeli, anormal bir bulgu saptanması durumunda ileri değerlendirme yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ve semptomatik tüm diyabetli bireylere egzersiz stres test yapılmalı ve hastalar gerektiğinde kardiyoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Tip 1 diyabetli bireylere tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetli bireylere tanı anından itibaren yılda bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene bulguları normal saptansa bile bir yıl sonra tekrar değerlendirilmeli, hasta özelliklerine ve retinopati varlığına göre değerlendirme aralıkları belirlenmelidir. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda retinopati riski daha yüksek olduğundan bu gruba göz dibi incelemesi daha sık aralıklarda yapılabilir. Gebelik planı olan

diyabetli bireylerde gebelik öncesi göz dibi incelemesi yapılmalı, gebelik süresince ilk trimesterde ve gereken sıklıkta göz dibi incelemesi yapılmalıdır.

Tip 1 diyabetli bireylerde tanı konulduktan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 diyabetli bireylere tanı anından itibaren her yıl albumin/kreatinin oranı değerlendirilmelidir. Diyabetli bireylerde yılda bir kez serum kreatinin ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır. Kronik böbrek hastalığı saptanan diyabetli bireylerde progresyonu geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülmelidir. Tedavi başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz ayarı yapıldığında serum kreatinin ve potasyum düzeyi tekrar değerlendirilmelidir. Gebelik planı olan kadınlara fetusta malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli eğer kullanıyorsa konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir. Serum kreatinin, eGFR, tam idrar tetkiki ve karaciğer enzimleri en az yılda bir kez değerlendirilmelidir. Diyabetli bireylerde her vizitte ayak muayenesi yapılmalı, vasküler değerlendirme yapılmalı, ayak bakımı ve diyabetik ayakta korunma konusunda eğitim verilmelidir. Tip 1 diyabetli bireylerin tümünde tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi değerlendirilmeli ve normal değil ise serbest T4 bakılmalıdır. TSH düzeyi normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom geliştiğinde tekrar ölçülmelidir. Tip 1 diyabetli bireylerde gluten enteropatisine ilişkin semptomlar sorgulanmalı ve antikorlar (doku transglutaminazına karşı antikorlar ile antiendomisyum- IgA) araştırılmalıdır. Antikor pozitif saptanan veya semptomatik olgularda kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenterolojiye yönlendirilmelidir. Diyabetli bireylerde diyabet eğitiminin verilmesi, bireyin izlemde ve tedavide sorumluluk paylaşması tedavi başarısını arttıracaktır. Bu nedenle diyabetli bireylere beslenme, egzersiz, ilaçların veya insülinlerin kullanım şekli ve zamanlaması, evde kan şekeri takibi, hipoglisemi belirtileri ve tedavisi, ayak bakımı, araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl yöneteceği ve ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiği, ağız ve diş sağlığı, aşı uygulamaları gibi konularda bilgi verilmeli, hastanın diyabetini yönetebilmesi konusunda destek olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022. [erişim 11 Temmuz 2022]. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
2. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S73-84. doi: 10.2337/dc21-S006.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
5. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, 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):3922-37. doi: 10.1210/jc.2016-2534.
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S85-S99. doi: 10.2337/dc21-S007.

7. Sönmez A, Özdoğan Ö, Arıcı M, Salman S, Derici Ü, Değer SM, Altay H, Çalışkan M, Ateş K. Diyabette Kardiyovasküler ve Renal Komplikasyonların Önlenmesi, Tanısı ve Tedavisi için Endokrinoloji Kardiyoloji Nefroloji (ENKARNE) Uzlaşı Raporu. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021;25(4):392-411.
8. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Gregson J, Pocock SJ, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2791-802. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032.



DIABETES MELLITUSTA TEDAVI

10. BÖLÜM

Diabetes Mellitusta Tedavi (Tıbbi Beslenme Tedavisi, Egzersiz, İnsülin dışı Farmakolojik Tedavi)

Dr. Soner Cander

ÖZET

Tip 2 diyabet hastalığı başlangıçta insülin direnci ile ortaya çıkan ve daha sonra beta hücre fonksiyonlarında bozulmayı temsil eden insülin salgılanmasında bozukluğun eklenerek aşikar hale geldiği kronik komplikasyonlara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini her geçen gün arttırarak devam etmektedir. Hastalığın erken tanı, erken ve uygun bir şekilde tedavisi uzun süreli sonuçların iyileştirilmesi ve bu hastalığın toplumsal yükünün hafifletilmesi açısından da son derece önemlidir. Tip 2 diyabet ve diğer kronik hastalıklarda başarılı olmanın en önemli kuralı tedavinin hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmesi ve hastanın tedavi sürecine aktif katılımının sağlanmasıdır. Tedavide bu amaçla hasta eğitimi ilk olarak hedeflenmelidir. Tip 2 diyabet tedavisinin ana öğeleri eğitim, fiziksel aktivite, beslenme tedavisi ve diğer risk faktörlerinin kontrolünü içerecek şekilde yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte insülin dışı ve insülin tedavisini içeren farmakolojik tedavi yaklaşımları ve hastalık ile komplikasyonlarının uygun bir şekilde takibini içerir. Tedavi başarısı için sayılan tüm adımların bir arada eksiksiz bir şekilde yürütülmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet tedavisi, tıbbi beslenme, fiziksel aktivite, egzersiz, antidiyabetik ilaçlar

GİRİŞ

Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde başlıca noktalar, çoğu kronik hastalıkta başarının önemli noktalarından birini teşkil eden, hastalık yönetimine dahil edilmelerinin sağlanması amacıyla hasta ve yakınlarının eğitimi, normogliseminin sağlanması için gerekli tedavilerin ve girişimlerin uygulanmasını, mikro ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesini, kardiyovasküler ve diğer uzun vadeli risk faktörlerini en aza indirmeyi ve diyabete eşlik eden diğer hastalıkların gözetilerek erken tanınması ve tedavisini kapsamaktadır. Tüm bu tedaviler ve hedefler, yaş, yaşam beklentisi ve komorbiditeler gibi bireysel faktörlere dayalı olarak bireyselleştirilmelidir.

Bariatrik cerrahi, agresif kilo vermeye yönelik davranışsal tedavilerle geçici remisyon oranları bildirilmekle birlikte tip 2 diyabetli hastaların çoğunda tedavi ömür boyu devam eder ve hedef glisemiye korumak için sürekli tedaviye ihtiyaç duyar. Hedef glisemik kontrolü sağlamak tip 2 diyabet tedavisinde en önemli noktalardan biridir. Kişiselleştirilmiş hedef glisemik değerlere ulaşmak için hastanın kendi hastalığını yönetme için eğitilerek motive edilmesi dışında tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesi amacıyla egzersiz tedavilerini içeren yaşam tarzı değişikliklerinin yanında insülin ve insülin dışı tedavilerin klasik yöntemler kullanılarak veya daha ileri teknolojik geliştirmelerle uygulanmasını içeren farmakolojik tedavi tip 2 diyabet tedavisinin ana bileşenlerindedir.

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) diyabet tedavisi içinde maliyet etkin tedavilerin başında gelmektedir. TBT ile kişinin sağlıklı beslenme alışkanlığının kazandırılması ile HbA1c düzeylerinde, kan basınçlarında, kolesterol değerlerinde iyileşme, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonunda düzelme sağlayabilir. Burada en önemli vurgulanması gereken durum bu tedavinin sürekliliğinin sağlanması gerekliliğidir. TBT'nde en önemli sorun zaman içinde hastanın bu tedaviye uyumunun bozulmasıdır. Genelde TBT uygulandıktan bir süre sonra hastalar eski beslenme alışkanlıklarına dönmekte ve elde edilen kazanımlar kaybedilmektedir. Hastalara TBT'nin 3-5 ay uygulanacak bir rejim olmadığı ve ömür boyu uygulanması gereken bir yaşam tarzı değişikliği yaklaşımı olduğu üstüne basılarak kavratılmalıdır. Bu amaçla hastalara uygulanacak TBT, hastanın yeme alışkanlıkları ve bölgesel kültürel alışkanlıkları gözetilerek bireyselleştirilmeli ve uzun süre sürdürülemeyecek kısıtlı ve dengesiz diyet önerilerinden kaçınılmalıdır. Hastanın motivasyonunu arttırmak için bazı ödüllendirmeler gibi uygulamaların da faydalı olabileceği unutulmamalıdır. Hastalara yönelik yaklaşım bireyselleştirilerek tıbbi tedavi, diyet ve egzersiz eş zamanlı olarak yürütülebilirse diyabete bağlı komplikasyonlardan hasta korunabilir. TBT ile 3-6 aylık sürede tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında % 2'ye varan oranlarda HbA1c düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (1). Günümüzde diyabet tedavisi ile ilgili uzman diyetisyenlerce diyabet tanılı bireylerde beslenme yaklaşımı kişinin tüm ihtiyaçları, sosyo-ekonomik durumu, kültürel özellikleri, kişisel tercihleri ve eşlik eden hastalık durumları göz önüne alınarak planlanmaktadır. TBT planlaması yapılmadan önce bireysel yeme düzeni, ihtiyaçlar, beslenme durumu, kilo geçmişi ve önceki beslenme eğitimi durumları kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir.

TBT'nin beş bileşeni şunları içerir:

- Kilo yönetimi ve artan fiziksel aktivite
- Kalori alımı (kalori harcaması ile dengelenmelidir.)
- Öğünlerde ve ara öğünlerde günlük karbonhidrat alımında tutarlılık
- Besin içeriği
- Öğünlerin ve atıştırmalıkların zamanlaması

DM gelişimi açısından risk altında olan tüm hastalar için ideal bir makro besin oranına ilişkin nihai veya kesin bir kanıt yoktur. Bu diyet içeriği kişinin metabolik ihtiyaçlarına, fiziksel aktivite durumuna, besin tercihlerine ve ulaşılabilirlik durumuna göre bireyselleştirilebilir.

Tip 2 diyabetli kişiler için beslenme hedefleri şunlardır: Gıda alımını aktivite ve ilaçlar ile birlikte kan şekeri düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak, optimal kan basıncı ve lipid seviyelerine ulaşmak, sağlıklı, arzu edilen bir vücut ağırlığına ulaşmak ve bunu sürdürmek için uygun kalori alımını sağlamak, risk faktörlerini kontrol ederek akut (hipoglisemi ve hiperglisemik krizler) ve kronik (gastroparezi, kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı...) komplikasyonları önlemek.

TBT ile kilo yönetimi ve kalori alımının düzenlenmesi:

Aşırı kilolu [beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 ila $29,9 \text{ kg/m}^2$] ve obez (BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) tip 2 diyabetli hastalarda kalori alımını azaltmak ve kilo kaybını sağlamak için porsiyon kontrolü ve sağlıklı gıda seçimlerine büyük önem verilmelidir. Kilo kaybı diyabet yönetiminde birçok hedefe ulaşılmasında oldukça faydalıdır. Kilo kaybının tip 2 diyabetteki iki ana metabolik

anormalliğin, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonun kısmen düzeltilmesiyle ilişkili olarak normogliseminin sağlanmasını kolaylaştırır (2).

Kalori kısıtlaması, kilo kaybından önce bile, glisemik kontrolde kısa süreli iyileşme ile sonuçlanacaktır. Açlık kan şekeri (AKŞ), muhtemelen hepatik glukoz çıkışındaki düşüşe bağlı olarak kalori kısıtlamasından sonraki birkaç gün içinde düşer. Bununla birlikte, AKŞ konsantrasyonunda uzun süreli azalma kilo kaybına bağlıdır (3). Kalori kısıtlaması planlanırken hastanın şu anda mevcut olan vücut ağırlığı, daha önceki kilo durumu, vücut kompozisyonu ve yağ dağılımı, genetik faktörler ve glisemik kontrol verileri dikkate alınmalıdır. Bazal kalori ihtiyacını hesaplamak için çeşitli formüller kullanılabilir (4):

- Erkekler: $662 - (9.53 \times \text{yaş}) + \text{FA} \times (15.91 \times \text{kilo [kg]} + 539.6 \times \text{boy [m]})$
 - FA (Fiziksel aktivite katsayısı)
 - Sedanter = 1.0
 - Hafif aktif = 1.11
 - Aktif = 1.25
 - Çok aktif = 1.48
- Kadınlar: $354 - (6.91 \times \text{yaş}) + \text{FA} \times (9.36 \times \text{kilo [kg]} + 726 \times \text{boy [m]})$
 - FA (Fiziksel aktivite katsayısı)
 - Sedanter = 1.0
 - Hafif aktif = 1.12
 - Aktif = 1.27
 - Çok aktif = 1.45

Haftada 0.5-1 kg kayıp için bazal ihtiyaçtan 500 kalori kısıtlanmalıdır.

Makro Besin İçerikleri

Karbonhidrat:

Enerjinin çabuk erişilebilir ana kaynağını oluşturmaktadır. Diyabet hastalarda postprandiyal kan şekeri üzerine en etkili olan makro besin grubunu temsil eder. Sağlıklı insanlar için alınması gereken optimal karbonhidrat oranı net olarak bilinmemektedir. Besinlerdeki karbonhidrat yanında alınan karbonhidratların lif içeriği, glisemik indeksi ve glisemik yükü gibi özellikler glisemik dalgalanmayı etkilemektedir (5).

Genellikle lif ve tam tahıl içeriği yüksek olan karbonhidratlı gıdalar düşük glisemik indekse sahiptir, diyetle lif içeriğinin artırılması erken doyumluk hissi, gastrointestinal sistem geçişinde hızlanma ve kan şekeri düzeylerinde iyileşme sağladığından diyabet yönetiminin bir parçası olarak şiddetle tavsiye edilmektedir (4,5). Her 1.000 kalori için 14 g lif veya günlük 20-35 gr arasında lif tüketilmesi önerilmektedir (6).

Protein:

Diyabet hastaların alması gereken günlük protein oranları ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda protein içeriğinin %30 olarak planlanması ile glisemik parametrelerde iyileşme sağlandığı görülmektedir. Bugün için böbrek hastalığı olmayan diyabetik hastalarda bu oranların göz önüne alınması önerilmektedir (7) .

Yağ:

Diyetteki toplam kalori alımının %20-35 oranında lipidden sağlanması önerilmektedir. Kardiyovasküler olumsuz etkileri azaltabilmek için diyetleki trans yağ oranları oldukça azaltılmalıdır. Vücut kendi ihtiyacı kadar kolesterol üretimi sağlayabildiğinden besinlerle birlikte ek olarak kolesterol alınmasına gerek yoktur (6).

Karbonhidrat Sayımı:

Tip 2 diyabetli hastalar için karbonhidrat sayımının amacı, öğünler ve atıştırma ile tutarlı bir karbonhidrat tüketimi modeli uygulayarak glisemik kontrolü desteklemektir. Temel karbonhidrat sayımı eğitimi almış hastalar, gün boyunca porsiyon başına gram karbonhidrat olarak hesaplanan önceden belirlenmiş toplam karbonhidrat miktarını tüketirler. Hedeflenen karbonhidrat miktarı genellikle beslenme hedeflerine ve olağan yeme alışkanlıklarına dayanır (8).

Temel karbonhidrat sayımı yapamayanlar için diğer bir seçenek de diyabet tabağı yöntemini öğretmektir. Bu yöntem, gıdaların nasıl porsiyonlanacağını göstermek için basit bir grafik kullanır (yarım tabak nişastasız sebzeler, dörtte bir tabak yağsız protein ve dörtte bir tabak karbonhidratlar veya tahıllar gibi karbonhidratlar).

Yeme Alışkanlıkları:

Öğünlerin zamanlaması

Öğün zamanlarında tutarlılığın sağlanması özellikle sülfonilüre ve insülin kullanan hastalarda oldukça önemlidir. Son zamanlarda kullanılan analog insülinlerle yapılan tedavilerde öğün fleksibilitesinde artış imkanı olmuştur ancak geleneksel insülin tedavilerini alan veya özellikle sabit kombinasyon uygulayan hastalarda öğün zamanlarındaki değişkenlikler hipo ve hiperglisemik olayları arttırarak glisemik değişkenliği kötüleştirir. Bu nedenle bu hastalarda 3 ana öğün ve 3 ara öğün uygulamaları önem taşımaktadır. Her gün aynı saatte kabaca aynı miktarda insülin enjeksiyonuna dayanan insülin rejimleri (günde iki kez premiks veya bazal artı oral ilaçlar), yemek zamanlamasında tutarlılığa biraz dikkat gerektirir. Buna karşılık, bazal-bolus insülin rejimleri, insüline ihtiyaç duyan tip 2 diyabetli hastalara yemek zamanlamasında daha fazla esneklik sunar. Sülfonilüreler veya meglitinidler gibi insülin sekresyonunu destekleyen oral ilaçlar alan tip 2 diyabetli hastalar için yemek zamanlaması tutarlılığı da önemlidir.

Farklı Beslenme Modelleri

Diyabette TBT uygularken farklı beslenme modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan daha popüler olanlar Akdeniz tipi beslenme, düşük/çok düşük yağ içerikli, düşük/ çok düşük karbonhidrat içerikli, yüksek proteinli, DASH diyeti, aralıklı açlık diyeti, ketojenik diyetler olarak sayılabilir. Bu beslenme modelleri ile birçok çalışma yapılmış ve diyabet tedavisine etkileri açısından metaanalizlerle değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan analizlerde diyabet tedavisine etki açısından herhangi birinin diğer modele üstünlüğü tesbit edilememiştir (9,10). Önemli olan bu tedavinin sürekliliğidir bu nedenle hasta uyumuna odaklanmak gerekir. Hastaların çoğunluğu TBT'ni birçok endojen ve eksojen faktörün etkisi ile devam edememektedir. Hasta uyumunu arttırmaya yönelik mutlaka TBT kişinin ihtiyaçları ve alışkanlıklarına göre kişiselleştirilmelidir. Hastanın uyumunun arttırılabilmesi için uzun süre devam edebileceği modeller oluşturulmalı kısa sürede sonuç almaya yönelik kısıtlı ve dengesiz modellerden kaçınılmalıdır. Hastalara bunun bir tedavi yönteminden çok yaşam tarzı değişikliği olması gerektiği vurgulanmalıdır.

Akdeniz tipi beslenme paterni: Tam tahıllar, zeytinyağı, meyveler, sebzeler, kuruyemişler ve baklagiller açısından zengin; kırmızı et ve tatlılar açısından oldukça fakir bir beslenme paternidir.

Düşük-yağ içerikli beslenme paterni: Kilo verdirici etkisi ön planda olan beslenme tiplerinden birisidir. Yapılan bazı çalışmalarda tip 2 DM'li hastalarda glisemik değerlerde veya kardiyovasküler hastalık (KVH) durumlarında iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir.

Çok düşük-yağ içerikli beslenme paterni: Ornish ve Pritikin paternleri, çok düşük-yağ içerikli beslenme paternlerinden en iyi bilinen iki tanesidir. Ornish paterninde enerjinin %70'i karbonhidratlardan, %10'u yağlardan, %20'si proteinlerden ve 60 g fiberden sağlanmakta, Pritikin ise enerjinin %77'si karbonhidratlardan, %10'u yağlardan, %13'ü proteinlerden ve 30-40 g fiberden oluşan 26 gün süre ile bir hastane ya da klinikte yatırılarak uygulanan bir beslenme paternidir.

Düşük karbonhidratlı beslenme paterni: Düşük karbonhidratlı diyetler kısa süreli çalışmalarda olumlu sonuçlar (glisemik kontrol, lipid düşürme ve kilo kaybı) göstermektedir ancak yapılan araştırma çalışmaları, genellikle uzun vadeli sürdürülebilirlik ile ilgili zorluklara dikkat çekmiştir.

DASH beslenme paterni: Sebzeler, meyveler, tam tahıllar, kümes hayvanları, balık, fındık ve az yağlı süt ürünleri açısından zengin; kırmızı et, tatlılar ve şeker içeren içecekler bakımından düşük bir beslenme düzenidir.

Aralıklı açlık: Tanımlanmış bir beslenme paterni olmamakla birlikte son dönemlerde popülerite kazanmış bir beslenme modelidir. Günün yaklaşık 18-20 saatlik zaman diliminde yiyecek ve/veya içecek tüketiminden kaçınılarak bir açlık durumu oluşturulur. Bazı çalışmalarda insülin direncinin azaldığı, bir miktar kilo kaybı sağlandığı gösterilmiştir.

Glisemik indeks ve glisemik yük: Aynı miktarda karbonhidrat içeren gıdalar, önemli ölçüde farklı glisemik etkilere sahip olabilir. Genel olarak lif içeriği yüksek besinlerin glisemik indeksi daha düşüktür. Bu farklılıklar glisemik indeks ve glisemik yük kavramlarının gelişmesine yol açmıştır. Tip 2 diyabetli hastalar için, düşük glisemik indeksli diyetler, özellikle daha önce yüksek glisemik indeksli diyet tüketen bireylerde, postprandiyal hiperglisemiye kontrol etme açısından fayda sağlayabilir. Tercihen sebzeler, meyveler, baklagiller ve bozulmamış tam tahıllar tüketerek lif alımını artırmak, HbA1c'yi orta derecede düşürmeye yardımcı olabilir ve aynı zamanda daha düşük glisemik indeksli yiyecekler yemeyi teşvik edebilir (9,10).

Tatlandırıcılar:

Şekerle tatlandırılmış içecekler tip 2 DM gelişim riskini, kilo alımını, kalp ve böbrek hastalıklarını, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riskini arttırmaktadır ve kaçınılması gerektiği hastalara önerilmelidir (11). Olumsuz etkileri nedeni ile bu tarz içeceklerin yerine mümkün olduğunca içme suyu kullanımı teşvik edilmelidir.

Bazı tip tatlandırıcıların diyabetik hastalarda kullanılabileceği belirtilmiş olup bu tatlandırıcılar; sakarin, asesülfam K, aspartam, sukraloz, advantame, stevia şeklinde sayılabilir. Ancak bu tatlandırıcıların fazla tüketiminden kaçınılması gerektiği ve şekerle tatlandırılmış olanlara göre daha az sağlıklı olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Alkol tüketimi:

Yiyeceklerle birlikte alındığında orta düzeyde alkol, plazma glukozunu veya serum insülinini önemli ölçüde artırmaz; bununla birlikte, karışık bir içeceğin alkol olmayan bileşeninin karbonhidrat içeriği kan şekerini yükseltebilir. Alkol almayı seçen hastalar için alım, kadınlar için günde bir içkiden ve erkekler için günde iki içkiden fazla olmamalıdır. Alkol yemekle birlikte tüketilmelidir. Kilo vermesi gereken hastalar için alkolden alınan fazla kalori dikkate alınmalıdır (12).

Mikronutrientler ve bitkisel takviyeler:

Bazı mineraller ve besin takviyelerinin, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği ileri sürülmüştür. Örnek olarak, bazı randomize çalışmalarda, krom takviyesinin diyabetli hastalarda glisemiği iyileştirdiği, ancak normal glukoz toleransı olanlarda koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, altta yatan bir eksiklik yoksa prediyabetik veya diyabetik bireylerde multivitamin veya mineral desteklerinin glisemi üzerinde faydalı bir etkisinin olduğuna dair bir kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir.

Kalori kısıtlı diyet tüketenler, yaşlı bireyler, vejetaryenler, hamile ve emziren kadınlar dahil olmak üzere ek takviye gerektiren belirli diyabet hasta grupları vardır. Metformin kullanan diyabetik hastalarda vitamin B12 düzeyinin yıllık olarak kontrol edilmesi ve eksiklik durumunda yerine konulması uygundur. Genel popülasyonda eksikliği sık görülen vitamin D ile ilgili olarak da 35 klinik çalışmayı içeren bir sistematik derleme ve metanalizde, vitamin D3 takviyesinin kısa vadede glisemik sonuçlar veya insülin duyarlılığı üzerinde herhangi bir yararlı etkisinin gösterilemediği bildirilmiştir. Tarçın takviyesi de tip 2 diyabet için doğal bir tedavi olarak lanse edilmiştir. Bununla birlikte, meta-analizler çelişkili sonuçlar göstermiştir. Mevcut veriler tarçının faydalı etkisine ilişkin herhangi bir güvenilir sonuç sağlamak için yetersizdir. Krom, vitamin D, mikronutrient takviyesi, tarçın, zerdeçal veya aloe vera içerikli bitkisel ürünlerin diyabetik bireylerde glisemi kontrolünü iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmadığından bu amaçlarla kullanılması tavsiye edilmemektedir(13).

EGZERSİZ VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Tip 2 diyabetli hastalarda iyi bir glisemik kontrol sağlamak için yeterli bir egzersiz tedavisi gereklidir. Meta-analizler, yüksek yoğunluklu antrenmanın tip 2 diyabet riski olan veya tip 2 diyabetli bireylerde metabolik parametreleri iyileştirdiğini ve düşük fiziksel aktivitenin tip 2 diyabet gelişimi riskini iki katına çıkardığını göstermektedir (12).

Beslenme tedavisinde olduğu gibi egzersiz tedavisi ve fiziksel aktivitenin uygulanmasında da en önemli sorunların başında hasta uyumu ve sürdürülebilirlik gelmektedir. Bu nedenle egzersiz tedavisini düzenlerken verilecek egzersiz programının hastanın özelliklerine göre kişiselleştirilmesi önemlidir.

Egzersiz uygulamaları aerobik ve direnç egzersizleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Aerobik egzersizler; büyük kas gruplarını kullanan, sürekli olarak sürdürülebilir ve doğası gereği ritmik olan aktiviteler olarak tanımlanabilir. Koşu, bisiklet sürme, yüzme bu tür aktivitelere örnek verilebilir. Aerobik egzersizlerde enerji kas gruplarında aerobik metabolizma ile üretilen ATP'lerle sağlanır. Direnç egzersizi ise, kasılan kaslardaki çok kısa süreli yoğun aktiviteleri içerir ve anaerobik glikolizle üretilen enerji kullanımını da içermektedir. Güç, ton, kütle ve/veya dayanıklılıkta artış beklentisiyle kasların harici bir dirence karşı kasılmasına neden olur ve güç kaldırma, dambıl ve halter kullanarak yapılan eğitimi içerir.

Meta-analizlerde yapılandırılmış egzersiz eğitimi ile diyabetik hastalarda HbA1c düzeylerinde %0.7 ortalama iyileşme olduğunu göstermektedir. Haftada 150 dakikadan fazla yapılandırılmış egzersiz süreleri ile HbA1c'de %1 azalma sağlanırken daha düşük sürelerde bu iyileşme %0.4 civarına düşmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda egzersiz eğitiminin yoğunluğu ve hacmi ile HbA1c değişiklikleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren 27 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelemesinde, aerobik egzersiz hacminin (seansların sıklığı) HbA1c'deki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılandırılmış egzersiz eğitiminin glisemik kontrol dışında kardiyovasküler sonuçlar, adiposite, lipid metabolizması, kan basıncı ve inflamasyon üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır (14,15).

Diyabetli hastalar için egzersiz tedavisi reçete ettiğimizde, aşağıdaki maddeleri sunmalıyız:

- Egzersiz türleri (aerobik egzersiz veya direnç egzersizi)
- Egzersiz yoğunluğu
- Sıklık (haftada kaç kez)
- Süre (günde veya haftada ne kadar süreyle)

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD)'nin önerisine göre, diyabetli yetişkinlere haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik (maksimum kalp hızının %50-70'i) egzersizin en az 3 güne yayılarak yapılması tavsiye edilmelidir. Kontrendikasyon yokluğunda, tip 2 diyabetli yetişkinlerin haftada en az iki kez direnç egzersizi yapması teşvik edilmelidir.

İNSÜLİN DIŞI FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Tip 2 diyabet genellikle obezite ve sonrasında gelişen insülin direnci ile birlikte pankreasın insülin salgılamasındaki bozulma sonucu ortaya çıkar. Aşırı hale gelene kadar uzun süre devam eden bir latent dönem mevcuttur. Diyabet tanısı konan hastalarda vakit kaybetmeden glisemik kontrolün sağlanması sonra ki yıllarda komplikasyonlardan kaçınmak için önemlidir. Bu nedenle çoğunlukla farmakolojik tedavinin geciktirilmemesi gerekir. Günümüzde global bir sorun haline gelen diyabet ve ilişkili hastalıklar tıp alanındaki gelişmelerde başı çekmektedir ve farmakolojik tedavi de ilaç sektörünün oldukça ilgi duyduğu bir alan olduğundan hızlı bir şekilde farmakolojik tedavi seçenekleri artmaktadır. Son yıllarda farklı ilaç grupları hızla tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Güncel olarak diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı ilaçlara ait bilgiler Tablo 1 ve 2 de verilmiştir.

Tedavi başlama zamanı: Diyabette erken glisemik kontrol uzun vadeli komplikasyonların azalması ile ilişkili bulunmuştur (16). Diyabet tanısı konan bireylerde yaşam tarzı değişikliği girişimleri yanında farmakolojik tedavi de hemen başlatılmalıdır. HbA1c düzeyi hedef düzeyden en az %1 daha yüksek olan hastalarda tip 2 diyabet teşhisi sırasında (yaşam tarzı değişikliği ile) farmakolojik tedavi başlatılmalıdır. Bununla birlikte, HbA1c düzeyi daha düşük olan veya çok fazla motive olmuş hastalarda 3-6 ay kadar ciddi yaşam tarzı değişikliği girişimleri farmakolojik tedavi öncesi denenebilir. Bunun sürdürülebilirliğinin tartışma konusu olduğu unutulmadan, bazı hastalarda bu aşamada ciddi kilo kaybı ile diyabette geçici veya daha uzun süreli remisyonlar sağlanabilmektedir.

Başlangıç tedavisi seçiminde glisemik hedeflere ulaşma ve yan etkileri en aza indirme yanında uzun süreli olarak komplikasyonlara etki ile ilgili kanıtların değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Başlangıç ve idame tedavilerini planlarken hiperglisemi semptomlarının varlığı veya yokluğu, komorbiditeler, başlangıç HbA1c düzeyi, kişiselleştirilmiş tedavi hedefleri ve tercihleri, bireysel ilaçların glukoz düşürücü etkinliği ve bunların yan etki profili, tolere edilebilirliği ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Yeni teşhis edilen tip 2 diyabetli hastaların çoğu asemptomatiktir, katabolik semptomları yoktur (örneğin; poliüri, polidipsi veya kilo kaybı gibi). Hiperglisemi rutin laboratuvar muayenesinde veya tarama ile tespit edilmiştir. Bu hastalarda spesifik kontrendikasyonların yokluğunda başlangıç tedavisi olarak metformin önerilmektedir. Metformin, glisemik etkinlik, kilo kontrolü ve düşük hipoglisemi riski, genel tolere edilebilirlik ve uygun maliyet nedeniyle tercih edilen başlangıç tedavisidir. Metforminin olumsuz kardiyovasküler etkileri yoktur ve kardiyovasküler olayları azalttığı görülmektedir. Metformin, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör

agonistlerinden ve sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinden çok daha ucuzdur ve daha fazla klinik uygulama deneyimine sahiptir (13).

Tablo 1. İnsülin dışı farmakolojik tedavide kullanılan ilaç gruplarının özellikleri (13)

	Etki mekanizması	Yan etkileri	Kontrendikasyon	Hipoglisemi riski	Kilo alımı
Metformin	Hepatik glukoneogenez Periferik glukoz ve yağ asidi?	Gastrointestinal irritasyon, Metalik tad, Vitamin B12 eksikliği, Laktik asidoz	İleri derecede renal yetmezlik, Karaciğer yetmezliği, Laktik asidoz öyküsü, Ağır hipoksi, Dehidratasyon, Alkolizm KV kollaps, Mİ Major cerrahi girişim	Düşük	İlk altı ay kilo verme sonra nötr
Sülfonilüreler glinid grubu (meglitinidler)	Pankreas adacık insülin salgılaması	Alerji, Hepatotoksisite, Hematolojik toksisite, Porfiri atağının uyarılması, İlaç etkileşimi	Hiperglisemik acil durumlar, Travma, stres, Cerrahi müdahale, Ağır enfeksiyon, Dekompanse karaciğer yetmezliği, Son dönem renal yetmezlik	Yüksek	Kilo artışı
Tiazolidindionlar (glitazonlar)	PPAR- γ akt üzerinden periferik insülin direnci	Ödem, Kilo artışı, AST, ALT artışı, Kırık riskinde artış	ALT x 2.5 yüksek Kalp yetmezliği, Maküla ödemi, Mesane Ca	Düşük	Kilo artışı (ilk aylar)
Alfa glukozidaz inhibitörleri	GI glukoz emilimi	Şişkinlik, Hazımsızlık, Diyare, Karaciğer enzimlerinde artış	İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik peptik hastalık, Malabsorpsiyon	Düşük	Nötr
SGLT-2 inhibitörleri	Renal proksimal tubullerde glukoz geri emilimi	Sıvı kaybı, Öglisemik ketoasidoz, Baş dönmesi, Genitoüriner enfeksiyonlar, Nadiren Fournier gangreni	Son dönem böbrek yetersizliği	Düşük	Kilo kaybı
GLP-1 agonistleri	β -hücrelerinin glukoz duyarlılığı, glukagon sekresyonu, gastrik boşalma doyma hissi	Bulantı, kusma, diyare Kalp hızında minimal artış, Pankreatit ve safra taşı, C-hücre hiperplazisi	Pankreatit ve pankreas Ca öyküsü, Aşık GI hastalık, Medüller tiroid Ca veya MEN 2 öyküsü	Düşük	Kilo kaybı
DPP-4 inhibitörleri	DPP-4 inhibitörleri ile inkretin etki artışı β -hücre duyarlılığı glukagon sekresyonu	ÜSYE benzeri yakınma, Eklem ağrıları, Baş ağrısı, Saksagliptin ile KY nedenli yatış, Nadiren pankreatit	Dekompanse karaciğer yetersizliği, Ağır böbrek yetersizliği	Düşük	Nötr

SGLT-2: sodyum glukoz kotransporter 2, GLP-1A: glukagon benzeri peptid-1 agonisti, DPP-4: dipeptidil peptidaz-4

Metformini tolere edemeyen veya kontrendikasyonları olan hastalar için, başlangıçta hastanın komorbiditelerine ve özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) veya albüminürik kronik böbrek hastalığının varlığına göre tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler ve/veya böbrek komorbiditesi olan hastalarda, klinik çalışmalarda bu açıdan olumlu yönleri gösterilmiştir (GLP-1 reseptör agonistleri: liraglutid, semaglutid ve dulaglutid ile olumlu aterosklerotik kardiyovasküler ve böbrek sonuçları ve SGLT-2 inhibitörleri: empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin de özellikle KY'nin hastaneye yatırılması, böbrek hastalığının ilerleme riski ve mortalite için fayda göstermiştir). Yüksek KVH riski taşıyan ancak

daha önce bir olayı olmayan hastalarda bu grup ilaçlardan fayda görebilir ancak bu konudaki veriler daha az destekleyicidir.

Tablo 2. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı ilaçlar (17)

	Ticari form	Günlük doz	Alınma zamanı	HbA1c düşüşü
Biguanidler				
Metformin	500, 850, 1.000 mg tb	500-2.500 mg	Günde 2-3 kez yemekten bağımsız	%1.0-1.5
Metformin uzun salımlı	500, 1.000 mg tb	500-2.000 mg	Günde 1-2 kez yemekten bağımsız	
Sulfonilüre grubu				
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde	%1.0-2.0
Glipizid kontrollü salımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda	
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)	
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)	
Gliklazid modifiye salımlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda	
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)	
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)	
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)	
Glinid grubu (meglitinidler)				
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce	%0.5-1.5
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce	
Tiazolidindionlar (glitazonlar)				
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız	%0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri				
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte	%0.5-0.8
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında	
SGLT-2 inhibitörleri				
Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız	%0.5-1.0
Empagliflozin	10-25 mg tb	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız	
İncretin mimetik (GLP-1A)				
Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dak önce, SC	%1.0-1.5
Liraglutid	6 mg/mL kartuş	Başlangıç: 0.6 mg İdame: 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, SC	
Liksisenatid	150 µg/3 mL hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 saat önce, SC	
Albiglutid	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, SC	
Dulaglutid	0.75 mg/0.5 mL, 1.5 mg/0.5 mL hazır kalem	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez SC enjeksiyon	
İncretin artırıcı (DPP-4 inhibitörleri)				
Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız	%0.5-1.0
Vildagliptin	50 mg tb	100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız	
Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız	
Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız	
Alogliptin	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız	

tb: tablet, SGLT-2: sodyum glukoz kotransporter 2, GLP-1A: glukagon benzeri peptid-1 agonisti, DPP-4: dipeptidil peptidaz-4, SC: subkutan

Kardiyovasküler hastalığın baskın olduğu kişilerde GLP-1 analogları, kalp yetmezliği sorunu olan hastalarda SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir. Diyabetik böbrek ile birlikte kalp

yetmezliği olan veya albüminüri düzeyi 200 mg üzerinde olan hastalarda da eğer GFR 45 mL/dak üzerinde ise SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir. GFR 45 mL/dak altında olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliği azalmaktadır ve başlangıçta tercih edilmemelidir. Not olarak, sık bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları veya genitoüriner maya enfeksiyonları, düşük kemik yoğunluğu ve yüksek düşme ve kırık riski, ayak ülserasyonu ve diyabetik ketoasidoza yatkınlık yaratan faktörleri (Örneğin, pankreas yetmezliği, ilaç veya alkol kötüye kullanımı bozukluğu) olan hastalarda bu ajanları kullanırken artan risk nedeniyle dikkatli olunmalıdır (13).

Kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olmayan hastalarda başlangıç tedavisi için birçok başka seçenek mevcuttur (Tablo 1, 2).

HbA1c >%9 olan hastalarda metformin kullanılmıyorsa etkinlik göz önüne alınarak insülin ve/veya bir GLP-1 reseptör agonisti başlanabilir. Tip 2 diyabette insülinin daha erken ve daha agresif kullanımını destekleyen artan veriler bulunmaktadır. HbA1c ≤%9 olan hastalarda seçenekler insülin veya GLP-1 reseptör agonistlerine ek olarak sülfonilüreler, SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri, repaglinid veya pioglitazonu içerir. Bu seçeneklerin her birinin bireysel avantajları, faydaları ve riskleri vardır (Tablo 1).

Kilo kaybı ve kilo kaybının sürdürülmesi, tüm etkili tip 2 diyabet tedavisinin temelini oluşturur ve yaşam tarzı değişikliği, sülfonilüreler ve insülin ile ilişkili kilo alma riskini azaltır. Kilo kaybı bir öncelik ise, GLP-1 reseptör agonistleri veya SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir. Ağırlık nötr olan DPP-4 inhibitörleri de makul seçeneklerdir.

Maliyet ağırlıklı bir etken ise, glipizid veya glimepirid gibi kısa veya orta etkili bir sülfonilüre makul bir alternatif olarak kalır. Nispeten düşük maliyetli bir başka oral ajan olan pioglitazon, metformin ve sülfonilürelere karşı spesifik kontrendikasyonları olan hastalarda da düşünülebilir. Bununla birlikte, kilo alma riski, kalp yetmezliği, kırıklar ve potansiyel artan mesane kanseri riski, pioglitazonun ile ilgili düşünülmesi gerken risklerdir.

Hipoglisemiden kaçınmak bir öncelikse (örneğin, potansiyel olarak tehlikeli iş nedeniyle), GLP-1 reseptör agonistleri, SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri veya pioglitazon, düşük hipoglisemi riski ile ilişkili olduklarından tercih edilebilecek seçeneklerdir.

Başlangıç tedavisi sonrasında hastalar 3-6 aylık aralarla kontrol edilmeli ve her vizitte yaşam tarzı değişiklikleri vurgulanmalıdır. Glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda doz titrasyonu veya kombine tedavilere aynı şekilde kişisel özelliklere göre tercih yaparak geçilmelidir.

Kronik renal yetmezlikte insülin dışı antidiyabetiklerin kullanımı: Diyabetik hastalarda böbrek yetmezliği geliştiğinde diyabetin takibi ve tedavisi biraz daha komplike hale gelmektedir. Birçok antidiyabetik ilaç böbreklerde metabolize olmakta ve böbrek yetmezliği geliştiğinde farmakodinamik özellikleri değişmektedir. Bunun dışında renal yetmezliğin kendisi de insülin metabolizmasındaki değişiklikler ve glukoneogenezin etkilenmesi nedeniyle hipoglisemiye yatkınlık oluşturur.

Sülfonilüreler (gliklazid/glipizid): eGFR <30 mL/dak ise tercihen kullanılmamalıdır. eGFR 30-60 mL/dak aralığında doz %50 oranında azaltılmalıdır.

Glinidler (repaglinid): eGFR <30 mL/dak ise tercihen kullanılmamalıdır. Metabolizması karaciğer üzerinde olması nedeniyle doz azaltımına ihtiyaç yoktur. Nateglinid: eGFR <15 mL/dak ise kontrendike, eGFR 15-30 mL/dak aralığında doz, tercihen %50 oranında azaltılmalıdır.

Metformin: eGFR <30 mL/dak ise kontrendikedir, eGFR 30-45 mL/dak aralığında olan hastalarda mümkünse metformin başlanmamalı, halen ilacı kullananlarda ise doz %50 oranında azaltılmalıdır.

Pioglitazon: eGFR <30 mL/dak ise sıvı retansiyonuna neden olabileceği için dikkatle ve gereğinde doz azaltılarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

Akarboz; eGFR <25 mL/dak ise kontrendikedir.

DPP-4 inhibitörleri: linagliptin dışındakilerde eGFR'ye göre doz azaltımı gerekir ve eGFR 30 mL/dak altında olduğunda kullanılmamalıdır. Linagliptin çift metabolizma özelliği nedeniyle güvenle kullanılabilir.

GLP-1 reseptör agonistleri: eGFR ye göre doz azaltımı gereklidir son dönem yetmezlikte ise kullanılmamalıdır.

SGLT-2 inhibitörleri: eGFR <45 mL/dak altında ise antidiyabetik etki azalır. Bu göz önünde bulundurulmalı ve son dönem renal yetmezlikte kullanılmamalıdır.

Tip 2 diyabet yönetiminde sık olarak güncellenen kılavuzlar bu konuda bir çok uzman tarafından titizlikle hazırlanmakta ve diyabet yönetimi ile ilgilenen hekimlere yol göstermektedir. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD) ve TEMD tarafından sık olarak güncellenen diyabet klavuzları neredeyse her yıl yayınlanmaktadır. Kılavuzlar ayrıca hekimlerin ortak dil kullanmasına ve ortak bir yaklaşım göstermesini de kolaylaştırmaktadır. Tüm kılavuzlar diyabet yönetiminde komorbiditeleri (KVH, KY veya kronik böbrek hastalığı; hipoglisemi riski ve kilo verme ihtiyacı) ve hastaya özel faktörleri (hasta tercihleri, değerler dahil) göz önünde bulundurarak diyabet tedavisi için ilaç seçimini bireyselleştirmenin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. 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 Oct;117(10):1659-1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
2. Hensrud DD. Dietary treatment and long-term weight loss and maintenance in type 2 diabetes. *Obes Res.* Kasım 2001;9 Suppl 4:348S-353S.
3. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism.* 1990;39(9):905-12.
4. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. 2002. [erişim 04 Ağustos 2022]. <https://nap.nationalacademies.org/catalog/10490/dietary-reference-intakes-for-energy-carbohydrate-fiber-fat-fatty-acids-cholesterol-protein-and-amino-acids>
5. Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1): 97-105.
6. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S120-43. doi: 10.2337/dc14-S120.
7. Campbell AP, Rains TM. Dietary protein is important in the practical management of prediabetes and type 2 diabetes. *J Nutr.* 2015;145(1):164S-169S.

8. Zipp C, Roehr JT, Weiss LB, Filipetto F. Impact of intensive nutritional education with carbohydrate counting on diabetes control in type 2 diabetic patients. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Dec 30;5:7-12. doi: 10.2147/PPA.S13907.
9. The Effects of Dietary Pattern on the Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *JBIEvid Synth*. 2011;9(16):1-9.
10. de Carvalho GB, Dias-Vasconcelos NL, Santos RKF, Brandão-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(12):1999-2010.
11. Mathur K, Agrawal RK, Nagpure S, Deshpande D. Effect of artificial sweeteners on insulin resistance among type-2 diabetes mellitus patients. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(1):69-71.
12. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. Apr 19, 2022. UpToDate 2022. [erişim 02 Ağustos 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022. [erişim 11 Temmuz 2022]. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
14. Yanai H, Adachi H, Masui Y, Katsuyama H, Kawaguchi A, Hakoshima M, vd. Exercise Therapy for Patients with Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):365-9.
15. Umpierre D, Ribeiro P a. B, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013;56(2):242-51.
16. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes--outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud RDS*. 2011;8(3):432-40.
17. Klinik Pratikte Endokrinolojik ve Metabolik Hastalıklara Yaklaşım [İnternet]. Bursa Tabip Odası. 2021. [erişim 22 Ağustos 2022]. <https://www.bto.org.tr/yayinlarimiz/klinik-pratikte-endokrinolojik-ve-metabolik-hastalıklara-yaklasim>.

DİABETES MELLİTUSTA İNSÜLİN TEDAVİSİ

11. BÖLÜM

Diabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi

Dr. Şazi İmamoğlu

ÖZET

İnsülin tedavisi, diyabet tedavisinin kritik ve çok önemli bir parçasıdır. Tip 1 diyabetliler, hastalık başlangıcından itibaren, tip 2 diyabetliler ise hastalığın ilerleyen zamanı içerisinde beta hücre fonksiyonları azalıp diğer ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisi uygulanmak zorundadır. Diyabet tanısı konulduğu zaman hastalar insülin tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve insülin gerektiği zaman bu konuda yanlış bilgiler nedeni ile sıkıntı yaşamamalıdır. Diyabetli hastalarda aynı gün içerisinde farklı türde insülinler uygulanarak endojen insülin salgısı taklit edilir. Kısa/hızlı ve uzun/daha uzun etkili insülinler olmak üzere iki farklı insülin grubu vardır. Kısa/hızlı etkili insülinler ağız yolu ile alınan besinlerin absorbe olmasına bağlı plazma glukozunun yükselmesini hedefte tutmak için kullanılırlar. Ana öğünlerden önce bolus olarak uygulanırlar. Etkilerinin başlaması, pik düzeye ulaşması ve etki süreleri farklıdır. Uzun/daha uzun etkili analog insülinler, öğünler arası ve gece saatlerinde plazma glukozunun yükselmesini hedefte tutmak için kullanılırlar. Tip 1 diyabetli hastalarda pankreas beta hücre fonksiyonlarının tama yakın kaybı nedeniyle endojen insülin salgısı hemen hiç yoktur bazal bolus insülin tedavisi zorunludur. Tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisine başlamakta, oral ajan tedavilerine ek tedavi olarak öncelikle bazal insülin tedavisi, tercih edilen tedavi rejimidir. Bazal insülin tedavisinin tek başına prandiyal glisemik kontrolü sağlamada yetersiz olduğu durumlarda, insülinle kombine glukagon benzeri peptid reseptör agonisti [*Glukagon Like Peptide Receptor Agonist (GLP-1RA)*]'leri preparatları kullanıma sunulmuştur. **Anahtar kelimeler:** İnsülin, regüler, lispro, aspart, glulisin, detemir, glarjin, degludek, liksisenatid, liraglutid

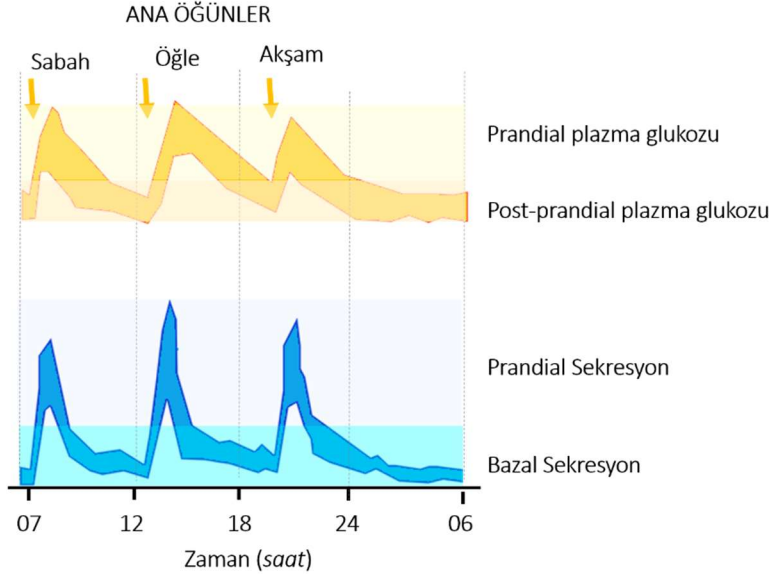
GİRİŞ

İnsülin, pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde glukagon ile birlikte rol alan insülin, plazma glukozunu azaltıcı etkiye sahiptir. İnsülinin adı Latince dilinde "ada" anlamına gelen "insula" sözcüğünden türetilmiştir. İnsülin, karbonhidrat metabolizmasında birincil dengeleyicisi olmanın yanında, karbonhidrat metabolizması ile yakın ilişki içinde bulunan yağ ve protein metabolizmaları üzerinde de önemli etkilere sahiptir.

FİZYOLOJİK İNSÜLİN SALGISI

Sağlıklı kişilerde insülin, plazma glukozunu fizyolojik sınırlarda tutacak şekilde pankreas beta hücrelerinden 10-15 dakikada bir düzenli atımlar şeklinde salgılanır (1). Salgılanan insülin portal dolaşım sistemiyle doğrudan karaciğere gelir ve ortalama %50'si karaciğer tarafından dolaşımdan alınır. Öğün zamanlarında (prandiyal dönem) periferik dolaşımdaki insülin salgısı plazma glukoz düzeyindeki artışlara paralel artışlar gösterir. Bu dönemde artan insülin salgısına "prandiyal insülin salgısı" ismi verilir. Öğünler arasında ve açlık dönemlerinde hepatik glukoz

çıkışını düzenlemeye ve periferik dolaşımdaki plazma glukozunu fizyolojik düzeylerde tutmak için gerekli olan insülin salgısına “bazal insülin salgısı” ismi verilir. Gün boyu sağlıklılarda fizyolojik insülin salgısını öğünler arası ve gece (bazal), öğünlerde ve hemen sonrasında (prandiyal) insülin salgısı olarak ikiye ayırabiliriz (Şekil 1).



Şekil 1. Sağlıklılarda fizyolojik endojen glukoz ve insülin salgısı

Bazal İnsülin Salgısı:

Öğünler arası ve açlık dönemlerindeki insülin salgısıdır. Hepatik glikojenoliz, ketogenez ve glukoneogenezi baskılar. Bazal insülin salgısı saate 1 ünite civarındadır. Günlük salgılanan insülinin %40-60'ını oluşturur.

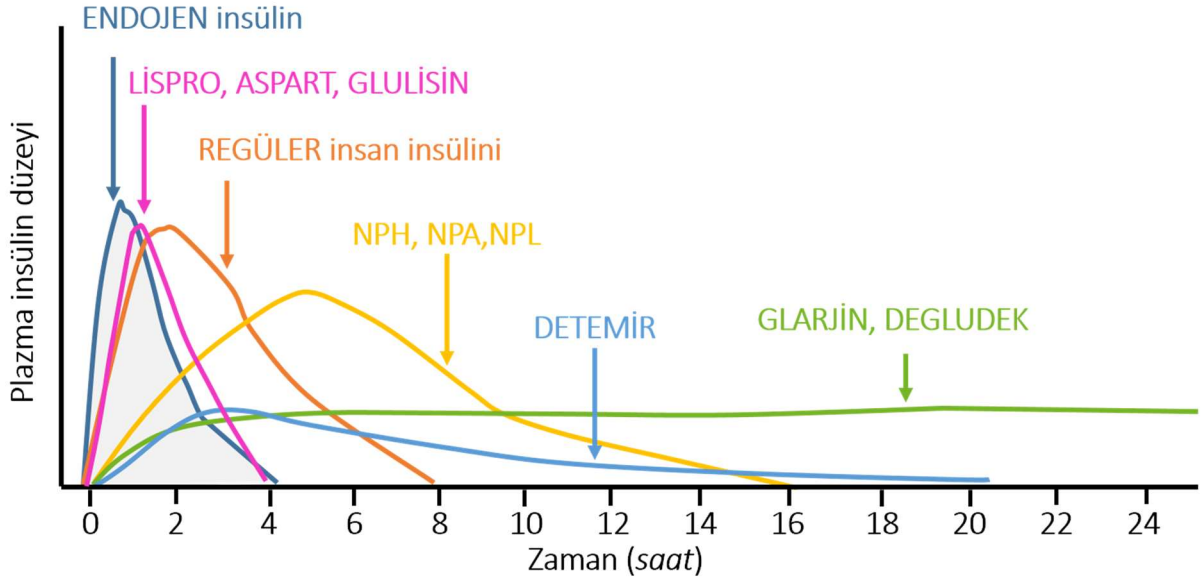
Prandiyal İnsülin Salgısı:

Ana öğünlerde alınan besinlerin sindirim sisteminden emilerek periferik dolaşıma geçmesi (30-45 dakika) sırasında plazma glukozundaki yükselmelerle orantılı olarak beta hücrelerinden salgılanan insülinlerdir. Yemek sonrası kan şekeri 80-100 mg/dL üstüne çıktığı zaman, genellikle alınan besinin içeriğine bağlı olarak ilk 30 dakika içerisinde gerçekleşir ve 2-4 saat içinde bazal düzeye geri döner. Günlük salgılanan insülinin %40-60'ını oluşturur.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin tedavisi, diyabet tedavisinin kritik ve çok önemli bir parçasıdır. Tip 1 diyabetliler hastalık başlangıcından itibaren, tip 2 diyabetliler ise hastalığın ilerleyen zamanı içerisinde beta hücre fonksiyonları azalıp diğer ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisi uygulanmak zorundadır (1,2). İnsülin tedavisi uygulanacak hastalarda yaşam tarzı yönetimi ve psikososyal durum, diyabet yönetiminin temel taşlarıdır. Hastalar diyabet yönetimleri konusunda desteklenmeli, tıbbi beslenme tedavisi konusunda eğitilmelidirler. Diyabet tanısı konulduğu zamandan itibaren hastalar insülin tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve insülin gerekli olduğu zaman bu konuda yanlış bilgiler nedeni ile psikolojik sıkıntı yaşamamalıdır. Eğer gerekiyorsa psikososyal destek almaları sağlık kaygılarının değerlendirilmesi ve giderilmesi önemlidir. Hastalar önerilen koruyucu bakım hizmetleri (örneğin, aşılarda, kanser taraması, sigara bırakma, renal ve oftalmolojik değerlendirme, diş ve ayak bakımı vb.) yönünden bilgilendirilmelidirler. Akut ve kronik diyabet komplikasyon riskinin değerlendirilmesi ve tedavi planlaması, ilk ve daha sonraki ziyaretlerin temel bileşenleridir.

İnsülin Türleri (Şekil 2)



Şekil 2. İnsülinlerin etki başlama, pik düzeye ulaşma ve etki süreleri

Fizyolojik koşullarda endojen insülin salgısı plazma glukoz düzeyleri ile doğru orantılı olarak salgılanır. Günümüzde bu tür insülin salgısını taklit edebilecek tek bir insülin türü yoktur. Diyabetli hastalarda aynı gün içerisinde farklı türde insülinler uygulanarak endojen insülin salgılanması taklit edilmektedir. Günümüzde insülin tedavisinde uygulayabileceğimiz başlıca kısa/hızlı ve uzun etkili insülinler olmak üzere iki farklı insülin türü vardır (Tablo 1).

Tablo 1. İnsülin türleri ve özellikleri

İNSÜLİN TÜRLERİ			Etki başlama	Pik zamanı	Etki süresi
Prandial (bolus) insülinler	Kısa etkili İnsan insülini Rekombinant DNA	İnsan regüler	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
	Hızlı etkili analog insülin	Glulisin	15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
		Aspart Lispro			
Bazal insülinler	Orta etkili İnsan insülini	İnsan NPH	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
	Uzun etkili analog insülin	Glarjin U-100	60-90 dakika	Pik yok	20-26 saat
		Glarjin U-100 biobenzerler			
	Daha uzun etkili analog insülin	Glarjin U-300	6 saat	Pik yok	30 saat
Degludek U-100/200		2 saat	Pik yok	40 saat	
Hazır Karışım Premiksed insülinler	NPH/Regular	% 70/30	30-60 dakika	değişik	10-16 saat
	NPL/Lispro	%75/25 veya %50/50	10-15 dakika	değişik	10-16 saat
	NPA/Aspart	%70/30 veya %50/50			
	Degludek+Aspart	%70/30	10-15 dakika	değişik	40 saat
	Glarjin+Liksisenatid	Glarjin U-100 20 or 30 IU/ Liksisenatid 10 µg.	60-90 dakika	Pik yok	30 saat

Kısa/Hızlı Etkili İnsülinler

Diyabetik olmayanlarda ağız yolu ile alınan besinlerin yemek sonrası absorbe olması ve plazma glukozunun yükselmesi ile yaptığı insülin salgılanma uyarısına benzer insülini sağlamak için ana öğünlerden önce bolus olarak uygulanırlar. Etkilerinin başlaması, pik düzeye ulaşması ve etki süreleri farklıdır (Tablo 1).

Regüler insülinler:

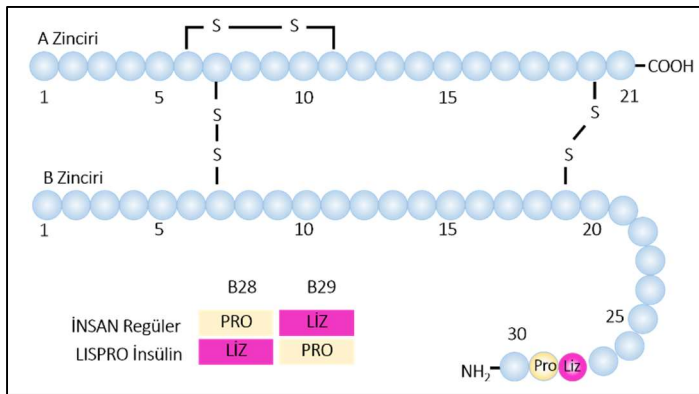
Regüler insülin bu konuda kullanıma sunulan ilk türdür. Önceleri domuz ve sığır pankreasından elde edilen regüler insülinler kullanılırken 1970’li yıllarda moleküler yapısı insan endojen insülini ile aynı olan insan regüler insülini (*human regular insulin*) ismi verilen insülinler kullanıma sunuldu.

Subkutan olarak uygulanan insan regüler insülininin etkisi 30-60 dakika içerisinde başlar, 1-4 saatte pik düzeyine ulaşır ve etkisi 4-8 saat kadar devam eder. Regüler insülinin başlama, pik düzeyine ulaşma ve etki süresi prandiyal dönemdeki endojen insülin salgılanmasına göre geç kalmaktadır. Regüler insülinin endojen salgılanmaya göre olan bu farklılığı erken postprandiyal dönemde hiperglisemiye, etkisinin 8 saate kadar uzayabilmesi de postprandiyal geç dönemde hipoglisemiye yol açabilmektedir. Regüler insülinin bu yetersizlikleri nedeni ile 80’li yıllarda hızlı etkili insülinler geliştirildi (3). İnsan regüler insülini subkutan uygulamamın yanısıra, İV, İM veya insülin infüzyon pompası ile uygulanabilir.

Hızlı Etkili Analog İnsülinler (Lispro, Aspart ve Glulisin)

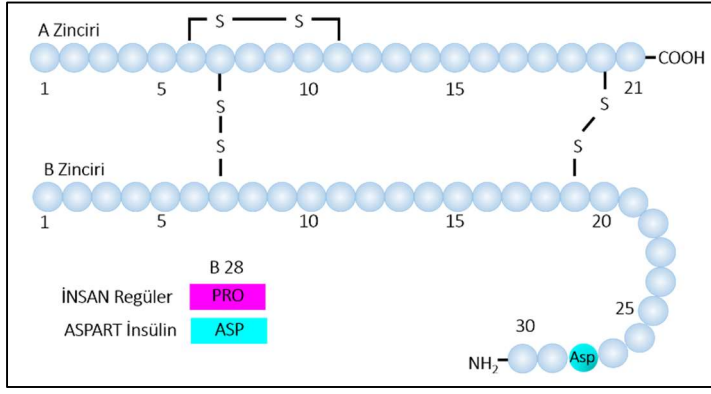
Hızlı etkili analog insülinler, rekombinant-DNA teknolojisi kullanılarak insan insülin molekülündeki aminoasitlerin değiştirilmesi ile elde edilirler. Hızlı etkili insülinlerin etkileri 0-25 dakika içerisinde başlar, 0.5-2.5 saatte pik düzeyine ulaşır ve etkileri 3-6 saat kadar devam eder. Etkilerinin erken başlaması, erken pik düzeylerine ulaşması ve etki sürelerinin kısa olması nedeni ile erken post-prandiyal hiperglisemiyi daha iyi kontrol ederler ve geç postprandiyal hipoglisemi riskleri daha düşüktür (4). Hızlı etkili insülinlerin etkilerinin, regüler insülinlere göre daha hızlı başlamaları nedeniyle yemekten birkaç dakika önce veya yemekle beraber kullanılabilirler.

İnsülin lispro: İnsan insülininin B zincirinin 28. ve 29. pozisyonundaki prolin ile lizin amino asitlerinin yerlerinin değiştirilmesi ile elde edilen insülinidir (Şekil 3). Etkisi 10-15 dakika içinde başlar, 1-2 saatte pik düzeyine ulaşır ve etkisi 3-5 saat kadar devam eder (4). Lispro insülin subkutan uygulamamın yanısıra, İV, İM veya insülin infüzyon pompası ile kullanılabilir.



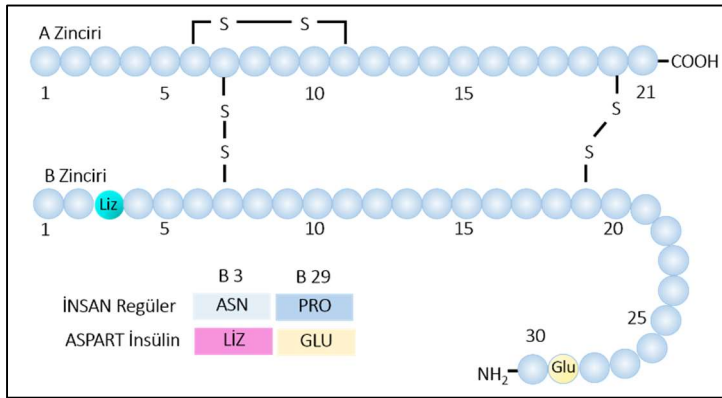
Şekil 3. Lispro İnsülin

İnsülin aspart: İnsan insülininin B zincirinin 28. pozisyonunda bulunan aspartik amino asit yerine prolin amino asidinin yerleştirilmesi ile elde edilen insülinidir (Şekil 4). Cilt altı enjeksiyon sonrası daha az heksamer oluşturduğu için subkutan dokudan daha hızlı emilir. Etkisi 10-20 dakika içinde başlar, 1-3 saatte pik düzeyine ulaşır ve etkisi 3-5 saat kadar devam eder (4). Aspart insülin subkutan uygulamanın yanısıra, İV, İM veya insülin infüzyon pompası ile kullanılabilir.



Şekil 4. Aspart insülin

İnsülin glulisin: İnsan insülininin B zincirinin 3. pozisyonunda bulunan asparajin amino asidi yerine lizin amino asidi ve 29. pozisyonunda bulunan lizin amino asidi yerine glutamik asidin yerleştirilmesi ile elde edilen insülinidir (Şekil 5). İçeriğinde çinko yerine polisorbitat-20 vardır ve bu insülin molekülünün stabilizasyonunu artırır ve fibril oluşumunu engeller. Etkisi 10-20 dakika içinde başlar, 30-60 dakikada pik düzeyine ulaşır ve etkisi 4 saat sürer (4). Glulisin subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompası ile kullanılamaz.



Şekil 5. Glulisin insülin

Orta Etkili İnsülinler (NPH, NPL, NPA)

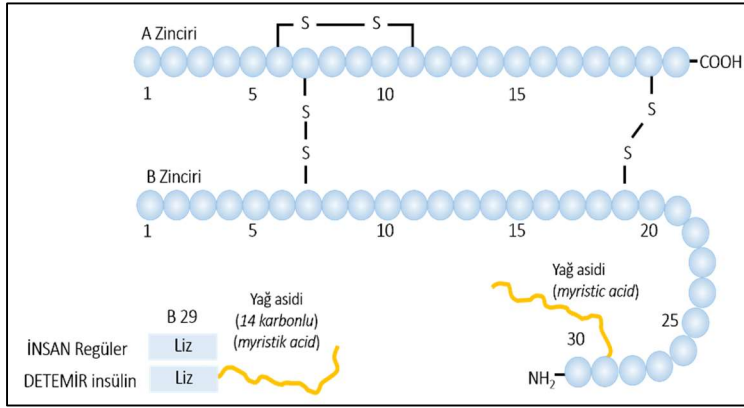
Regüler veya hızlı etkili analog insülinler protamine bağlanarak etki süresi daha uzun olan “Nötral Protamin” insülinler geliştirildi. İlk defa Danimarka’lı farmakolog Hans Hagedorn ve arkadaşları, regüler insüline protamin ekleyerek insülinin etki süresinin uzatılabileceğini keşfettiler. Bu uzun etki süreli insüline “Nötral Protamin Hagedorn” (NPH) insülin adı verildi. Daha sonraki yıllarda hızlı etkili insülinler geliştirilince benzer yöntemlerle Nötral Protamin Lispro (NPL) ve Nötral Protamin Aspart (NPA) insülinler üretildi. Bu insülinlerin etkileri 1-3 saat içinde başlar, 3-8 saatte pik düzeyine ulaşır ve etki süreleri 7-14 saat sürer. Bu insülinler süspansiyon özelliğinde olduklarından uygulama sırasında dikkatlice çalkalanarak homojen hale getirilmeleri önemlidir. Bu da kullanımda tekrarlanabilir etki yönünden farklılıklar gösterebilmektedir (Tablo 1). Orta etkili insülinler subkutan uygulanırlar ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Uzun Etkili Analog İnsülinler (Bazal İnsülinler)

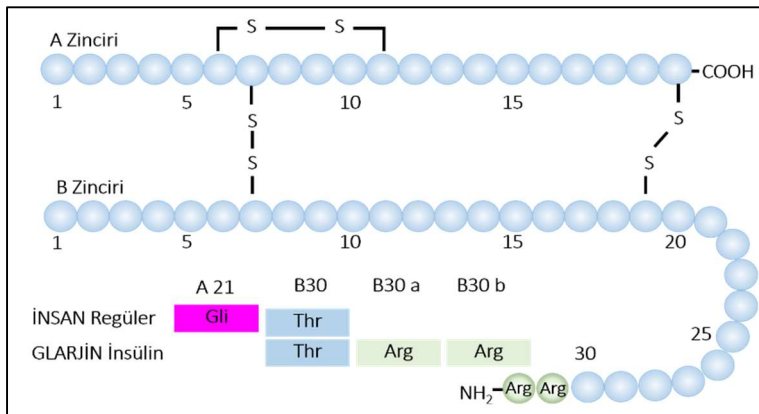
Uzun etkili analog insülinler, öğünler arası ve gece saatlerinde insülin salgısını taklit etmek amacıyla ile kullanılan insülinlerdir. Özellikle hepatic glukoz çıkışının düzenlenmesinde

etkilidirler. Uzun etkili analog insülinler, için daha çok “uzun etkili bazal insülinler” ismi kullanılır. Hızlı etkili insülinlerin geliştirilmesinde kullanılan tekniklere benzer tekniklerle insan insülinindeki amino asit dizilerinde yapılan değişikliklerle uzun etkili insülinler (Glarjin-100 ve Detemir) üretildiler (Tablo 1). Bu insülinlerin gün boyu etkinlikleri protamine bağlı (NPH, NPL, NPA) insülinlere göre daha stabil ve daha uzundur. Süspansiyon özelliğinde olmadıkları için kullanım sırasında çalkalama da gerekmez ve kullanımda tekrarlanabilir etki yönünden farklılık göstermezler. Uzun etkili analog insülinler subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Detemir insülin: İnsan insülininin B zincirinin 30. pozisyonundaki treonin (*threonin*) amino asidinin çıkarılması ve B zincirinin 29. pozisyonundaki lizin amino asidinin ϵ -amino grubuna miristoil (*myristoyl*) yağ asidinin eklenmesi ile elde edilen insülin (Şekil 6). Bu değişim insülin molekülünün albümine bağlanmasını arttırarak etki süresini uzatır. Etkisi 60-90 dakika içinde başlar, 6-8 saatte pik düzeyine ulaşır ve etki süresi 18-20 saattir. Etki süresi doz bağımlı olup özellikle 0.8 ünite/kg’ dan daha yüksek dozlarda 22-23 saate kadar uzayabilir ve etkisi daha stabil hâle gelir. Tip 1 diyabet hastalarında, etki süresi 24 saatten kısa olduğu için, günde 2 defa uygulama gerekebilir. Detemir subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.



Şekil 6. Detemir insülin



Şekil 7. Glarjin 100/300 insülin

Glarjin U-100 İnsülin: İnsan insülininin B zincirinin C terminaline 2 adet arjinin amino asidinin eklenmesi ve A zincirinin 21. pozisyonundaki asparajin amino asidinin glisin amino asidi ile değiştirilmesi ile üretilir (Şekil 7). Asidik pH’ya (pH = 4) sahip olduğu için nötral pH’ya sahip olan subkutan dokuya enjekte edildiğinde, insülin agregasyonu gelişir ve bu sayede

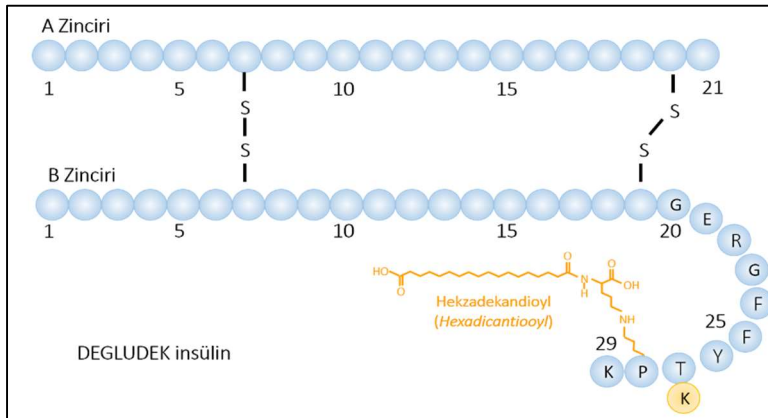
subkütan dokudan uzamış ve öngörülebilir bir salınım gerçekleşir. Glarjinin asidik pH'sı sebebiyle, nötral pH'ya sahip regüler, lispro ve aspart gibi kısa ve hızlı etkili insülinler ile karıştırılarak kullanılamaz. Etkisi 60-90 dakika içinde başlar, önemli bir pik düzeyi görülmez ve etkisi 20-24 saat sürer. Glarjin U-100 subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Daha Uzun Etkili Analog İnsülinler

Uzun etkili insülinlerin endojen insülin salgısının post absorbtif dönemlerdeki etkilerini 24 saat içerisinde yeterince aktif sürdürememesi nedeni ile daha uzun etkili (>24 saat) insülinler geliştirildi (Glarjin-U 300 ve Degludek-U 100/U 200) (Tablo 1). Bu insülinlerin hipoglisemi riskleri ve kilo artışı yapma özellikleri uzun etkili insülinlere göre daha azdır.

Glarjin U-300 insülin: Glarjin U-100 insülinin, konsantre formudur. Bir mililitresinde 100 ünite yerine 300 ünite bulunur. Hacmi U-100 insülin glarjinden daha küçüktür. pH'sı 4'tür. Asidik pH insülin heksamerlerinin stabilizasyonunu sağlar. Nötral pH'daki subkütan dokuya enjekte edildiğinde, insülin agregasyonu gelişir ve subkütan dokudan uzamış bir salınım gerçekleşir. pH farkı nedeni ile hızlı ve kısa etkili insülinler ile karıştırılarak kullanılamaz. Etkisi 6 saatte başlar, pik etkisi olmamakla beraber 12-16 saatte minimal olan pik düzeyine ulaşır. Etki süresi 36 saate kadar uzar. İlk defa insülin kullanacak hastalarda, ilk insülin olarak başlandığında maksimum glukoz düşürücü etkisi 4-5 günde ortaya çıkar. Bu sebeple glarjin U-300 insülin başlandığında ilk günlerde glisemi kontrolü için ek tedavi gereksinimi olabilir. Doz titrasyonu 3-4 günde bir yapılmalıdır. Minimal pike sahip olması ve gün içi değişkenliğinin daha az olması sebebiyle hipoglisemi yan etkisi diğer bazal insülinlere göre daha düşüktür. U-100 glarjin insülininden U-300 glarjin geçişte doz değişimi gerekmez (5). Glarjin U-300 insülininden glarjin U-100 insüline geçişte ise, U-100 glarjinin zayıf da olsa pik etkisinin olmasından dolayı hipoglisemi riskinden kaçınmak için, dozun %20 azaltılması önerilmektedir (6). Glarjin U-300 insülin subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

İnsülin Degludek: İnsan insülininin B zincirinin 30. pozisyonundaki treonin aminoasidinin çıkarılarak glutamik asit ve 16 karbonlu yağ asidinden oluşan bir yan zincir eklenmesiyle üretilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Degludek 100/200 insülin

İnsülin degludekin U-100 ve U-200 formları vardır ve preparatları çinkoya bağlı diheksamerlerini içeren berrak bir solüsyondur. U-100 ve U-200 formlarının farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri benzerdir. Enjeksiyon sonrasında, cilt altı dokuda öncelikle multi-

heksamerler oluşur; daha sonra dimer ve monomerlere ayrılarak salınır. Etkisi 30-90 dakikada başlar ve belirgin piki olmamakla beraber pik plazma seviyesine 9 saatte ulaşır. Etki süresi 42 saattir. Hipoglisemi riskini minimuma indirmek için, titrasyon sırasında tavsiye edilen doz artışları arasında 3-4 gün bulunmasıdır. Yüksek doz gereksinimi olanlarda U-200 formu tercih edilebilir (7). Degludek insülin subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Hazır Karışım (Premiksed) İnsülinler

Bazı insülinler önceden karıştırılmış şekilde temin edilebilir. Önceden karıştırılmış (bifazik) preparatların çoğu, orta etkili bir insülin ile kısa veya hızlı etkili bir insülin karışımı içerir. Hazır karışım insülinler; günde tek, 2 veya 3 kez yemek öncesi kullanılan 25/75, 30/70, 50/50 ve 70/30 gibi oranlarda hazırlanmış insülinlerdir. Önceden karıştırılmış insülinler, stabil, sabit bir oranda iyi performans gösteren tip 2 diyabetli hastalar, özellikle de daha büyük bir kahvaltı ve akşam yemeği ve daha küçük bir öğle yemeği yiyenler veya diyetlerini önceden karıştırılmış insülinin kinetiğiyle eşleşecek şekilde değiştirebilen hastalar için makul bir seçenek olabilir. Dozların ayarlanmasında sınırlı esneklik nedeniyle hipo ve hiperglisemi riskleri fazla olduğu için önceden karıştırılmış insülin kullanılması çok tercih edilmemektedir.

Hazır Karışım İnsan İnsülinleri

Regüler+NPH: Bifazik insan insülinleri; %30 regüler insan insülini ve %70 protamine bağlı regüler insan insülin karışımıdır. Etkisi 30-60 dak'da başlar. Pik etkisi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir. Hazır karışım Regüler+NPH insan insülinleri subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya pompa ile kullanılamaz.

Hazır Karışım Analoglar

Lispro 25: %25 hızlı etkili lispro insülin ile %75 orta etkili lispro-protamin insülin karışım süspansiyonu içerir. Etkisi 10-15 dak'da başlar. Pik etkisi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir. Etki süresi 10-16 saattir. Hazır karışım analog insülinler subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Lispro 50: %50 hızlı etkili lispro insülin ile %50 orta etkili lispro-protamin insülin karışımı süspansiyonu içerir. Etkisi 10-15 dak'da başlar. Pik etkisi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir. Etki süresi 10-16 saattir. Hazır karışım analog insülinler İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Aspart 30: %30 hızlı etkili aspart insülin ile %70 orta etkili aspart-protamin insülin karışımı süspansiyonu içerir. Etkisi 10-15 dak'da başlar. Pik etkisi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir. Etki süresi 10-16 saattir. Hazır karışım analog insülinler subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Aspart 50: %50 hızlı etkili aspart insülin ile %50 orta etkili aspart-protamin insülin karışımı süspansiyonu içerir. Etkisi 10-15 dak'da başlar. Pik etkisi içindeki kısa etkili ve orta etkili insüline göre değişir. Etki süresi 10-16 saattir. Hazır karışım analog insülinler subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

Aspart+Degludek: %30 hızlı etkili insülin aspart, %70 insülin daha uzun etkili degludek içermektedir. Etki süresi 10-15 dak'da başlar. Pik süresi değişken olup etki süresi 40 saattir. Aspart+Degludek insülin diğer karışım insülinlerden farklı olarak ilk defa her iki insülin ayrı ve kararlı olarak farmakolojik etkileri değişmeksizin kombine edilebilmiştir. Subkutan dokuya enjekte edildiğinde degludek insülin multiheksamer ve aspart insülin monomer olarak

birbirinden bağımsız etki göstermektedir. Bu nedenle bu karışım insülin ko-formülasyon ismi ile sunulmaktadır. Ko-formülasyonun içindeki insülin degludekin kararlı duruma gelmesi 3-4 günü bulabildiğinden doz değişiklikleri 3-4 günde bir yapılmalıdır. Günde tek doz ve iki doz olarak kullanılabilir. Aspart+Degludek karışım insülin subkutan uygulanır ancak, İV, İM veya insülin infüzyon pompasında kullanılamaz.

GLP-1 Reseptör Agonisti (GLP-1RA) ile Kombine İnsülinler

Bazal insüline GLP-1RA eklenmesi: Bazal insülinler açlık plazma glukozunu düşürmede oldukça etkili olmakla birlikte tokluk glukozu üzerine etkileri daha zayıftır. Tokluk plazma glukozunun yüksek olması mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür. Son yıllara kadar bazal insülinin tek başına prandiyal glisemik kontrolü sağlamada yetersiz olduğu durumlarda yemek öncesine kısa veya hızlı etkili insülinleri bolus olarak eklemek en etkili seçeneklerden biriydi.

Kısa veya hızlı etkili insülinlerin bolus olarak eklenmesi hipoglisemi riski ve kilo aldırma potansiyelleri nedeni ile bu tedavi seçeneğinin uygulanmasını kısıtlamaktaydı. GLP-1RA'lerinin açlık plazma glukozunun yanında tokluk plazma glukozunu düşürme konusunda da etkili olmaları ve etkilerinin plazma glukoz düzeylerinin yüksekliği ile doğru orantılı olması, hipoglisemi risklerinin düşük olması ve kilo kaybettirici etkileri nedeni ile bazal insüline bolus insülin yerine tercih edilir duruma gelmişlerdir. Açlık glisemi düzeyleri hedef değerlerdeyken tokluk plazma glukoz düzeyleri ve/veya HbA1c hâlâ hedefte değil ve bazal insülin dozu >0.5 Ü/kg/gün dozuna kadar yükseltildiği halde sonuç alınmıyorsa, bazal insüline prandiyal insülin yerine GLP-1RA eklenmesi önerilmektedir (8).

Plazma yarı ömürleri kısa olan GLP-1RA'lar prandiyal glisemik kontrolde özellikle postprandiyal hiperglisemiyi hedefler. Plazmada sürekli olarak yüksek kalmadıkları için non-prandiyallere göre daha az taşıflaksiye neden olurlar. Plazma yarı ömrü uzun olan liraglutid günde 1 kez, eksanatidin uzun etkili formu haftada 1 kez, albiglutide haftada 1 kez ve dulaglutide haftada 1 kez olarak kullanılmaktadır.

Ağır insülin direnci olan hastalarda bazal insülin ve/veya oral antidiyabetiklere ek olarak, prandiyal hiperglisemiyi hedeflemesi sebebiyle prandiyal GLP-1RA'lar eklenebilir. Glukokortikoid ilişkili hiperglisemide, prandiyal GLP-1RA'lar metformin ve/veya sekretogoglara ek olarak kullanılabilmesi gibi, bazal insülinlere eklenerek postprandiyal hiperglisemi üzerinde etki edebilir.

GLP-1RA'larının gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır. Bulantı, kusma ve pankreatit riski açısından takip edilmelidir. Düşük dozla başlayıp titre ederek etkin doza çıkmak bulantı riskini azaltabilmektedir. Ayrıca aile öyküsünde tiroid medüller kanseri veya multiple endokrin neoplazi-2 (MEN-2) sendromu olanlarda kullanılmamalıdır.

Liksisenatid+İnsülin Glarjin 100 (IGlarLixi): Liksisenatid ile insülin glarjin 100'ün sabit oranda kombinasyonu olarak piyasada bulunmaktadır. IGlarLixi içinde iki farklı oranda (insülin glarjin 100 ünite/ml ve liksisenatid 33 µg/mL) ve (insülin glarjin 100 ünite/mL ve liksisenatid 50 µg/mL) bulunmaktadır (9,10).

Liraglutid+İnsülin Degludek (IDegLira): İnsülin degludek 100 Ü/ml ile liraglutid 3.6 mg/mL sabit oranda kombinasyonu olarak yurt dışı piyasalarda bulunmaktadır. Ülkemizde henüz piyasaya sunulmamıştır.

Eksanatid: Bazal insülin olarak uzun etkili analog kullanan hastalarda eksanatid günde 2 kez (10 mcg) eklenmesi ile plasebo eklenmesinin karşılaştırıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, eksanatid verilen grupta HbA1c değerinin daha fazla düştüğü görülmüştür. Ayrıca

çalışmada ekstenatid kolunda kilo kaybı daha fazla, hipoglisemi sıklığı ise benzer bulunmuştur. Ülkemizde bulunmaktadır. İnsülin ile kombine preparatı yoktur.

İnhale insülin: İnhale insülinler bolus insülin yerine kullanılabilen insülinlerdir. Etkilerinin başlaması hızlı insülinlerden çok daha hızlıdır. Kullanıma sunulan ilk inhale insülin preparatı günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır. Son günlerde bu konuda yeni bir insülin preparatı kullanıma sunulma durumundadır. Bu insülinlerle tedaviye başladıktan sonra, akciğer fonksiyonunun sürekli izlenmesi gerekir. Ağız, boğaz, üst solunum yolları ve akciğer problemleri olan hastalarda tedavi uygulanamamaktadır.

HASTALARIN İNSÜLİN TEDAVİSİ KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMESİ

İnsülin tedavisi uygulayacak hastalara glisemik kontrolü sağlamak için insülin tedavisinin önemi ve yararları anlatılmalıdır. Hastaları insülin enjeksiyon tekniği ve insülin tedavi yönetimi konusunda eğitmek önemli ve faydalıdır. Plazma glukozunu kendi kendine izlemesi, beslenme tedavisine uyması ve hipoglisemiden kaçınma ve uygun tedavi ile ilgili kapsamlı eğitim, insülin kullanan bir hasta için kritik öneme sahiptir. Hastalar, plazma glukoz izlem sonuçlarına göre insülin dozlarını günlük yaşam ortamlarında doktorun verdiği öneriler doğrultusunda kendi kendine düzenleyebilmelidir (2).

İnsülin Enjeksiyon Teknikleri

İnsülin uygulanan diyabetik hastalarda glukoz kontrolünün ve insülin kullanım güvenliğinin ideal düzeyde olması önemlidir. Hastaların ve gereğinde yardımcı olacak kişilerin doğru insülin enjeksiyon tekniğini anlamaları ve uygulamaları önemlidir.

İnsülinin doğru dokuya ve doğru şekilde enjekte edilmesi önemlidir. Uygun insülin enjeksiyon tekniği, uygun vücut bölgelerine enjekte etmeyi, enjeksiyon bölgeleri arasında rotasyonunu, enfeksiyon veya diğer komplikasyonları önlemek için enjeksiyon bölgelerine uygun bakımı ve kas içi insülin enjeksiyonundan kaçınmayı içerir. Enjeksiyon ile uygulanan insülin, kas içine değil, cilt altı dokuya enjekte edilmelidir. Kas içerisine uygulanan insülinin emilimi kasın aktivitesine göre farklılık gösterdiğinden, insülin emilimindeki farklılıklar glukoz düzeyleri üzerinde değişken etkilere hatta sık ve öngörülemez hipoglisemilere yol açabilir.

İnsülin enjeksiyonu için önerilen bölgeler arasında karın, uyluk, kalça ve üst kol bulunur. Son yıllarda, obez olan ve olmayan yetişkinler üzerinde yapılan araştırmalarda 4 mm'lik insülin iğnelerinin (kısa iğneler) ciltaltı insülin enjeksiyonu için en ideal boyutta olduğu öngörülmektedir (14).

Enjeksiyon bölgeleri arasındaki rotasyon, aynı bölgeye sık uygulanan insülinin adipojenik etkilerine yanıt olarak deri altı yağ birikimi olan lipo-hipertrofiye kaçınmak için gereklidir. Lipo-hipertrofi, birkaç santimetre genişliğinde yumuşak, pürüzsüz yükseltilmiş alanlar olarak ortaya çıkar ve düzensiz insülin emilimine, glisemik değişkenliğin artmasına ve açıklanamayan hipoglisemik ataklara katkıda bulunabilir.

Hastalar ve gereğinde yardımcı olacak kişilere, uygun enjeksiyon bölgeleri arasındaki rotasyon ve lipo-hipertrofi alanlarının nasıl tanınacağı ve önlenmesi konusunda eğitim verilmelidir. Enjeksiyon cihazlarının kullanımı, enjeksiyon tekniğinin iyi bilinmesi ve kapsamlı bir tıbbi değerlendirme diyabet tedavi planının temel bileşenleridir.

İNSÜLİN POMPALARI

İnsülinin deri altına verilmesi için insülin infüzyon pompaları üretilmektedir. Bu pompalar 24 saat boyunca farklı bazal dozların ve bolus dozlarının infüze edilebileceği miktarı ve süreyi ayarlama yeteneği de dahil olmak üzere birçok özellik sunarlar. Ayrıca kateter bükülürse basınç birikimini tespit edebilirler. İnfüzyon setlerinde de iyileştirmeler yapılmıştır. İnsülin rezervuarını deri altı kanülüne bağlayan kateterin bağlantısı kesilebilir, bu da hastanın pompayı geçici olarak çıkarmasına izin verir (örneğin, banyo için). İnsülin rezervuarının ve infüzyon setinin beraber olarak (*pod*) entegre edildiği insülin infüzyon sistemi de vardır bunda kateter yoktur. Cilde yerleştirilen bölme, kişisel bir dijital kısımdan kablosuz olarak iletilen talimatlara dayanarak deri altı bazal ve bolus insülini sağlar. Sürekli subkutan insülin infüzyonunun (CSII) en büyük avantajı, hastaya özel bazal profilin oluşturulmasına izin vermesidir. Bu nedenle hasta zamanlamaya daha az önem vererek yemek yiyebilir, çünkü bazal insülin infüzyonu öğünler arasında plazma glukozunu hedef değerlerde koruyabilmektedir. Ayrıca bazal insülin infüzyonunu ayarlama yeteneği, hastanın egzersizle ortaya çıkan glisemik değişiklikleri yönetmesini kolaylaştırır. Bazı gelişmiş pompalar ayrıca, hastanın glukoz okumasına ve tüketilecek karbonhidratlara dayalı bolusları hesaplamasına yardımcı olabilecek bir yazılıma sahiptir. Son insülin bolusundan bu yana geçen süreyi takip ederler ve hastaya önceki bolusun etkisi tükenmeden önce ek düzeltme bolusu vermeye çalıştığında bunu hatırlatırlar. Bu özellik, aşırı düzeltme ve ardından hipoglisemi riskini azaltır. Son yıllarda plazma glukozuna göre insülin infüzyonunu ayarlayabilen kapalı devre pompalar (closed loop) kullanıma sunulmuştur (12,13).

İNSÜLİN TEDAVİSİNE BAĞLI SOMOGY OLAYI VE DAWN ETKİLERİ

Somogy olayı (Somogy phenomenon): Akşam veya gece yatmadan önce uygulanan bazal insülinin pik etkisi nedeni ile glisemik dalgalanmaya yol açması ve özellikle nokturnal (Gece 00.⁰⁰- 06.⁰⁰ saatleri arasında) hipoglisemi yapmasına bağlı olarak sabah saatlerinde reaktif hiperglisemi nedeni plazma glukozunun yüksek bulunmasıdır.

Şafak etkisi (Dawn effect): Akşam veya gece yatmadan önce uygulanan bazal insülinin sabaha karşı kontr-insülin hormonların plazma glukozunu yükseltici etkilerini karşılayamayıp sabah plazma glukozunun yüksek bulunmasıdır.

Bu iki olasılığı ayırt etmek için gece saat 02⁰⁰- 04⁰⁰ arası plazma glukoz ölçümü gerekir. Eğer yüksek bulunuyorsa Dawn, düşük bulunuyorsa Somogy göz önüne alınmalıdır. Bu iki durumun önemi Dawn'da doz artımı gerekirken Somogy'de tam tersine doz azaltmak gerekir. Doz değişikliklerinin sonucu 2 günden önce tam değerlendirilemez.

TIP 1 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 1 diyabetli hastalarda pankreas beta hücre fonksiyonlarının tama yakın kaybı nedeniyle endojen insülin salgısı hemen hiç yoktur. İnsülinin mutlak eksikliğinden dolayı insülin tedavisi zorunludur (1,16).

Tip 1 diyabet tedavisinde ve tedavinin yönetiminde temel kural, hastanın glisemik hedeflerine ulaşmak için yapılan her türlü çabayla, onları güvenli bir şekilde diyabetik keto-asidozdan ve ciddi hipoglisemiden uzak tutmak için hastaya göre uyarlanmış, planlı bir insülin rejimi uygulanmasıdır (17).

Tip 1 diyabetli hastalar için insülin tedavisinde en iyi etkinliği ve güvenliği sağlamak için, gün içerisinde birden fazla insülin enjeksiyonu (uzun/daha uzun etkili ve hızlı etkili) uygulamak

veya insülin pompası aracılığıyla sürekli cilt altı insülin uygulaması ile fizyolojik insülin salgılanmasına benzer kan insülin düzeylerini sağlamaktır. Bu hastalar için insülin tedavi rejimindeki amaç, gün boyunca bazal gereksinimi karşılayacak bazal insülin ve ana öğünlerde beslenme sırasında yükselen plazma glukozunu hedef düzeylerde tutabilmek için prandiyal (bolus) insülin uygulanmasıdır. Bu tedaviyi en iyi sağlayan yöntem yoğun insülin tedavisi (bazal bolus tedavi rejimi) uygulamasıdır. Bazal bolus rejimi adı verilen bu tedavi rejiminde uzun veya daha uzun etkili bazal insülinler ile hızlı etkili insülinler tercih edilir (17).

Yoğun insülin tedavi rejimlerinden birisi de pompa ile sürekli insülin infüzyonu uygulamasıdır. Ancak yine de insülin tedavisi hastanın yaşam tarzına ve öğün zamanlamasına dikkat edilerek bireysel özelliklerine göre düzenlenmelidir.

Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisine başlarken ilk basamak günlük insülin dozunun hesaplanmasıdır.

Bazal insülin, yemekler arasında ve gece plazma glukozunu düzenlemede etkili olurken hızlı etkili analog insülinler prandiyal ve erken postprandiyal dönemde olan plazma glukoz yükselmelerini kontrol etmekte etkili olurlar. Bazal insülin olarak daha uzun etkili insülinler kullanılarak gliseminin daha iyi kontrol edilebileceğini, hipoglisemi riskinin ve hastaların kilo alma problemlerinin daha az olduğunu gösteren araştırmalar vardır (18).

Bolus insülinler, ana yemeklerden önce uygulandıkları için yemekle ilgili (prandiyal) insülinler olarak da isimlendirilirler.

Genel olarak, tip 1 diyabetli hastalarda toplam günlük insülin ihtiyacı, 0.4-1.0 ünite/kg/gün arasında değişen dozlarla hastanın o gün bulunduğu kiloya göre (*Dikkat: ideal kilosuna göre değil*) hesaplanarak tahmin edilir. Tedaviye başlarken ergenlik, hamilelik ve tıbbi hastalık gibi durumlar varsa daha yüksek dozlar gerekebilir (19,20).

Genel olarak, tip 1 diyabetli hastalarda günlük insülin ihtiyacının yarısı (%50) bazal insülin ve diğer yarısı (%50) bolus şeklinde 3 öğüne bölünerek prandiyal olarak uygulanır.

İnsülin tedavisine başlandıktan sonra izlemde öğün sayısı, fiziksel aktivite, öğünde tüketilen besin içeriğine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Bolus dozunun öğünlere dağılımının eşit olması zorunlu değildir. Prandiyal insülin ihtiyacı hastanın daha düşük veya daha yüksek karbonhidratlı yemekler tüketip tüketmediği de dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır. Bolus insülinler ile öğünlerde alınan karbonhidrat içeriğinin uygun şekilde karşılanması için beslenme tedavisi düzenlenmelidir.

Önerilen başlangıç dozunu takiben, hastanın ihtiyaç duyduğu bireysel insülin dozu, günlük glisemi izlenerek mümkün olan en kısa sürede (3-4 hafta içerisinde) belirlenmelidir. İnsülin tedavisi başladıktan sonra doz titrasyonu ve beslenme tedavisi düzenlenmelidir. Karbonhidrat sayımının hastalara öğretilmesi glisemik kontrol açısından glisemi düzeylerine ve yemeklerden önceki beslenme durumuna göre bolus insülin dozunun hesaplayabilmek açısından çok önemlidir.

Düzeltilici insülin tedavisi (titrasyon): Glisemi durumunun günlük aktivite, beslenme, hastalık ve diğer nedenlerle hedefte olmadığı durumlarda açlık ve tokluk glisemi düzeylerindeki düzensizliklere göre insülin dozlarında düzeltilici değişiklikler yapılır. Bu değişiklikler glisemi düzeylerine göre belirlenen insülin dozları ile yapılır. Daha öncede belirtildiği üzere bazal insülinler açlık, prandiyal insülinler tokluk plazma glukozunu kontrol eder. Bu nedenle hedefte olmayan öğün öncesi (açlık) plazma glukozu için bazal; öğünlerden sonraki 2. saat (tokluk) plazma glukozu için prandiyal insülin dozlarında değişiklikler gerekir. Bir defada mümkün olduğu kadar 2-4 Ü'den fazla doz değişimi yapılmamalıdır. Önce bazal insülin dozlarında değişiklik yapılarak açlık plazma glukoz düzeyleri hedef değerlere getirilmelidir. Bazal insülin

dozlarında yapılacak değişiklikler tokluk plazma glukozunu da bir miktar etkileyecektir. Açlık plazma glukozu hedeflenen değere ulaştıktan sonra tokluk plazma glukozları için prandiyal insülin dozları için düzeltici tedavi yapılmalıdır.

Düzeltilici insülin dozlarının hesabı analog uzun etkili insülinler (glarjin 100 ve detemir) için sabah, öğle ve akşam öğün öncesi glisemi düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre düzenlenir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon (hipoglisemiyi hissetmeme, ileri yaş, serebrovasküler veya kardiyovasküler problemler vb) yoksa değerlerin 80-130 mg/dL, ortalama 100 mg/dL civarında olması önerilmektedir. Genellikle açlık glisemileri 3-4 gün üst üste 140 mg/dL üzerinde ise 2 Ü; 250 mg/dL ve üzerinde ise bazal insülinin 4 Ü artırılması önerilmektedir. Bu işleme açlık glisemileri istenen hedef değerlere ulaşana kadar devam edilir. Her hiperglisemik ölçümde insülin dozu artırılmadan önce ölçümün öncesinde hipoglisemik atak (reaktif hiperglisemi riski) olmadığından emin olunmalıdır. Açlık kan glukozu 3-4 gün üst üste 80 mg/dL ve altında olan hastalarda bazal insülin dozu 2 Ü azaltılmalıdır (21).

Analog hızlı etkili insülinler (lispro, aspart ve glulisin) için düzeltici doz hesabı, öğün (sabah, öğle, akşam) sonrası 2. saatte tokluk glisemi düzeyleri hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon yoksa bu saatlerdeki glisemi değerleri 140 mg/dL ve üzerinde ise 2 Ü, >250 mg/dL ise 3-4 Ü artırılması önerilmektedir. Açlık glisemi değerleri 3-4 gün üst üste 80 mg/dL ve altında bulunan hastalarda insülin dozunun 2 Ü azaltılması önerilmektedir (22).

TIP 2 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 2 diyabet dünyada en sık görülen ve heterojen patogenezi olan, patogenetik mekanizmaların her birinin bir diğerini tetiklediği, hızlandırdığı veya ortaya çıkardığı bir diyabet türüdür. Yeni tanı tip 2 diyabetlilerde beta hücre fonksiyonlarının yaklaşık %50 azaldığı ve her yıl yaklaşık %6 oranında azalmaya devam ettiği bilinmektedir. Tip 2 diyabetin seyri sırasında herhangi bir zamanda insülin tedavisi gerekli olabilmektedir.

Tip 2 diyabetli hastaların tedavisi eğitim, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi, hedef gliseminin elde edilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi ve glukoz veya lipid metabolizması anormalliklerini şiddetlendirebilecek ilaçlardan kaçınmayı içerir. Kilo verme, diyet ve oral ilaçlar (tipik olarak metformin) başlangıçta glisemik yönetimi iyileştirmek için kullanılır. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğu glisemik hedefleri korumak için zamanla ek tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Bu tür hastalar için terapötik seçenekler, ikinci veya üçüncü bir oral ajan veya glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti (GLP-1RA) veya insülin gibi enjekte edilebilir bir ajan eklemeyi veya insüline geçmeyi içerir (23).

Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisinde Genel İlkeler

Tip 2 diyabette, insülin eksikliğinin telafisi genellikle üç farklı rejim uygulanarak sağlanır:

- Hepatik glukoz üretimini baskılamak ve açlık dönemlerinde plazma glukozunu hedef düzeylerde tutmak için (endojen bazal insülin salgısının takviyesi) uzun etkili (glarjin-100, detemir) veya daha uzun etkili (glarjin-300, degludek) veya daha önceleri kullanılan orta etkili nötral protamin insülinler (NPH, NPL, NPA).
- Ana öğünlerde alınan besinlerin emilimine bağlı insülin ihtiyacını karşılamak için yemek öncesi (prandiyal) bolus olarak uygulanan hızlı etkili (lispro, aspart, glulisin) veya daha önceleri kullanılan kısa etkili (regüler) insülinler.

- Hazır karışım olarak sabit oranlarda hazırlanmış daha uzun etkili (degludek) ile hızlı etkili (aspart) veya orta etkili (NPL, NPA) ile hızlı etkili (lispro, aspart), veya daha önceleri kullanılan orta etkili (NPH) ile kısa etkili (regüler) insan insülini.

Bazal insülin tedavisi:

Tip 2 diyabet tedavisinde bazal insülin tedavisi ile post-absorptif dönem boyunca plazma glukozunun, diyabetli olmayanlara benzer şekilde, dar sınırlar içinde kalması hedeflenmektedir. Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda, HbA1c %8.5-10 ise, hastalık ve hastaya özgü faktörler dikkate alınarak yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisi ile birlikte, bazal insülin tedavisinin başlanması önerilebilir. Başlangıç HbA1c \geq %10, açlık plazma glukozu \geq 250 mg/dL veya rastgele ölçülen plazma glukozu \geq 300 mg/dL olan ya da insülin eksikliğine bağlı katabolik bulgular (kilo kaybı, ketonüri) olan hastalarda bazal insülin tedavisi, tercihan doğrudan bazal-bolus tedavi başlanabilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda yüksek HbA1c (\geq %8) düzeylerinde açlık hiperglisemilerinin daha ön planda olduğu kabul edilmektedir. Açlık plazma glukoz yükseklikleri, bu dönemde insülin eksikliğine bağlı hepatik glukoz üretimindeki artışla yakın ilişkilidir. Bazal insülin tedavisi buna yöneliktir.

Bazal insülin tedavisi, tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisine başlamak için; metformin ve/veya diğer oral ajan tedavilerine ek tedavi olarak öncelikle tercih edilen tedavi rejimidir. Başlangıç dozları, vücut ağırlığına göre hesaplanarak (0.1-0.2 ünite/kg/gün), (obez hastalarda 0.3-0.4 ünite/kg/gün) veya doğrudan 10 ünite olarak başlanabilir (24). Yaygın olarak tercih edilen akşam yemek öncesi, sonrası veya gece yatmadan önce uygulama şeklindedir (25,26).

Bazal insülin tedavisi önceki yıllarda insan NPH insülini kullanılırken son yıllarda uzun etkili veya daha uzun etkili insülin analoglarının kullanıma girmesi ile uzun/daha uzun etkili insülinler tercih edilir duruma gelmiştir. Uzun etkili bazal analoglar (glarjin-100 veya detemir), NPH insüline göre gece hipoglisemi riski daha az, farmako-kinetik ve farmako-dinamik özellikleri daha iyi ve daha stabil etkiye sahip olan insülinlerdir (27-30). Daha uzun etkili bazal analoglar (glarjin-300 veya degludek), oral ajanlara ek olarak kullanıldıklarında, glarjin-100 insüline göre tüm gün boyunca hipoglisemi (özellikle gece hipoglisemi) riski daha az olan, farmako-kinetik ve farmako-dinamik özellikleri daha üstün olan ve daha stabil etkiye sahip insülinlerdir (7).

Yatma zamanı, sabah açlık veya preprandiyal glukoz düzeylerinin yüksek olması veya bunlardan birinin veya birkaçının hiperglisemik veya hipoglisemik düzeylerde olması durumunda tedavinin bireyselleştirilmesi için uygulanan dozun tekrardan düzenlenmesi gerekir (31). Bazal insülin dozu 0.5 ünite/kg/gün'den fazla gerektiği durumlarda ek tedaviler göz önüne alınmalıdır.

Uzun etkili analog insülinler (glarjin, detemir), başlangıç dozu 0.2 Ü/kg (obez hastalarda 0.3-0.4 Ü/kg) olarak hesaplanarak veya doğrudan 10 Ü olarak başlanabilir. Yaygın kullanılan şekli akşam yemeğinden 2-3 saat sonra veya gece yatmadan öncedir, ancak sabah ya da akşam da uygulanabilirler (25). Bazal insülin akşam yemek sonrası ya da gece yatmadan önce yapıldıysa sabah açlık plazma glukozu, sabah yapıldıysa akşam açlık plazma glukozu \leq 120 mg/dL olacak şekilde, 3-4 günde bir \pm 2-4 Ü değişiklikler yapılarak titre edilmesi önemlidir.

Bazal insülin tedavisi uygulayan hastalarda beslenme, günlük aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri gözden geçirilip diğer nedenler ekarte edildikten sonra insülin tedavisine bağlı olduğu düşünülen hipoglisemiler görülmeye başlarsa veya bazal insülin dozu 0.5 ünite/kg/gün'den fazla gerekiyorsa bazal insülin tedavisinin dozu tekrar değerlendirilir

(gerekirse azaltılarak) bazal insülin tedavisine hızlı etkili bolus insülin tedavisi eklenerek tedavi düzenlenmelidir. Uzun etkili analog insülinlerin etki süresi yetersiz kaldığında, günlük glisemik dalgalanmalar olduğunda ve özellikle nokturnal (Gece 00⁰⁰- 06⁰⁰ saatleri arasında) hipoglisemisi olan hastalarda, daha uzun etkili analog insülinler tercih edilmelidir. Ülkemizde glarjin-300 kullanıma sunulmuştur. Degludek insülin sade olarak bulunmamakla birlikte hazır karışım (%70 degludek, %30 aspart) olarak kullanıma sunulmuştur. Doz titrasyonu, uzun etkili analog insülinlerde olduğu gibi yapılır.

NPH insülinin bazal insülin olarak kullanımı:

Uzun etkili analog insülinlerin herhangi bir nedenle kullanılmadığı durumlarda tercih edilir. NPH insülinin etkisi 1-3 saatte başlar, pik etkiye 8 saatte ulaşır ve etkisi 12-16 saat sürer. Sabah açlık glukozunun yüksek olduğu durumlarda, gece yatmadan önce hastanın bulunduğu kilo başına 0.1 Ü olarak veya doğrudan 4-6 Ü olarak hastanın kullanmakta olduğu tedaviye eklenebilir. Başlangıç sonrası titrasyon hedeflenen sabah açlık plazma glukozuna ulaşılincaya kadar 3-4 günde bir 2-4 ünite arttırılarak düzenlenebilir. Sabah plazma glukoz yükseklikleri için doz artırımı yapılırken, Somogy olayı veya şafak etkisi yönünden dikkatli olunmalıdır. NPH insülinlerin bu dezavantajları nedeniyle günümüzde bazal insülin olarak uzun etkili analog insülinler (glarjin-100, detemir) veya daha uzun etkili insülinler (glarjin-300 veya degludek) tercih edilmektedir.

Prandiyal (bolus) insülin tedavisi:

Tip 2 diyabetli birçok hasta, glisemik hedeflere ulaşmak için bazal insüline ek olarak yemeklerden önce hızlı etkili prandiyal insüline ihtiyaç duyar. Bazal insülin tedavisine 1 doz prandiyal insülin eklenen rejime “Bazal Plus” ismi verilir (32).

Bazal plus insülin tedavisi:

Tip 2 diyabetin ilerleyen dönemlerinde, pankreas beta hücre rezervinde meydana gelen azalma nedeni bazal insülin tedavisi uygun doz titrasyonlarına rağmen tek başına tokluk plazma glukozu ve HbA1c hedeflerine ulaşmakta yeterli olamamaktadır. Klinik araştırmalar 0.5 ünite/kg üzerindeki dozlarda bazal insülinin glisemik kontrol üzerine olan yetersiz etkisinin yanı sıra tedaviye bağlı kilo alımı ve hipoglisemi riskinde artış giderek artmaktadır. İkili ya da üçlü karışım insülin ve bazal bolus insülin tedavisi her olguda uygun olmamaktadır. Bu nedenle bu olgularda farklı bir insülin tedavi rejimine gereksinim vardır. Bazal plus insülin tedavi protokolünde oral ajan tedavisi ile birlikte kullanılmakta olan bazal insülin tedavisine ek olarak post-prandiyal glisemileri en yüksek olan veya günün en ağır yemek alınan öğününe hızlı etkili analog insülin eklenebilir. En büyük öğünde veya en yüksek post-prandiyal glisemiye sahip öğünde 4 ünite veya günlük bazal insülin dozunun %10'luk dozu ile tedaviyi başlatmak güvenli bir yöntemdir.

Bazal Bolus İnsülin Tedavisi

Bazal plus insülin rejimi yetersiz kaldığı durumlarda bir öğünde uygulanan prandiyal insülin rejimi daha sonra bireysel ihtiyaçlara göre ana öğün sayısına (günde 3 doza) arttırılarak yoğunlaştırılabilir, bu rejime “Bazal Bolus Tedavi Rejimi” ismi verilir. Tip 2 diyabetli bireyler genellikle tip 1 diyabetli bireylere göre daha yüksek doz insüline ihtiyaç duyarlar ve hipoglisemi riskleri daha düşüktür (3). Bazal bolus tedavide titrasyon, evde glukoz izleme (öğünlerden önce ve yemek başlangıcının 2. saatinde olmak üzere günde 6 defa ve gece

hipoglisemi riski olan hastalarda ek olarak gece yatmadan önce ve/veya saat 02⁰⁰-04⁰⁰) ve HbA1c'ye göre düzenlenir. Prandiyal insülin doz uygulamaları sonrası glisemi izlemlerine göre bazal insülin dozlarında azaltılma gerekebilir.

Hazır karışım insan insülinleri ile tedavi: Ülkemizde 25/75, 30/70, 50/50 gibi çeşitli hızlı etkili ve orta etkili (protamine bağlı) bifazik karışım insülinler vardır. Etki başlama, pik düzeyine ulaşma ve etki süreleri, içindeki kısa ve orta etkili insüline göre değişir. Sabah ve akşam öğünlerinden önce olmak üzere genellikle günde iki doz uygulanır, ancak gereğinde öğlen öğün önceleri de dahil edilerek üç doz olarak da uygulanabilir ve oral ajanlarla kombine kullanılabilirler. Hazır karışım insülin tedavisi başlangıcında 0.3-0.5 Ü/kg olarak hesaplanır. Tip 2 diyabetiklerde süreç içerisinde günlük insülin ihtiyacı 1.5 Ü/kg düzeyine kadar artabilir. 2 doz uygulanan rejimlerde hesaplanan toplam günlük insülin dozunun genellikle 2/3'si sabah ve 1/3'i akşam yemek öncesi uygulanabileceği gibi (konvansiyonel uygulama), günlük dozun yarısı sabah kahvaltıdan diğer yarısı da akşam öğününden önce olacak şekilde de uygulanabilir. Hazır karışım insülindeki hızlı etkili insülinin etkisi, uygulandıktan sonraki 1-3 saat içerisindeydir. Hazır karışım insülindeki orta etkili insülinin etki süresi ise protamine bağlı olması nedeniyle 8-12 saate kadar uzayabilir. Bu dönem hipoglisemi açısından izlenmelidir. Düzenleyici dozlar glisemik takiplere göre belirlenir. Sabah uygulanan hazır karışım analog insülin için bu zaman öğleden sonra ve akşam öncesidir. Akşam yapılan insülin için bu zaman yatmadan önce ve sabah erken saatlerdir. Hazır karışım insülinlerde hipo ve hiperglisemi riski uzun/daha uzun etkililere göre daha fazladır. Sabah açlık plazma glukozu yüksek çıkan hastalarda şafak olayı veya Somogy etkisi göz önüne alınmalıdır.

Hazır karışım Degludek+Aspart tedavisi: Mevcut karışım insülinlerde orta etkili bazal insülin bulunması nedeni ile gerçek uzun etkili insülinler kadar etkili ve yeterli bazal insülin konsantrasyonu sağlanamamaktadır. Yeni jenerasyon daha uzun etkili analog insülin degludek ile hızlı etkili analog insülin aspartın hazır karışımı (IDeg/Asp) ko-formülasyon olarak isimlendirilir. IDeg/Asp içerisinde %70 oranında insülin degludek ve %30 oranında insülin aspart bulunmaktadır. Hazır karışım IDeg/Asp insülin cilt altı uygulandığında aspart insülinin etkisi 10-20 dakika içinde başlar, 1-3 saatte pik düzeyine ulaşır ve etkisi 3-5 saat kadar devam ederken, degludek insülinin etkisi 30-90 dakikada başlar, belirgin piki olmamakla beraber pik plazma seviyesine 9 saatte ulaşır ve etki süresi 42 saate kadar devam eder. Tip 2 diyabetli hastalara bazal plus insülin tedavi protokolünde olduğu gibi ana öğünlerle birlikte günde bir veya iki kez uygulanabilir. Degludek insülin kararlı 2-3 günde erişir, bu nedenle 2-3 günlük süreyi beklemeden doz değişikliği yapılmamalıdır. Herhangi bir karışım veya bazal insülinde IDeg/Asp insüline geçerken aynı dozda verilebilir. Titrasyon 2-3 gün sonra hastadaki glisemik hedefe uygun olarak açlık ve post-prandiyal plazma glukoz değerlerine göre diğer karışım insülinlerin titrasyonunda yaptığımız gibi 2-4 Ü artırıp ve azaltarak yapılabilir.

Bazal insüline GLP-1RA eklenmesi: Bazal insülinler açlık plazma glukozunu düşürmede oldukça etkili ilaçlardır ancak tokluk plazma glukozuna etkileri o kadar başarılı değildir. Tokluk plazma glukoz yükseklikleri mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörüdür. Bazal insülin dozu >0.5 Ü/kg/gün dozuna kadar arttırılmasına rağmen tokluk plazma glukozları halen hedeften yüksek ve/veya HbA1c hâlâ hedefte değil ise, son yıllara kadar öğünlerin öncesine kısa veya hızlı etkili insülinleri bolus olarak eklemek en etkili seçeneklerden biriydi. Bolus uygulanan insülinlerin hipoglisemi riski ve kilo aldırma potansiyeli bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer taraftan GLP-1RA'lerinin plazma glukozunu düşürücü etkilerinin glukoz konsantrasyon yüksekliğine bağımlı olması ve bu nedenle hipoglisemi risklerinin çok daha az olması, tokluk plazma glukozunu düşürmenin yanı

sıra iştahı keserek kilo kaybettirmeleri nedeni ile son yıllarda bazal insülin tedavisine bolus insülin yerine eklenmeleri daha fazla tercih edilmelerine sebep olmaktadır. GLP-1RA'leri gereken bazal insülin dozunun azalmasında da etkili olmaktadır. Bu değişimdeki en önemli diğer bir nokta da bazal insülin ile GLP-1RA'nın birbirlerinin bazı eksiklerini tamamlaması veya istenmeyen etkilerini dengelemesidir.

Bazal insülin GLP-1RA kombinasyonu: İnsülin glarjin ile liksisenatid (insülin glarjin 100 Ü/liksisenatid 33 mcg/mL) ve (insülin glarjin 100 Ü/liksisenatid 50 mcg/mL) IGlarLixi kombinasyonu ülkemizde kullanıma sunulmuştur. Bu insülin glarjin ve liksisenatid kombinasyonunun tek başına insülin glarjin ve liksisenatid kullanan gruplara göre daha fazla HbA1c düşüşüne neden olduğu gösterilmiştir. En fazla kilo kaybı ve en az hipoglisemi tek başına liksisenatid kullanan grupta olmuştur (9,10,33).

Bu konuda diğer bir kombinasyon sabit oranda insülin degludek ile liraglutid (degludek 100 Ü/liraglutid 3.6 mg/mL) IDegLira olarak ülkemiz dışında kullanıma sunulmuştur (33). Glarjin-100 kullanan hastalara göre kilo kaybı daha fazla, hipoglisemi daha az gözlenmiştir (9,10,33).

Liksisenatid+insülin Glarjin 100 hazır karışım (IGlarLixi): IGlarLixi içinde iki farklı oranda (insülin glarjin 100 ünite/mL ve liksisenatid 33 µg/mL) ve (insülin glarjin 100 ünite/mL ve liksisenatid 50 µg/mL) bulunmaktadır. Lixisenatid'in maksimum günlük dozu 20 µg'dır. 30 üniteden az günlük bazal insülin kullananlarda (insülin glarjin 100 ünite/mL ve liksisenatid 50 µg/mL) kullanılır. Örneğin; başlangıç dozu 10 ünite olan bir uygulamada (10 ünite insülin glarjin/5 µg liksisenatid). 30 üniteden fazla günlük bazal insülin kullananlarda (insülin glarjin 100 ünite/mL ve liksisenatid 33 µg/mL) kullanılır. 30-60 ünite bazal insülin kullananlarda ise örneğin 40 ünite insülin için (40 ünite insülin glarjin/12 µg liksisenatid). Doz haftada 2-4 ünite artırılarak titre edilebilir. Günlük doz ilk yemekten önceki 1 saat içinde uygulanmalıdır (9,10). 24 saatte bir uygulanır (9,10,33).

Liraglutid+Degludek 100 hazır karışım (IDegLira): Başlangıç dozu 16 ünitedir (16 ünite insülin degludec/0.58 mg liraglutide). 3-4 günde bir 2 ünite artırılarak titre edilebilir. Günlük önerilen maksimum doz 50 ünitedir. Yemekten önce veya yemekle verilebilir önemli olan 24 saatte bir verilmesidir. Ülkemizde satışa sunulmamıştır (9,10,33).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes -2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009.
2. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003 May 7;289(17):2254-64. doi: 10.1001/jama.289.17.2254.
3. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes -2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S90-S102. doi: 10.2337/dc19-S009.
4. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. J Diabetes 2013;5:482-91.
5. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009;11:53-9.

6. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojas M, Espinasse M, Riddle MC. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38(12):2217-25.
7. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(12):1142–9. <https://doi.org/10.1111/dom.12532>.
8. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):45-56. doi: 10.1001/jama.2017.7117.
9. 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 meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228–34.
10. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, van Raalte DH. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):859-869. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
11. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov;39(11):1972-80. doi: 10.2337/dc16-1495.
12. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycosylated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):898-907. doi: 10.1001/jama.2016.1252.
13. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 336-47, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>.
14. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G Hybrid Closed Loop Artificial Pancreas System for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: Overview of Its Safety and Efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2019 Sep 20. doi: 10.1080/17434440.2019.1670639.
15. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislav D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:329-38.
16. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021 Nov;44(11):2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043.

17. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, Harrington A, Wilson C, Tsouros S, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hoch JS, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Oct 1;349:g5459. doi: 10.1136/bmj.g5459.
18. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003 May 7;289(17):2254-64. doi: 10.1001/jama.289.17.2254.
19. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Østerskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):943-50. doi: 10.2337/dc16-1771.
20. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, Lucas J, Bue-Valleskey J. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1799-1807. doi: 10.1111/dom.14100.
21. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med*. 2008 Apr;25(4):442-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02407.x.
22. Peters A, Van Name MA, Thorsted BL, Piltoft JS, Tamborlane WV. Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study using data from the T1D exchange registry. *Endocr Pract*. 2017 Oct;23(10):1201-9. doi: 10.4158/EP171813.OR.
23. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, Nicholson W, Tate DB, Davis SN. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1555-60. doi: 10.2337/dc09-2011.
24. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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 Dec;41(12):2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033.
25. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, Marzotti S, Ambrogi M, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):503-12. doi: 10.2337/dc14-0649.
26. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jun;11(6):623-31. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x.
27. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a metaanalysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
28. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3080-6. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080.
29. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for

- type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
30. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
31. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C): 57-65.
32. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304-10.
33. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30-7.
34. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0101>.

ADACIK NAKLİ VE PANKREAS TRANSPLANTASYONU

ÖZET

Tip 1 diyabetin güncel tedavisinde fizyolojik insülin salgılanımını taklid etmek üzere yoğun cilt altı insülin enjeksiyon tedavileri ile sensör teknolojilerini de kullanan sürekli cilt altı infüzyon pompaları ile uygulanan insülin tedavileri ana seçenekleri oluşturmaktadır. Bununla birlikte hastaların çoğunda tedavide hedef olarak belirlenen glisemi düzeylerine ulaşmada başarısız olunmaktadır. Tip 1 diyabetin tedavisinde hastalığın patofizyolojisindeki en önemli bozukluk olan adacık hücre fonksiyonlarının yok olması nedeniyle tekrar adacık hücre fonksiyonunun kazandırmaya yönelik girişimler tıpta önemli bir araştırma konusudur. Bu araştırmalar içinde adacık hücrelerini içeren pankreas nakli veya kadavra pankreasından elde edilen adacıkların nakledilmesi tedavide yol almış olan seçenekler arasındadır. Nakil tedavileri ömür boyu immün supresyon gerektirdiğinden özellikle renal transplantasyon yapılmış olan veya planlanan hastalarda pankreas nakilleri renal sağkalımı da iyileştirerek insülin bağımsızlığını sağlamada belirli bir süre etkili olabilmektedir. Adacık nakli ise gelişen bir tedavi olmasına karşın kontrolsüz tip 1 diyabetli hastaları güvenilir şekilde tedavi etme potansiyeline ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, pankreas nakli, adacık nakli, insülin bağımsızlığı, beta hücre fonksiyonu

GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus, pankreas β hücrelerinin neredeyse mutlak yıkımına yol açan ve yaşam boyu insülin bağımlılığı ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Güncel yaklaşımda mevcut durumda hastaların çoğu çoklu enjeksiyon veya gelişmiş sürekli infüzyon sistemleri ile desteklenen insülin replasman yöntemleri ile tedavi edilmektedir. Buna karşın hastaların sadece %20 kadarında hedef tedavi değerlerine ulaşılabilir (1). Diyabette transplantasyonun amacı, insülin replasmanına ihtiyacı ortadan kaldırmak, insülin bağımsızlığını sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve ikincil komplikasyonları azaltmaktır (2). Pankreas transplantasyonu (Tx) çoğunlukla, böbrek grefti için zaten immünosupresif tedavi alması gereken diyabetli ve son dönem böbrek hastalığı olan seçilmiş hastalarda eş zamanlı böbrek transplantasyonu ile gerçekleştirilir. Daha az sıklıkla ise tek başına pankreas ve renal Tx sonrası pankreas Tx çok daha az sıklıkla uygulanabilmektedir. Bunun nedeni renal replasman kadar başarılı olmayan bir Tx yöntemini uygulayarak hastaya immünosupresyona mecbur etmemekten kaynaklanır. Adacık hücre nakli ise oldukça umut vadeden ancak halen geliştirilme aşamasında olan ve seçili hastalarda ulaşılabilen ileri merkezlerde uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. Diyabette tüm hastalar için ideal bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle seçeneklerin riskleri ve yararları hastanın mevcut durumu bağlamında düşünülmelidir. Diyabet tedavisindeki yeni oral ve enjektabl tedavilere rağmen iyi bir kan glukoz regülasyonu birçok olguda sağlanamamaktadır. Fizyolojik insülin etkisini en iyi şekilde elde etmenin yolu insülin üreten beta hücrelerinin nakledilmesi veya yeni beta hücresi elde edilmesidir.

TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI

Hem pankreas hem de adacık nakli, greftin reddedilmesini önlemek için ömür boyu immünosupresyon gerektirir. Bu nedenle bu tedavileri uygularken uygun hasta seçimi çok büyük önem arz etmektedir. Renal tx yapılacak veya yapılmış hastalar zaten immünosupresif tedavi aldıkları/alacakları için bunun pankreas/adacık Tx uygulamasına getireceği ek yük minimal olacaktır. Renal Tx olmuş veya geçirmeyi planlayan tip 1 diyabetli ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalar pankreas nakli için adaydır. Pankreasın başarılı transplantasyonu glisemiyi iyileştirecek ayrıca böbrek sağkalımını da iyileştirebilir. Yalnız pankreas Tx ise genellikle sadece yaşam kalitesinin kabul edilemez olduğu diyabetin ciddi ilerleyici komplikasyonları olan hastalarda düşünülebilir (3). Adacık nakli ise gelişen bir teknolojidir. Bu prosedür genellikle kontrollü bir araştırma çalışması bağlamında gerçekleştirilir (3).

Pankreas veya Adacık Tx seçimi

Pankreas ve adacık transplantasyonu ile ilgili çalışmalardan elde edilen verilere göre, pankreas Tx ile ilk yıl daha yüksek oranda insülin bağımsızlığı (%85'e karşılık %50) ancak cerrahiye bağlı olarak daha yüksek morbidite göstermektedir. Adacık nakli prosedürü daha az invazivdir ve bu nedenle daha düşük morbidite ile ilişkilidir. Bununla birlikte, uzun vadeli başarı oranları (insülin bağımsızlığı ile tanımlanır) daha düşüktür.

PANKREAS NAKLİ

Uygun Pankreas Donörlerinin Özellikleri

Genç yaş, normal kilolu, serebrovasküler olay dışında bir nedenle beyin ölümü gerçekleşen veya soğuk iskemi süresi kısa (pankreas kadavradan alındıktan sonra nakle kadar geçen süre <12 saat) olan donörlerden yapılan nakillerin sonuçları daha iyidir. Kilosu yüksek donörlerden alınan pankreaslarda pankreatit riski daha yüksektir. Bu donörlerin pankreaslarının adacık nakli için değerlendirilmesi daha uygundur. Donörün diyabetli olmaması tercih edilir.

Nakillerde HLA uyumu istenmesine rağmen pankreas nakli için HLA-A, B, DR arasından 6'da 5-6 uyumsuzluk bile kabul edilmekte, çoğu kez sadece kan grubu uyumu aranmaktadır. Kadavra donör böbrek nakli için en az 2/6 oranında doku grubu (HLA) uyumu istenmektedir (3,4).

Pankreas Tx Adayının Değerlendirilmesi

Nakil adayında metabolik kontrol parametreleri, kronik komplikasyonlar ve enfeksiyonlar iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Pankreasın vasküler anastomozları için alıcının iliak arter/ven duvar özellikleri ve kalsifikasyonlar değerlendirilmelidir. Bu amaçla femoral arter palpasyonu, doppler USG ve/veya nonkontrast BT yapılmalıdır.

Yaşı 45'den küçük olanlar, kardiyovasküler hastalığı olmayanlar, kardiyovasküler risk faktörleri daha az olanlar, diyabete ait ilerlemiş retinopati ve görme kaybı olmayanlar/daha az olanlar, diyabete ait nöropati ve ilişkili komplikasyonu olmayanlar/daha az olanlar, ilk kez pankreas nakli yapılacaklar (önceden yapılmış ve kaybedilmiş pankreası olana göre), tercihte daha uygun hasta olabilir (3).

Pankreas nakli sonrası genellikle glisemik kontrol hemen elde edilmektedir. Birçok hastada ameliyat sırasında bile insülin ihtiyacı ortadan kalkmaktadır. Erken postoperatif dönemde immünosupresif tedavinin bir parçası olarak yüksek doz pulse glukokortikoid kullanılması durumunda ve kullanılan diğer immünosupresif ilaçların diyabetojenik etkisiyle bir miktar

glukoz yüksekliği olabilir. Bu durumda yine İV veya oral alıma geçince subkutan insülin verilerek regülasyon sağlanır.

Pankreas Tx ilk olarak 1966 yılında insanlarda diyabet tedavisi için kullanılmıştır. Başlarda sağkalım oranları düşük iken immünsupresif tedavideki gelişmelerle 1990'lı yıllarda daha başarılı sonuçlar alınmıştır (5). 2004 ile 2015 verilerine göre, hasta sağkalım oranları ameliyattan sonraki bir yılda %96 ile %99, beş yılda %89 ile %91 ve ameliyat sonrası on yılda %70 ile %80 arasında değişmektedir. Beş yıllık pankreas greft sağkalımı ise yaklaşık %60 civarındadır (6-8). Hem kesitsel hem de ileriye dönük çalışmalar, pankreas transplantasyonunun ekzojen insülin tedavisinden bağımsızlığa ve glukoz metabolizmasında, HbA1c değerlerinde, intravenöz glukozu akut insülin yanıtlarında ve serum glukagon ve glukozun insüline karşı düzenleyici yanıtlarında iyileşmelerle sonuçlanabileceğini göstermiştir. Hipoglisemiye hormonal yanıtlar da pankreas transplantasyonu ile düzelleme göstermektedir. Bu hastalarda hipoglisemi farkındalığı da semptomlar da artmaktadır. Başarılı pankreas transplantasyonunun ve gliseminin normalleşmesinin diyabetin ikincil komplikasyonları üzerindeki etkisi mikrovasküler komplikasyonlarda düzelleme, lipid profilinde iyileşmeyi göstermektedir. Hastalarda uzun süreli komplikasyonların zaten uzun hastalık süresi nedeniyle yerleşmiş olduğu unutulmamalıdır (9).

Pankreas nakli; böbrek nakli ile beraber eş zamanlı (Simultaneous Pancreas-Kidney-SPK); böbrek nakli yapılmış hastalara sonradan (PAK-Pancreas after Kidney) veya tek başına pankreas nakli (PTA-Pancreas Transplantation Alone) şeklinde yapılmaktadır. Literatürde SPK'nın greft ve hasta sağ kalım oranlarının PAK'dan daha iyi olduğu bilinmektedir. Bir yıllık hasta sağ kalımı her üç grup için %95'den fazla iken, beş yıllık hasta sağ kalımı SPK için %87, PAK için %83, PTA için %89'dur. Bu nedenle pankreas nakillerinde doku uyumları gözetilerek SPK'ya öncelik verilmesi uygundur (7,10).

Pankreas nakli kaybının nedenleri, nakilden sonra ki zamana göre değişir. Ameliyattan saatler veya günler sonra meydana gelen kayıp olarak tanımlanan erken greft kaybı, genellikle tromboz, sızıntılar, kanama, enfeksiyon ve pankreatitten kaynaklanır (topluca teknik başarısızlıklar olarak adlandırılır).

Nakledilen bir pankreas günler içinde veya başarılı transplantasyondan yıllar sonra reddedilebilir. Pankreasın akut reddi %60 ile %80'inde meydana gelir. Tedavi hastaneye yatış ve yoğun immünosupresif tedaviyi içerir. Genel olarak pankreas reddi renal red olan hastalarda görülür, bu yüzden renal sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir.

Akut pankreas reddinin göstergeleri arasında; idrar amilaz atılımının azalması (donör ekzokrin pankreasından), serum amilaz düzeylerinde yükselme, hiperglisemi sayılabilir.

ADACIK NAKLİ

Diyabetli insanlarda daha az invaziv olan adacık transplantasyonunun pankreas transplantasyonundan daha güvenli ve daha az maliyetli olması umulmaktadır. Çeşitli kaynaklardan izole edilen adacıkların verimini ve kalitesini en üst düzeye çıkarmak için teknikler oluşturmak için çok çaba harcanmıştır. Adacık Tx prosedüründe tipik olarak, kadavra pankreaslarından izole edilen 500.000 veya daha fazla adacık, karaciğere yerleştirilen ve alıcının portal damarına retrograd olarak ilerletilen bir perkütan kateter yoluyla aşılanır. Burada en önemli ve başarıyı etkileyen durum aşılama adacıklarının sayısı ve kalitesidir.

Collaborative Islet Transplant Registry'nin (CITR) 1999 ile 2013 arasında 1.011 adacık allogreft alıcısı (yalnız adacık Tx; 819, böbrekten sonra adacık Tx; 192) bilgileri içeren dokuzuncu raporunda, tip 1 diyabeti olan yetişkinlerde birinci yılda insülin bağımsızlık oranları

%50 olarak bildirilmiştir (3,11). 2000 yılından bu yana, daha etkili ve daha az toksik immünoşpresif ilaç rejimleri ve gelişmiş hasta teknikleri adacık Tx'nda başarı oranlarını arttırmıştır. Nakilden üç yıl sonra insülin bağımsızlığı oranları %27'den %44'e kadar yükselmiştir. Nakil sonrasında normoglisemiye ulaşma oranları %60 civarında bulunmuştur. Hastaların >%90'ı nakil öncesinde şiddetli hipoglisemi yaşarken beş yıllık takip boyunca tüm dönemlerde şiddetli hipoglisemi olaylarından uzak kalmıştır. Advers olaylar, immünoşpresyon (nötropeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, serum kreatinin artışı) ve prosedür komplikasyonları (transfüzyon veya laparotomi gerektiren intraperitoneal kanama) ile ilgilidir (1).

Adacık transplantasyonunun bir başka potansiyel sonucu da sensitizasyondur (donöre özgü antikörlerin gelişimi). Adacıklar birden fazla donörden elde edildiğinden, adacık nakli alıcıları birden fazla insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzluğuna maruz kalır. Adacık naklinin sınırlamalarından biri, birden fazla donöre ihtiyaç duyulmasıdır. Daha az sayıda donörden alınan adacıklarla yapılan girişimlere ait daha iyi sonuçlar da yayınlanmaktadır. Beta hücreleri için alternatif kaynakları belirlemek için araştırmalar devam etmektedir. Kök hücre kaynaklı beta hücrelerinin elde edilmesine yönelik çalışmalar bunlardan biridir. Kök hücre kaynaklı beta hücrelerinin insan denemelerinde kullanılması düşünülmenden önce, bu hücrelerin glukozdaki değişikliklere normal fizyolojik tepkiler vereceği, transplantasyondan sonra genetik stabiliteyi sürdüreceği ve teratojenik olmayacaklarının gösterilmesi gerekmektedir.

Nakledilen adacıklar için bağışıklık izolasyonu sağlama teknikleri de araştırılmaktadır. Örnek olarak, mikrokapsülleme, tek tek adacıkların, insüline karşı geçirgen olan ancak doğal antikörlere karşı olmayan ince zarlarla çevrelendiği bir işlemdir. Mikroenkapsülasyon, immünoşpresif ajanlara olan ihtiyacı azaltabilir. Bununla birlikte, sitokinlerin zardan serbestçe geçme ve nakledilen adacıklara zarar verme yeteneği de dahil olmak üzere, mikrokapsülleme işlemiyle ilgili hâlâ çözülmemiş birçok teknik sorun vardır.

Adacık nakli gelişen bir tedavidir ancak ciddi hipoglisemi veya kararsız tip 1 diyabetli hastaları güvenilir şekilde tedavi etme potansiyeline ulaşmıştır.

ADACIK OTOTRANSPLANTASYONU

Kronik pankreatit nedeniyle total pankreatektomi yapılan çocuklarda çıkarılan pankreastan elde edilen adacıklarının hastaya geri verilmesi ile diyabetin önlenmesi açısından allograft adacık transplantasyonuna göre, adacıkların kadavra pankreasından elde edilene göre daha kısa sürede hazırlanması, beta hücrelerine karşı otoimmün saldırının ve immünoşpresif kullanma gereğinin olmaması nedeniyle daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (12).

KAYNAKLAR

1. Jeyagaran A, Lu CE, Zbinden A, Birkenfeld AL, Brucker SY, Layland SL. Type 1 Diabetes and Engineering Enhanced Islet Transplantation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Oct;189:114481. doi: 10.1016/j.addr.2022.114481.
2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):2034-54. doi: 10.2337/dc14-1140.
3. Basile G, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F, Vetere A, Shoba V, Modell AE, Pastori RL, Russ HA, Wagner BK, Dominguez-Bendala J. Emerging diabetes therapies: Bringing back the β -cells. *Mol Metab.* 2022 Jun;60:101477. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101477.

4. Robertson, RP. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus, Aug 26, 2022. UpToDate 2022. [erişim 28 Ağustos 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/pancreas-and-islet-transplantation-in-diabetes-mellitus>.
5. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61(6):827-37.
6. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA, Fox A, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18 Suppl 1:114-171. doi: 10.1111/ajt.14558.
7. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *MJ*. 2017 Apr 3;357:j1321. doi: 10.1136/bmj.j1321.
8. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2016 Spring;13(1):35-58. doi: 10.1900/RDS.2016.13.35.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022, 15. Baskı (Çevrimiçi Yayın): Temmuz 2022. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
10. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*. 2004 Dec;4(12):2018-26. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00667.x.
11. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, Oberholzer J, Odorico JS, Garfinkel MR, Levy M, Pattou F, Berney T, Secchi A, Messinger S, Senior PA, Maffi P, Posselt A, Stock PG, Kaufman DB, Luo X, Kandeel F, Cagliero E, Turgeon NA, Witkowski P, Naji A, O'Connell PJ, Greenbaum C, Kudva YC, Brayman KL, Aull MJ, Larsen C, Kay TW, Fernandez LA, Vantghem MC, Bellin M, Shapiro AM. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1436-45. doi: 10.2337/dc12-0063.
12. Szempruch KR, Walter K, Ebert N, Bridgens K, Desai CS. Pharmacological management of patients undergoing total pancreatectomy with auto-islet transplantation. *Pancreatology*. 2022 Jun;22(5):656-64. doi: 10.1016/j.pan.2022.04.009.

DİYABET VE BÖBREK HASTALIĞI

13. BÖLÜM

Diyabet ve Böbrek Hastalığı

Dr. Alparslan Ersoy

ÖZET

Diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı, global olarak önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve hasta sayılarındaki artış eğilimi devam etmektedir. Özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, metabolik sendrom gelişimini kolaylaştırmaktadır. Dolayısıyla daha genç yaşlarda bile tip 2 diyabet sıklığında artış gözlenmektedir. Günümüzde kronik böbrek hastalığı tanısı ile renal replasman tedavisi başlanan hastaların çoğunluğunu tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Hem diabetes mellitus hem de kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık kaynaklı morbidite ve mortalite riskini artırırlar. Yeni antihiperlipidemik ilaçların, özellikle tip 2 diyabetik hastaların yaşam sürelerini uzatması, kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hasta sayısında da artışa neden olmuştur. Bu ilaçların, renal ve kardiyak koruma sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. Diyabetik hastalarda böbrek hastalığının önlenmesi, tedavisi ve progresyonunun durdurulması veya yavaşlatılması için öncelikle iyi bir glisemi ve kan basıncı kontrolü hedeflenmelidir. Ayrıca çok yüksek kardiyovasküler riske sahip bu hastalarda riski azaltacak diğer önlemler de ihmal edilmemelidir. Bu bölümde, diyabet ve böbrek hastalığı hakkındaki genel bilgiler ve gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyon, kronik böbrek hasarı, mikroanjyopati, mikroalbuminüri, aşikar proteinüri, nefropati, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, tedavi, antihiperlipidemik ilaçlar, son dönem böbrek hastalığı, renal replasman tedavisi

GİRİŞ

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun (DM) seyri sırasında gelişen makrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği bir mikrovasküler sendromdur (1,2). DM'li hasta sayısındaki global artış, özellikle tip 2 diyabeti ülkemizde ve dünya çapında son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedeni haline getirmiştir (3-5). CREDIT (A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey) çalışmasında, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda diyabet prevalansının KBH olmayanlara göre (%26.6'ya karşılık %10.1) ve diyabetiklerde KBH prevalansının diyabeti olmayanlara göre (%32.4'e karşılık %13) anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir (6).

DM'li hastalarda böbrek hasarı varlığında, diyabetik nefropati (DN), DBH ve diyabete bağlı olmayan böbrek hastalığı (non-DBH) gibi tanımlamalar kullanılmaktadır (7). DN, böbrek biyopsisinde diyabete bağlı tipik mikroanjyopatik değişikliklerin olmasıdır (8). DN terimi, tarihsel olarak tip 1 diyabetli hastalarda retinopatinin eşlik ettiği albuminüri varlığı olarak tanımlanmıştır (9). DBH terimi genellikle diyabete bağlı gelişen KBH (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [tGFH] $<60 \text{ mL/dak}/1.73 \text{ m}^2$ ve/veya üriner albumin-kreatinin oranı $\geq 30 \text{ mg/gram}$ kreatinin) varlığını ifade etmektedir ve genellikle tanı için böbrek biyopsisi yapılmasına gerek duyulmamaktadır. Non-DBH ise DN dışında farklı spesifik tedaviler gerektiren ve biyopsi ile kanıtlanmış histolojik bulgulara sahip bir böbrek hastalığı tanısı konulmasıdır (7).

Aslında diyabetiklerde kronik böbrek hasarının patojenezi her hastada aynı seyretmeyebilir. Ayrıca non-DBH nedenler, kronik böbrek hasarı yapabilir veya DBH'nin üstüne eklenebilirler. Bundan dolayı KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), 2020'de yayınladığı kılavuzda daha kapsayıcı olan "Diyabet ve Böbrek Hastalığı (diabetes and chronic kidney disease)" teriminin kullanılmasını önermiştir (10).

PATOJENEZ

DBH, çok sayıda çakışan etiyolojik yola sahip karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Hiperglisemiye bağlı aberran metabolik ürünlerin (ileri glikasyon son ürünleri [AGE] ve reaktif oksijen türleri) üretimi, hücrel hasarın mediyatörlerinin üretimiyle proinflamatuvar ve profibrotik gen ekspresyonu için hücreler arası sinyalizasyonu aktive eder. Tip 1 ve tip 2 diyabet arasındaki histopatolojik varyasyon, hipergliseminin yanısıra hiperinsülinemi ve insülin direncinin de patojenik mekanizmaları tetiklemesi ile açıklanabilir (3). Sonuçta, bu mekanizmaların katkısı bireyler arasında ve DBH'nin doğal seyri boyunca değişkenlik gösterir. Hiperglisemiye bağlı gelişen metabolik (polyol, heksozamin, protein kinaz C [PKC] ve AGE yolakları), vasküler (hemodinamik değişiklikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi [RAAS] aktivasyonu, iskemi ve inflamasyon) ve moleküler (genetik veya epigenetik düzenleme, podosit odofajisi, mitokondri disfonksiyonu) değişiklikler birbirleriyle ilişki içindedir ve birlikte glomerüler hipertrofi, glomerüloskleroz, mezangiyal hipertrofi, tübülointerstisyel fibrozis ve atrofi gelişimine neden olurlar (8).

Glomerüler hemodinamik değişiklikler (RAAS aktivasyonu, renal plazma akışı ve filtrasyon fraksiyonu artışı, glomerüler hiperfiltrasyon [tüm böbrekte ve tek nefron GFH artışı], böbrek hipertrofisi, glomerüler efferent arteriyoldeki vazokonstrüksiyona [arteriyoler direnç: anjiyotensin II, tromboksan ve endotelin gibi dolaşımdaki vazokonstriktörlerde artış] karşı afferent arteriyoldeki direncin orantısız olarak azalması [atriyal natriüretik peptit, nitrik oksit ve prostanoidler gibi dolaşımdaki vazodilatörlerde artış, insülinin göreceli eksikliği veya insülin direnci], glomerül içi basınç artışı), zamanla sklerotik yanıtı tetikler (3). Tübüloglomerüler feedback yoluyla tübüler fonksiyon, glomerüler hemodinamiyi etkiler. Diyabette erken dönemde makula densaya sodyum iletiminde azalma, proksimal tübül hipertrofisi ve sodyum-glukoz ortak taşıyıcılarının (sodium-glucose co-transporters: SGLT-1 ve SGLT-2) upregülasyonuna neden olur. SGLT-2'nin inhibisyonu tGFH'de başlangıçta kısa süreli bir düşüşe, ancak proksimal nefronda sodyum ve glukozun geri emiliminin azalması, makula densaya distal sodyum iletiminin artması, tübüloglomerüler feedback restorasyonu ve glomerüler hiperfiltrasyonda azalma ile böbrek hastalığının ilerlemesinde uzun süreli bir gecikmeye yol açar (11).

Hipergliseminin yanı sıra insülin direnci ve dislipidemi, böbrekte bulunan AGE reseptörlerine (RAGE) bağlandıktan sonra NF-kappa B gibi nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla çok sayıda sitokin (tümör nekroz faktör alfa [TNF- α], interlökin 6 [IL-6], IL-1beta) üretimini indükleyen AGE oluşumunda artışa neden olur. Oksidatif strese olduğu gibi toll-like reseptörleri (TLR) de benzer bir sinyal yoluyla uyarılır (3). Diyabet, TLR aracılığı ile proinflamatuvar bir etki yapabileceği için doğal bağışıklığın aktivasyonu da DBH patojenezinde önemli olabilir. TLR-4'ler ve makrofajlar, podosit ve mezangiyal hücrelerde bulunurlar. Renal tübüllerde mevcut aşırı TLR-4'ün in vitro baskılanmasının inflamasyonu iyileştirmesi, TLR-4 eksikliği veya antagonistlerinin verilmesinin renal koruma sağlaması da bu durumu desteklemektedir (8). DBH'de makrofaj infiltrasyonu, oksidatif stres, transforming büyüme faktörü beta (TGF-beta) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi hasar

verici sitokinlerin üretimini artırır. Oksidatif stres ve inflamasyon bir kısır döngü yaratır. PKC aktivasyonu, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üretimini azalması ile endotelial instabiliteye ve NF-kappa B'nin uyardığı sitokin üretimini başlatan endotelin 1 ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) seviyelerinin artmasına neden olur. TGF-beta mezangiyal hücre hipertrofisine, matriks birikimine ve hücre dışı matriksi kontrol altında tutan matriks metalloproteinazların üretiminde azalmaya neden olur. TGF-beta ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) üretimi artışı, AGE, anjiyotensin II ve albüminüri nedeniyle proksimal tübüler hücre hasarı, perisitlerin miyofibroblastlara dönüşümü (epitelyalden mezenkimal transformasyon), makrofaj infiltrasyonu ve aşırı kollajen ve fibronektin birikimi, DBH'nin ileri dönemlerinde interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişiminde etkilidir (3).

KLİNİK

Nefropatili hastalarda günlük 1 gramın üzerindeki proteinüriye diyabetik retinopati eşlik edebilir veya etmeyebilir (1). Hastaların %13'ü iskemik nefropati tablosu ile başvurabilir. DBH'li hastaların %27'sinde polikistik böbrek hastalığı, analjezik nefropatisi ve glomerülo nefrit dahil olmak üzere diyabetle birlikte bilinen bir başka primer böbrek hastalığı da bulunabilir (1,12). İdrar yolu enfeksiyonu, diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha şiddetlidir. Diyabetiklerde günümüzde papiller nekroz ve intrarenal apse oluşumu nadir görülür. Bazı hastalar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, radyokontrast madde uygulanması, kardiyak olaylar ve septisemi sonrası irreversibl akut böbrek hasar tablosu ile de karşımıza gelebilir ve renal prognoz daha kötüdür (1). DBH'li hastalarda proteinüri; normal ila hafif artmış (normoalbuminüri), orta derecede artmış (mikroalbuminüri) ve ciddi şekilde artmış (makroalbuminüri) olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (13).

Tablo 1. Albüminüri ve proteinüri kategorileri (13).

Kategoriler	Normoalbuminüri	Mikroalbuminüri	Makroalbuminüri
AER (mg/24 sa.)	<30	30-300	>300
AER (mcg/dak)*	<20	20-200	>200
PER (mg/24 sa.)	<150	150-500	>500
ACR (mg/g)	<30	30-300	>300
ACR (mg/mmol)	<3	3-30	>30
PCR (mg/g)	<150	150-500	>500
Dipstick protein	Negatif ila eser	Eser ila 1+	>1+

AER: albümin atılım hızı, PER: protein atılım hızı, ACR: albümin/kreatinin oranı, PCR: protein/kreatinin oranı.
*gececik (zamanlı) idrar.

Tip 1 diyabetik hastalarda DN'nin doğal seyri iyi bilinmektedir. DN gelişmeden önceki dönemde fonksiyonel aşamada GFH'de %25-50 artış olur, yapısal olarak da renal hipertrofi görülür. Başlangıç aşamasında; fonksiyonel aşamada mikroalbuminüri ve hipertansiyon (HT) olur. Yapısal değişiklikler; mezangiyal genişleme, glomerül bazal membran kalınlaşması ve arteriyoller hyalinozistir. Aşırı klinik aşamada ise fonksiyonel olarak proteinüri, nefrotik sendrom ve GFH'de azalma başlar. Yapısal değişiklikler; mezangiyal nodüller (Kimmelstiel-Wilson lezyonları) ve tübülointerstisyel fibrozistir (1). Tip 2 diyabetik hastalarda ise DBH seyri daha az öngörülebilir. İlk DM tanısından sonraki yıllarda tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde proteinüri gelişme kümülatif riski artar. Proteinüri başlangıcından sonraki yıllarda da tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde böbrek yetmezliğine ilerleme kümülatif riski artar. Hastalık başlangıcından ortalama 15 yıl sonra proteinüri (albüminüri >300 mg/gün) varlığı, proteinüri ve kan basıncında

progresif artış ve progresif KBH gelişiminin habercisidir. 1970 ve 1985 yılları arasında poliklinikte izlenen, ciddi sekonder hastalığı olmayan diyabetik hastalarda 20 ve 25 yıllık DM sonrası kümülatif proteinüri riski sırasıyla tip 2’de %27 ve %57, tip 1’de %28 ve %46 olarak benzer bulunmuştur. Böbrek yetmezliği kümülatif riski (serum kreatinin değeri >1.4 mg/dL), 3 yıllık kalıcı proteinüriden sonra tip 1 ve 2’de %41, 5 yıllık proteinüriden sonra tip 2’de %63 ve tip 1’de %59 olarak saptanmıştır (12).

Diyabet süresi çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte sistematik bir analiz, yıllık albüminüri insidans oranlarının tip 2 diyabetiklerde (%3.8-12.7/yıl) tip 1 diyabetiklerden (%1.3-3.8/yıl) biraz daha yüksek olduğunu bulmuştur (14). tGFH’si ≥ 60 mL/dak/1.73 m² olan tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalar arasında mikroalbüminüri (idrara albümin-kreatinin oranı ≥ 30 mg/g) prevalansı benzer (%12.6) bulunmuştur. Azalmış tGFH (<60 mL/dak/1.73 m²) prevalansı tip 1 diyabetiklerde tip 2’lere göre daha düşük (%14’e karşılık %25) saptanmış ve azalmış tGFH’li gruptakilerin önemli bir kısmının normal idrara albümin-kreatinin oranı ölçümlerine sahip olduğu bildirilmiştir (tip 1’lilerde %54.4, tip 2’lilerde %63.7). tGFH <15 mL/dak/1.73 m² olan oranı her iki diyabet tipinde yaklaşık %0.3 bulunmuştur (15).

DN’de klasik seyir, GFH artışını takiben albüminüri ve HT gelişimi ile GFH’nin azalmasıdır (2). UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) çalışmasında tip 2 diyabet tanısından sonraki medyan 15 yılda hastaların yaklaşık %38’inde albüminüri ve yaklaşık %29’unda böbrek yetmezliği gelişmiştir. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların %61’inde önceden albüminüri yokken, %39’unda da çalışma sırasında hiç albüminüri ortaya çıkmamıştır. Çalışma sırasında albüminüri gelişen hastaların da sadece %24’ünde daha sonra böbrek yetmezliği gelişmiştir (16). Albüminüri gelişimi ile böbrek yetmezliği arasında uyumsuzluk DBH’nin farklı tablolarla karşımıza gelebileceğini düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda albüminüri yokluğunda tGFH düşüklüğü (<60 mL/dak/1.73 m²) görülebilir (17). Normoalbüminürik diyabetik hastalarda intrarenal vasküler hastalık ön planda olabilir (18). Albüminürik KBH ile karşılaştırıldığında normoalbüminürik hastalarda retinopati prevalansının daha düşük olması, makrovasküler hastalık gibi mikroanjyopati dışındaki normoalbüminürik hastalık mekanizmalarını yansıtabilir (17).

Daha önce nadir olmasına rağmen, son zamanlarda obeziteye bağlı olarak gençler arasında tip 2 diyabet görülebilmektedir (young-onset tip 2 DM). Bu tip 2 diyabet formu, tip 1 diyabete göre daha erken ve daha hızlı ilerleyerek KBH ile sonuçlanabilir (3). Genç yaşta başlayan tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaları kapsayan SEARCH çalışmasında, bazal ve takip vizitlerinde albüminüri prevalansı, tip 1 diyabetiklerde (ortalama başlangıç yaşı 10.5 \pm 4.0 yıl, ortalama takip yaşı 17.5 \pm 4.3 yıl) sırasıyla %7.8 ve %7.1, tip 2 diyabetiklerde (ortalama başlangıç yaşı 15.0 \pm 2.7 yıl, ortalama takip yaşı 22.1 \pm 3.3 yıl) %9.1 ve %18.2 idi. Ayrıca tip 1 diyabetiklere göre tip 2 diyabetiklerde diyabet tanısından ortalama 7 \pm 2 yıl sonra başlangıç albüminüri düzeyinden bağımsız olarak daha yüksek albüminüri progresyonu bildirilmiştir (%19.6’ya karşılık %7). Albüminüri, tip 1 diyabetiklerin %7.8’inde ve tip 2 diyabetiklerin %4.5’inde gerilemiştir (19). Ortalama takip sürelerinin tip 2 diyabetiklerde 5.3 \pm 5.2 yıl, tip 1’lilerde 7.9 \pm 6.3 yıl olduğu başka bir çalışmada, tip 2 diyabetiklerde tip 1 diyabetiklere göre daha fazla persistan mikroalbüminüri (%26.9’a karşılık %12.7) ve makroalbüminüri (%4.7’ye karşılık %1.6) bildirilmiştir. Tip 1 diyabetiklerin %2.7’sinde böbrek komplikasyonu (ortalama yaş 18.8 \pm 5.4 yıl, 9.9 \pm 6.3 yıl) ve %1.4’ünde böbrek yetmezliği (ortalama yaş 18.1 \pm 5.8 yıl, 9.3 \pm 5.5 yıl) gelişirken, çalışma süresince hiçbirinde SDBH saptanmamıştır. Buna karşılık, tip 2 diyabetiklerin %8.9’unda böbrek komplikasyonu (ortalama yaş 20.3 \pm 5.8 yıl, 7.5 \pm 5.6 yıl), %6.7’sinde böbrek yetmezliği (ortalama yaş 21.9 \pm 5.9 yıl, 9.1 \pm 6.0 yıl) ve %2.3’ünde SDBH (ortalama yaş 29.1 \pm 3.6 yıl,

16.1±3.6 yıl) görülmüştür (20). Kalıcı albüminürlü genç diyabetiklerin %9.1'inde, olmayanların %1.1'inde erişkinlikte böbrek yetmezliği gelişmiştir.

TANI

DBH'de tarama testi spot idrarda albümin-kreatinin oranıdır. Tip 1 diyabetik hastalarda tanıdan 5 yıl sonra ve tip 2 diyabetik hastalarda ise tanı anından başlayarak yıllık olarak tGFH ve idrar albümin-kreatinin oranının normal olup olmadığı takip edilmelidir. Albümin-kreatinin oranı yüksek çıkarsa, DBH tanısını koymadan önce hatalı sonuca neden olacak bazı karıştırıcı faktörlerin (kontrolsüz glisemi veya kan basıncı yüksekliği, ateş, enfeksiyon, menstrüasyon, ağır egzersiz veya kalp yetmezliği) varlığı değerlendirilmelidir (21). Diyabetik bir hastada proteinüri saptanırsa, öncelikle idrar yolu enfeksiyonu dışlanmalıdır. İdrar mikroskopisinde eritrosit ve lökosit silendirlerin varlığı araştırılmalıdır. Persistan proteinüri varsa protein miktarı kantitatif olarak ölçülmelidir (1).

Albüminüri, DBH'nin klinik tanısı için gerekli değildir. Düşük tGFH'li tip 1 diyabetlilerin %7-24'ü ve tip 2 diyabetlilerin %39-52'si normoalbüminürlüdür (idrarda albüminüri <30 mg/gün veya <30 mg/g kreatinin). Düşük tGFH'li diyabetik hastaların önemli bir azınlığında <30 mg/g albüminüri ve genellikle DN ile uyumlu histopatolojik bulgular vardır (17). tGFH, 60 mL/dak/1.73 m² ise bir hafta sonra tekrar bakılmalı ≥%30 azalma varsa hasta akut böbrek hasarı için değerlendirilmelidir. tGFH'de değişiklik yoksa üç ay içinde 2 ölçümde düşük ise hasta KBH olarak kabul edilir. İdrarda albümin-kreatinin oranı, ≥30 mg/gram ise 3-6 ay içinde iki kez tekrarlanır, şayet 3 ölçümün en az ikisinde oran yüksek çıkarsa hasta DBH olarak kabul edilir (2,21).

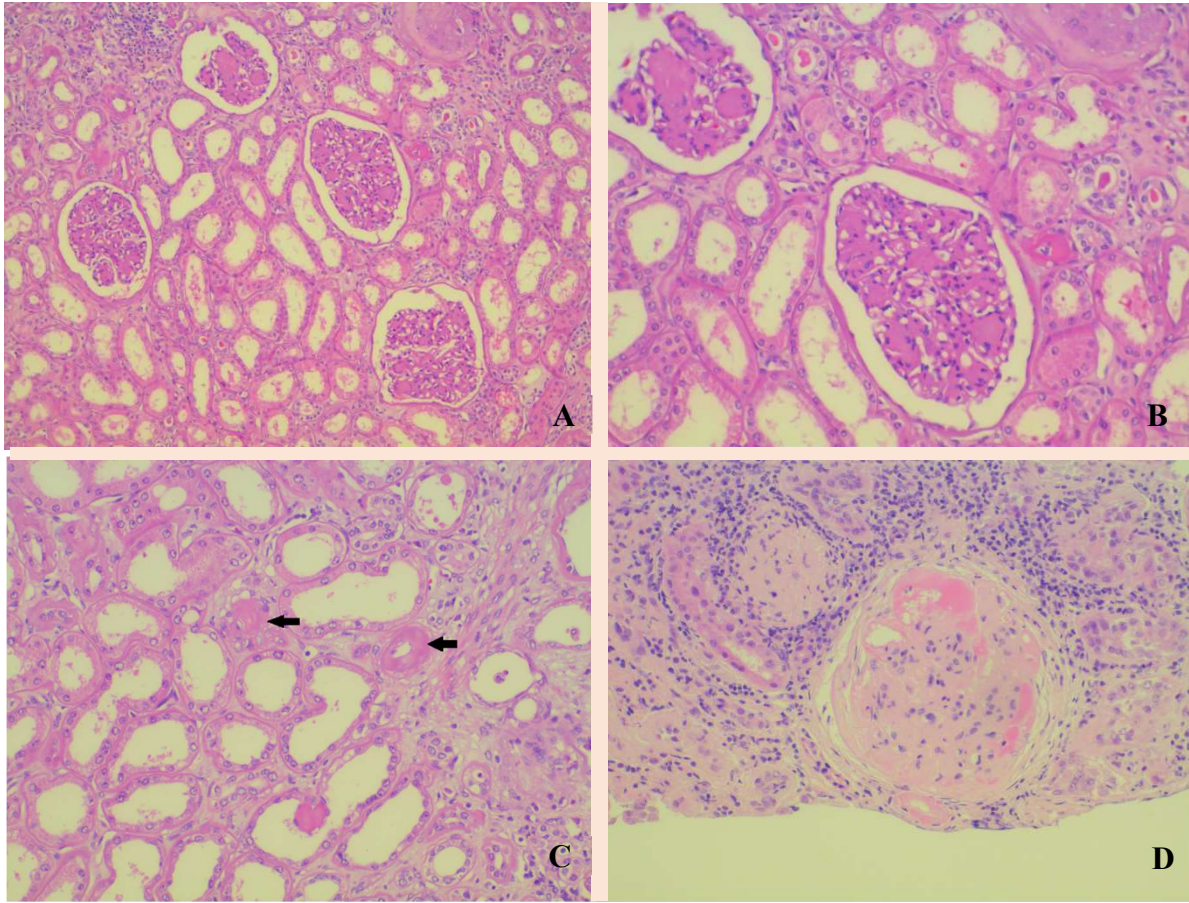
Tipik DN'li bir hastada; tip 1 diyabet süresinin 10 yıldan uzun olması, retinopati varlığı, önceden mikroalbüminüri öyküsü, makroskopik hematürinin ve eritrosit silendirlerin olmaması ile ultrasonografide böbreklerin normalden büyük görünmesi beklenir. Böyle bir hastada böbrek biyopsisi endikasyonu yoktur (1).

Diyabetik bir hastada diyabet dışı böbrek hastalığını düşündüren bulgular şunlardır; tip 1 diyabetik hastalarda diyabet süresinin <5 yıl olması, tip 1 diyabetik hastalarda diyabetik retinopatinin olmaması, sistemik hastalığı düşündüren semptom ve bulguların olması, açıklanamayan bir hematüri varlığı, makroskopik hematüri, nefritik idrar sedimenti (eritrosit silendir) varlığı, tGFH'de ani azalma, mikroalbüminürüde ilerleme olmaksızın nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesi yani proteinürüde hızlı artış, albümin dışı proteinüri tespiti ve şiddetli proteinüriye rağmen HT ve/veya tGFH kaybı olmamasıdır (1,2).

Bazal bir renal ultrasonografi yapılmalıdır. Glomerülo nefrit şüphesi varsa, otoantikolar (ANCA, ANA ve anti-DNA vb.) ve kompleman düzeyleri (C3, C4) ölçülmelidir. Azotemi ile <1 g/gün proteinüri, papiller nekroz (piyüri, hematüri, skar), tüberküloz (piyüri, hematüri) ve renovasküler hastalık (diğer tıkaçıcı damar hastalığı) gibi atipik tablolarda da böbrek biyopsisine ihtiyaç duyulmadan tanı konulabilir (1). Tanı konulamazsa ve kontrendikasyon yoksa böbrek biyopsisi gerekebilir.

PATOLOJİ

Böbrek histolojisinde hastalığa bağlı gelişen ilk değişiklik, glomerüller bazal membranda kalınlaşmadır (22). Albüminüri varlığı; glomerüller bazal membran kalınlaşması, endotel hasarı, mezangiyal genişleme, nodüller ve podosit kaybı ile karakterize olan klasik diyabetik glomerülopatinin erken bir belirtisi olarak kabul edilmiştir (Resim 1) (17).



Resim 1. A: Glomerüllerde Kimmelstiel-Wilson nodülleri, B: Nodüler görünümlü artmış mezangiyal matriks çevresinde periferik dizilim yapmış mezangiyal hücreler, C: Arteriyollerde hyalinozis (ok), D: Glomerüler kapiller subendotelyal alanda geniş lipo hyalin birikimler (lipo hyalin şapka) (H.E x400).

Renal Pathology Society, tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde bir DBH sınıflandırması geliştirmiştir (Tablo 2) (23). Bu sınıflandırma, hastalığın patojenezini ve prognozunu da inceler ve glomerüller, damar sistemi ve interstisyumu değerlendirir.

Tablo 2. Diyabetik böbrek hastalığında patolojik sınıflandırma (23).

Klas	Bulgular
Klas I	- İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması - >9 yaş erkeklerde bazal membran >430 nm, kadınlarda >395 nm - Mezangiyal genişleme, mezangiyal matriks artışı veya glomerüllerin %50'sinden fazlasını içeren global glomerüloskleroz kanıtı yok
Klas II	- Hafif (IIa) veya ciddi (IIb) mezangiyal genişleme - Toplam mezangiyumun >%25'inde kapiller lümenin ortalama alanından daha büyük genişleme alanları mevcut ise ciddi lezyon vardır.
Klas III	- En az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) - Global glomerüloskleroz <%50
Klas IV	- İleri diyabetik glomerüloskleroz - >%50 global glomerüloskleroz diyabetik nefropatiye atfedilir.

Bu sınıflandırma, fokal ve segmental skleroz, mezangiyolizis, kapiller anevrizmalar, eksüdatif lezyonlar ve ekstra kapiller hiperselülarite varlığı gibi potansiyel olarak önemli patolojik lezyonları içermemektedir. SDBH'ye progresyon klas I ve IIa'da daha az, klas IV'te daha

hızlıdır. Klas III'ün (nodüler glomerüloskleroz) klas IIB'den (diffüz glomerüloskleroz) daha kötü bir prognoza sahip olup olmadığı açık değildir (17).

• Non-diyabetik böbrek hastalıkları

DM'li hastalarda DN dışında farklı patolojik tanıları konulmuştur. Ünitimizde 2002-2016 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan 47 (30 erkek, 17 kadın) diyabetik hastanın biyopsi endikasyonları: nefrotik sendrom (%74.5), asemptomatik idrar anormalliği (%17), hızlı ilerleyen böbrek hastalığı (%6.4) ve nefritik sendrom (%2.1) idi. Patoloji sonuçları Tablo 3'te verilmiştir (24).

Tablo 3. Diyabetik hastalarda histopatolojik tanıları (24).

Tanı	n (%)	Tanı	n (%)
Diyabetik nefropati	18 (%38.3)	ANCA ilişkili GN	2 (%4.3)
AA amiloidoz	5 (%10.6)	Postenfeksiyöz GN	1 (%2.1)
FSGS	5 (%10.6)	Membranoproliferatif GN	1 (%2.1)
IgA nefropatisi	4 (%8.5)	Hipertansif nefropati	1 (%2.1)
Membranöz GN	3 (%6.4)	Trombotik mikroanjyopati	1 (%2.1)
AL amiloidoz	3 (%6.4)	Non-spesifik değişiklikler	3 (%6.4)

ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, GN: glomerülofrit, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz.

– Nodüler glomerüloskleroz

Albüminüri ve düşük tGFH ile başvuran hastalarda diyabet dışında nodüler glomerüloskleroza neden olabilen diğer durumlar; amiloidoz ve monoklonal immünglobulin birikim (çoğunlukla kappa hafif zincir) hastalıkları gibi disproteinemiler; organize glomerüller birikim hastalıkları, fibriler ve immünotaktoid glomerülofrit, fibronektin glomerülopati ve kollajen III glomerülopati; kronik hipoksik veya iskemik durumlar (siyanotik konjenital kalp hastalığı, renal arter stenozu olan Takayasu arteriti veya kistik fibroz vb.); kronik membranoproliferatif glomerülofrit (tip I) ve idiyopatik nodüler glomerülosklerozdur (sıklıkla sigara ve HT ile ilişkili) (17).

Bu hastalıkların çoğu immünfloresan veya elektron mikroskopundaki karakteristik bulgularla tanınır.

NEFROPATİ VE DİĞER DİYABETİK KOMPLİKASYONLAR

Diyabetiklerde, başlıca kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak erken ölüm riski yüksektir ve KBH varlığı bu riski daha da artırır (2). CAMEL hastalığı, yağ birikimine (adipozopati) bağlı kalp ve böbrek hastalığı, adipo-metabolik ilişkili karaciğer hastalığı, göz ve bacak hastalığı birlikteliğidir (25). Obezite ile ilişkili böbrek hastalığı, DBH'nin erken özelliklerine benzemektedir (büyük böbrekler, renal kan akımı ve filtrasyon fraksiyonu artışı, glomerüller hiperfiltrasyon, glomerülomegali ve mikroalbuminüri). Obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalığı gelişimi arasında bir ilişki vardır. Viseral adipositler kaynaklı anjiyotensin II, leptin ve TNF-alfa gibi faktörler, böbrek fonksiyonunu etkileyebilir. Obezite ve metabolik sendrom seyrinde renal değişiklikler ve HT, tip 2 diyabetin başlangıcından yıllar önce görülür (1).

Tip 1 diyabetiklerde genellikle HT tanısından önce orta düzeyde artmış bir albüminüri vardır (8) ve DN'nin bir belirtisi olarak hastalık başlangıcından itibaren birkaç yıl içinde HT gelişir (1,2). Tip 2 diyabetiklerde ise çoğunlukla tanı anında veya tanı konulmadan önce bile HT vardır (2). DBH tanısından önce %40'ında HT öyküsü vardır. DBH geliştiğinde mutlaka HT vardır ve

hipervolemi ve tuz alımına duyarlıdır (8). Tip 2 diyabetiklerde HT patojenezinde genetik faktörler, RAAS sistemi ve sempatik sinir aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu ve makrovasküler değişiklikler rol oynar. Tip 2 diyabette tanıda hastaların %80'inde kan basıncı profili anormalliği vardır. Tip 2 diyabetiklerde nefropati geliştiğinde kan basıncı yükselir ve HT prevalansı artar. DBH'de gece anormal sirkadiyen kan basıncı (gece kan basıncı düşüşünde azalma veya non-dipping) görülür (1).

DN'li tip 1 diyabetik hastaların hemen hemen tümünde, proteinürlü tip 2 diyabetik hastaların ise sadece %50-60'ında diyabetik retinopati görülür ve retinopati daha hızlı ilerleme eğilimindedir. Dolayısıyla tip 2 diyabetiklerde retinopatinin olmaması DBH tanısını dışlatmamalıdır. DBH'li hastaların çoğunda diyabetik ayak yönünden önemli olan duyuşal polinöropati vardır. DBH'lilerde makrovasküler komplikasyonlar (inme, koroner kalp hastalığı ve periferik damar hastalığı), DBH olmayanlara göre 5 kat kadar daha sık görülür (1).

NEFROPATİ VE SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI

Diyabetik bir hasta böbrek fonksiyon bozukluğu tablosu ile başvurduğunda; anamnez, muayene ve laboratuvar testleri ile hastada akut böbrek hasarı, KBH veya kronik böbrek yetmezliği zemininde akut bir hecme olup olmadığı ayırt edilmeli, etiyolojik değerlendirme yapılmalı, DBH ve alternatif böbrek hasarı nedenleri gözden geçirilmeli, proteinüri miktarı ve ilerleme hızı değerlendirilmeli ve diyabetin tipik ekstrarenal mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının varlığı araştırılmalıdır.

Genellikle ciddi proteinüri veya böbrek yetmezliği olan diyabetik hastaların çoğunda DBH vardır. Diyabetiklerde renal iskeminin (aterosklerotik renal arter stenozu veya kolesterol embolisi) yaygın olduğu da gözden kaçırılmamalıdır. Tip 2 diyabetiklerin önemli bir kısmında, muhtemelen makrovasküler hastalığa bağlı albüminüri olmadan böbreklerde küçülme ve GFH düşüklüğü görülebileceği unutulmamalıdır (1).

DBH'li hastaların çoğu, Evre 1 (%22.5), Evre 2 (%39.4) ve Evre 3 (%33.8) KBH aşamasındadır. Evre 4 (%2.8) ve Evre 5'teki (%1.6) KBH'li hasta oranı daha düşüktür (6). Türk Nefroloji Derneği Registry-2020 kayıtlarına göre ilk olarak hemodiyalize başlayan hastaların %36.63'ü diyabet tanılıdır. SDBH'li diyabetik hastaların çoğunluğunda tip 2 diyabet vardır (tip 1 %4.34 ve tip 2 %32.29) (4). Önceden tip 2 diyabetik hasta sayısı azdı ve DBH geliştirecek kadar uzun yaşamıyorlardı. Günümüzde DM, HT ve koroner kalp hastalığının yönetimindeki olumlu gelişmeler, tip 2 diyabetik hastaların sağkalımını ve dolayısıyla DBH ve SDBH gelişme riskini de arttırmıştır. Diyaliz tedavisi gören hastaların en az %5'inde de novo DM gelişir. Renal replasman tedavisine (RRT) başlayan diyabetik hastaların sadece %60'ında DBH'nin klasik özellikleri gözlenir. SDBH olan hastalarda böbrek boyutları normal olabilir. Birçok hasta, KBH ile ilişkili kilo kaybı, renal glukoneojenezde bozulma veya KBH'de insülinin yarılanma ömrünün artması nedeniyle hiperglisemi gibi diyabetin aşkar klinik belirtilerini kaybederler (1).

• Diyaliz

– Periton diyalizi

Diyabetik hastalarda periton diyalizi; vasküler erişime gerek olmaması, rezidüel böbrek fonksiyonunun daha iyi korunması, daha iyi kan basıncı kontrolü, yavaş ultrafiltrasyon ile daha az kardiyovasküler instabilite epizodu olması, diyetle daha az kısıtlama, biyokimyasal parametrelerin daha stabil seyretmesi ve sosyal açıdan daha bağımsız olması gibi avantajlara sahiptir. Dezavantajları ise teknik olarak daha az süre devam edilebilmesi, hastaneye yatış ve

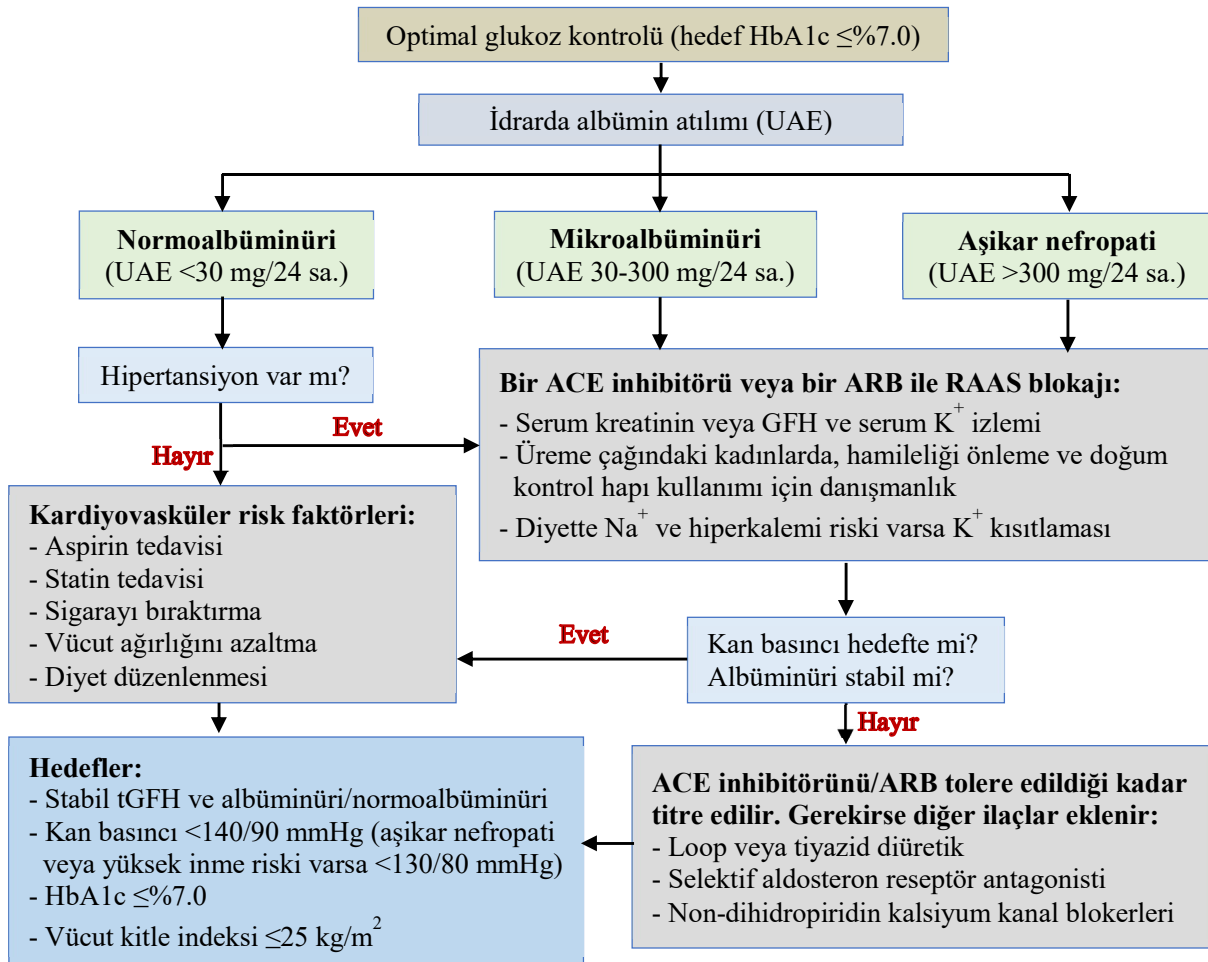
enfeksiyon (peritonit) oranlarının yüksek olması, aşırı kilo alımı, beslenme yetersizliği, kötü kan glukoz kontrolü ve hiperlipidemi ile insülin gereksiniminin artmasıdır (26).

- Hemodiyaliz

Hemodiyalizin avantajları; teknik olarak daha uzun süre devam edilebilmesi, hastaneye yatış ve enfeksiyon oranlarının düşük olması, daha verimli solüt ve su ekstraksiyonu yapılabilmesi ile merkezde daha yakın tıbbi gözetim imkanıdır. Dezavantajları ise; sıklıkla iyi bir vasküler erişim sağlanamaması, kan basıncı kontrolünde güçlük, daha sık hipotansif ataklar (özellikle otonom nöropatililerde) olması ile sıvı ve diyet kısıtlamalarına hastaların uyumunda yaşanan problemlerdir (26).

DIYABETİK BÖBREK HASTALIĞININ TEDAVİSİ

DBH gelişmesini önlemek ve ilerlemesini engellemek için glisemi ve kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır (21). DBH'li hastalarda GFH düşüşünü yavaşlatmak veya engellemek için multifaktöriyel risk faktörlerine agresif bir şekilde müdahale edilmelidir (Şekil 1) (27). Yaşam tarzı değişikliği, lipid düşürücü tedavi ve ciddi derecede artmış albüminürinin RAAS inhibisyonu ile tedavisi önerilmektedir (28).



Şekil 1. Diyabetik nefropatide tedavi yaklaşımı (27).

• Hipertansiyon

HT tedavisinde non-farmakolojik müdahale (kilo verme, sigarayı bırakırma, doymuş yağdan fakir, sodyum alımı azaltılmış ve potasyum alımı arttırılmış bir diyet, fiziksel aktivite, alkol alımını kısıtlama) mutlaka önerilmelidir (8,27,28).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalığı önlemek, böbrek hastalığı ve diyabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlatmak için HT tedavisine erken başlanmalıdır. Ofis kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya ofis dışı gündüz kan basıncı sistolik ≥ 135 mmHg ya da diyastolik ≥ 85 mmHg olan hastalara antihipertansif tedavi başlanır. Ofis kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg veya ofis dışı gündüz kan basıncı sistolik ≥ 130 mmHg ya da diyastolik ≥ 80 mmHg olan tip 2 diyabet, KBH veya kardiyovasküler hastalığı (iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, karotis hastalığı, inme veya periferik arter hastalığı) olanlarda ya da 65 yaş ve üzerindeki hastalarda da tedavi düşünülebilir (29).

Normoalbuminürik hipertansif hastalarda, başlangıç monoterapisi olarak bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya bir anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) tercih edilir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalar, bu grup ilaçların teratojenik etkileri konusunda uyarılmalıdır. RAAS inhibisyonu sonrası, serum kreatinin düzeyinde %30'a kadar artış, uzun dönemde renal koruyucu etki gösterir ve ilacın kesilmesini gerektirmez. Artış %30'dan fazlaysa renal arter stenozu dışlanmalıdır. Agresif doz arttırımından veya bu iki ilacın birlikte (proteinüriyi daha fazla azaltabilir) kullanımından kaçınılır. Çünkü akut böbrek hasarını hızlandırabilir veya hiperpotasemi riskini arttırabilir (8). İnvasküler volümde azalma durumunda ara verilmelidir. ACE inhibitörü veya ARB endike olduğu halde kullanılmıyorsa veya yan etkileri olursa, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri veya diüretikler verilebilir.

Monoterapi başlanan diyabetik hastalarda, hedef kan basıncına ulaşmak için sıklıkla ikinci bir ajan gerekebilir (29). Bu nedenle başlangıç kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg ise iki antihipertansif ilaç beraber başlanır. Genellikle bir ACE inhibitörü veya ARB, uzun etkili bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörü ile kombine edilir. RAAS inhibitörlerinin antiproteinürik etkinliği, düşük sodyum alımı (< 2 g/gün Na^+) ve diüretik kullanımı ile artar (8). Tiyazid diüretikleri glukoz metabolizmasını olumsuz etkilebileceği için verilmeyebilir ancak klortalidon ve indapamid gibi kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilen uzun etkili ajanlar tercih edilir. Ciddi düzeyde albuminüri olan hastalarda, albuminüriyi azaltabilen (yaklaşık %30) non-dihidropiridin ajanlar (diltiazem, verapamil) tercih edilebilir. Tüm bu müdahalelere rağmen hedef kan basıncına ulaşamadı veya bu ilaçların yan etkileri olduysa tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonisti eklenebilir. Son 3 yıl içinde geçirilmiş bir miyokart enfarktüsü öyküsü (bir beta bloker tercih edilir.) veya kalp yetmezliği varsa albuminürinin derecesine bakılmaksızın çeşitli antihipertansif ajanlar uygun olabilir (29). Yeni beta blokerler nebivolol ve karvedilol verilebilir (8).

Diyabetik ve KBH'li hastalarda hedef kan basıncı ofis, ambulatuvar veya ev ölçümlerinde 125-130/ < 80 mmHg'dir. Türk Hipertansiyon 2019 Uzlaşı raporu; > 65 yaş diyabetik hastalarda hedef kan basıncını 130-140/70-80 mmHg, < 65 yaş hastalarda 120-130/70-80 mmHg olarak önermiştir (30).

• Dislipidemi

Diyalize girmeyen diyabetik KBH'li hastalarda dislipidemi tedavisinde, statinler (atorvastatin veya fluvastatin) tercih edilir (29). Diyalize giren hastalarda statinler kardiyovasküler sonucu etkilememektedir (8).

• **Renal koruma**

Tip 2 diyabetiklerde ek renoprotektif tedaviler düşünölmelidir. RAAS inhibitörleri, kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak anjiyotensin II'nin intrahemodinamik ve non-hemodinamik etkileri üzerinden renal koruma sağlar ancak normotansif, normoalbuminürik ve normal tGFH'li diyabetik hastalarda primer koruma amaçlı RAAS inhibisyonu kullanılması önerilmemektedir (8).

Albuminürik hastalarda bir ACE inhibitörü (veya ARB) kullanımına ek olarak, DBH'li tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörleri, non-steroidal selektif mineralokortikoid reseptör antagonistleri (özellikle finerenon; serum potasyumu ≤ 4.8 mEq/L ise) ve glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri de düşünölmelidir (28). Tip 2 diyabette SGLT-2 inhibitörleri, kalp yetmezliğı ve böbrek hastalığının ilerlemesi ve mortalitenin önlenmesi konusunda eşsiz sonuçlar vermiştir (31). Renoprotektif yararları, diyabet varlığından veya böbrek hastalığının evresinden bağımsızdır. Ayrıca RAAS inhibitörleri ile finerenon kombinasyonu, diyabetik böbrek hastalığında renal ve kardiyovasküler koruma sağlar. tGFH kaybını fizyolojik olarak yaşlanma ile ilişkili olduğı düşünölen değerlere benzer değerlere yavaşlatabilir. Kardiyovasküler yarar, başlıca kalp yetmezliğı nedeniyle hastaneye yatışların azalmasından kaynaklanmaktadır (32).

Türk Nefroloji Derneğı Uzman Görüş Raporunda KBH evrelerine göre kullanılabilecek ilaçlar ve dozları bildirilmiştir (Tablo 4) (33).

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında kullanılabilecek ilaçlar ve dozları (33).

İlaçlar	KBH evresi			
	1/2	3	4	5/5D
SGLT-2 inhibitörleri				
Dapagliflozin	1x5/10 mg	1x5/10 mg (3A)	-	-
Empagliflozin	1x10/25 mg	1x10/25 mg (3A+3B)	-	-
Metformin	2x500/1000 mg	2x250/500 mg (3B)	-	-
GLP-1 analogları (SC)				
Dulaglutid	1.5 mg/hafta	1.5 mg/hafta	1.5 mg/hafta	-
Eksenatid	2x5/10 mcg/gün	5/10 mcg/gün	-	-
Liraglutid	1.8 mg/gün	0.6/1.8 mg/gün	-	-
DPP-4 inhibitörleri				
Linagliptin	1x5 mg	1x5 mg	1x5 mg	1x5 mg
Saksagliptin	1x2.5/5 mg	1x2.5 mg	1x2.5 mg	1x2.5 mg*
Sitagliptin	1x50/100 mg	1x50 mg	1x25 mg	1x25 mg*
Vildagliptin	1/2x50/100 mg	1x50 mg	1x50 mg	1x50 mg*
Sekretogollar				
Glibenklamid	5 mg	5 mg	-	-
Gliklazid	30/60 mg	30/60 mg	30/60 mg	30/60 mg
Glimepid	1/2/3/4 mg	1/2/3/4 mg	1 mg	1 mg
Glipizid	2.5/5/10 mg	2.5/5/10 mg	2.5/5/10 mg	2.5/5/10 mg
Repaglinid	3x0.5/1/2 mg	3x0.5/1/2 mg	3x0.5 mg	3x0.5 mg
Nateglinid	3x120 mg	3x120 mg	-	-
Alfa-glukozidaz inhibitörleri (akarboz)				
Glitazonlar				
Pioglitazon	1x15/45 mg	1x15/45 mg	1x15/45 mg	1x15/45 mg*
İnsülin	standart doz	doz %25↓	doz %25-50↓	doz %50↓

* Diyaliz hastalarında tercih edilmemelidir.

• Antihyperglisemik tedavi

– Evre 1 ve 2 KBH

Evre 1 (GFH ≥ 90 mL/dak/1.73 m²) ve Evre 2 (GFH 60-89 mL/dak/1.73 m²) KBH’de öncelikli hedef böbrek işlevindeki ilerleyici kaybı durdurmak ve kardiyovasküler hasarı azaltmaktır. Nefrolojik açıdan tedavide sırasıyla; SGLT-2 inhibitörleri, metformin, GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri, sekretogoglar, alfa-glukozidaz inhibitörleri, glitazonlar ve insülinler kullanılabilir. Diyabetik KBH’lilerde tedavi başlangıcındaki HbA1c değeri, glisemik hedefin $> \%1.5$ üzerinde ise kombinasyon tedavisi önerilir. Kan glukozu > 300 mg/dL veya HbA1c $> \%10$ ise kombinasyon tedavisinde, hipergliseminin akut etkilerini önlemek için insülin tedavisine yer verilmelidir. İnsülin kullanım endikasyonları varsa insülin tedavisi başlanabilir (tip 1 diyabet, diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar non-ketotik koma, majör cerrahi operasyon, gebelik ve laktasyon, karaciğer yetersizliği, akut miyokart enfarktüsü, oral antidiyabetiklerle ile hedef glisemik değerlere ulaşılamaması) (33).

– Evre 3 KBH

Evre 3 KBH’de (GFH: 30-59 mL/dak/1.73 m²) tedavide sırasıyla; SGLT-2 inhibitörleri, metformin, GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri ve sekretogoglar, daha sonra insülinler, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve glitazonlar tercih edilir. Ülkemizde SGLT-2 inhibitörü dapagliflozinin GFH < 45 mL/dak/1.73 m² (Evre 3B) olanlarda kullanımı kısıtlanmıştır. Empagliflozin ise GFH > 30 mL/dak/1.73 m² (Evre 3B) olan tip 2 diyabetik hastalar için de onay almıştır. Yeni çalışmalar ve güncel kılavuzlar bu ilaçların GFH > 30 mL/dak/1.73 m² olduğunda başlanabileceği yönündedir. KDIGO; kardiyovasküler ve renal koruma etkilerinin oldukça fazla olmasının kanıtlanması nedeniyle GFH 30 mL/dak/1.73 m²’nin altına düşüğünde bile devam edilmesini önermektedir. SGLT-2 inhibitörleri diyabetik böbrek hastalığında proteinüri derecesine bakılmaksızın böbrek hastalığının ilerlemesini ve SDBH riskini azaltır. Ciddi şekilde artmış albüminürisi (albümin-kreatinin oranı ≥ 300 mg/g) olan hastalar böbrek hastalığının ilerlemesi ve SDBH açısından daha yüksek risk altında oldukları için tedaviden daha büyük bir mutlak yarar sağlar. Genital enfeksiyon veya alt ekstremitte amputasyonu öyküsü veya risk faktörleri olan diyabetik hastalarda tercih edilmeyebilir.

Metformin, Evre 3A’da (GFH 45-59 mL/dak/1.73 m²) tedaviye yeni başlanacaksa tek doz 500 mg/gün verilebilir ancak yakın glisemik takiple tedaviye devam edilmelidir. Evre 3B’de (GFH 30-44 mL/dak/1.73 m²) ise dozu $\%50$ azaltılmalıdır. Sülfonilüre, hipoglisemi riski artışı nedeniyle ilk tercih olarak önerilmemektedir. Pioglitazon kullanımında Evre 3’den itibaren hipervolemi açısından yakın takip önerilir ve ilk 2 hafta içinde vücut ağırlığı $> \%20$ artarsa ilacın kesilmesi önerilir (33).

– Evre 4 ve 5 KBH

Nefrolojik açıdan tedavide insülinde sonra sırasıyla Evre 4 KBH’de (GFH: 15-29 mL/dak/1.73 m²) DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 analogları, sekretogoglar ve glitazonlar, Evre 5/5D KBH’de (GFH: < 15 mL/dak/1.73 m²) sekretogoglar, glitazonlar ve DPP-4 inhibitörleri tercih edilir (33). Evre 4 KBH’de sülfonilüre ve glinid hipoglisemi, pioglitazon hipervolemi riskleri arttığından dolayı öncelikli olarak önerilmemektedir.

Evre 5-5D KBH’de böbrekten metabolize olan ilaçların aktif metabolitlerinin plazma düzeyi yükseleceğinden hipoglisemi riski çok artar. Bu evrede, hastalara oral antihyperglisemik ilaçlardan ziyade insülin kullanımı önerilir. DPP-4 inhibitörü ilaçlardan linagliptin Evre 5’de doz kısıtlaması olmadan, vildagliptin tek doz 50 mg ve bu gruptaki diğer ilaçlar 1/4 dozunda

kullanılabilir. Sülfonilüre kullanımı zorunlu olursa yakın glukoz kontrolü ile glüklazid, glimeprid ve glipizid hipoglisemi riskine çok dikkat edilerek kullanılabilir. Glinid (repaglinid) hipoglisemi ve pioglitazon hipervolemi risklerini arttırdığından öncelikli olarak önerilmemektedir. Tüm insülin tipleri, hipoglisemi riski ve HbA1c hedefi gözönünde bulundurularak düşük dozlarda kullanılabilir (33).

– Evre 5D KBH (diyaliz)

Glipizid veya repaglinid, başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir ve hipoglisemi riski diğer oral ajanlardan daha düşüktür. Glisemik kontrol elde edilmiş periton diyalizi veya hemodiyaliz hastalarında oral ajanlar, insülin yerine kullanılmaya devam edilebilir. Hemodiyaliz hastalarında bir diğer alternatif grup, DPP-4 inhibitörleridir. Saksagliptin hemodiyaliz ile uzaklaştırıldığı için diyalizden sonra uygulanmalıdır. Periton diyalizine başladıktan sonra diyabet gelişen hastalar, genellikle önce oral bir ajan ile tedavi edilir. İcodextrin veya amino asit içeren periton diyalizi solüsyonları, bazı hastalarda glisemik kontrolü iyileştirebilir. Kronik periton diyalizi hastalarında subkutan insülin tercih edilir. İntraperitoneal insülin genellikle kan glukozunu yeterince kontrol etmemekte ve glisemik kontrol sağlansa bile hastaların sıklıkla değişim programlarını ve yemeklerinin zamanlamasını değiştirmesi veya sürekli insülini ayarlaması gerektiğinden, insülin rejimi karmaşık hale gelmektedir. İntraperitoneal insülinin diğer dezavantajları; torbalara insülin enjeksiyonu sırasında diyalizatın bakteriyel kontaminasyon riski, diyalizat ile kayıplar ve torba-tüplerdeki plastiklere bağlanma nedeniyle daha yüksek toplam insülin dozu gerekliliği, peritoneal fibroblastik proliferasyon riski ve hepatik subkapsüler steatozdur (34).

• Tedavi hedefleri

Diyabetik KBH hastalarında standart bakım ve hedef değerler belirlenmiştir (Tablo 5) (26). Sigarayı bırakırma, hipoglisemi farkındalığı, düşük doz aspirin, egzersiz (günlük/haftalık), ayak bakımı ve düşmelerin önlenmesi gibi önlemler de alınmalıdır (26).

Tablo 5. Diyabetik Evre 3-5 KBH hastalarında standart bakım önerileri ve hedef değerler (26).

Parametre	KBH Evre 3 ve 4	KBH Evre 5 ve 5D
HbA1c	%6.5-7.5	%7.0-8.0
Kan basıncı	130/80 mmHg	130/80 mmHg
LDL kolesterol	<100 mg/dL	?
Hemoglobin	11.0-12.0 g/dL	11.0-12.0 g/dL (>13 g/dL kaçınılmalı)
Vitamin D takviyesi*	Vitamin D ₃ /1,25-OH D ₃	1,25-OH D ₃ /Vitamin D ₃

* Evre 3/4'te öncelikle vitamin D, Evre 5'te vitamin D analogları tercih edilir.

DBH'li hastalarda glisemik hedefler Tablo 6'da verilmiştir (35). KBH evresine bakılmaksızın tüm yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoglisemi atağı öyküsü olanlar, yaşlılar [hipoglisemi riski yüksek ve/veya diyabet süresi >10 yıl], beklenen yaşam süresi kısa olanlar [<5 yıl ve ciddi ek hastalık varlığında], ciddi mikro- veya makrovasküler komplikasyonları olanlar, ciddi ek bir hastalığı olanlar, uzun süreli diyabeti olup [>10 yıl] hedef HbA1c'yi elde etmenin zor olduğu ve çoklu ilaç kullanmak gereken hastalar) hedef HbA1c değeri %7.5-8'dir (35).

Tablo 6. Diyabetik böbrek hastalığında glisemik hedefler (35).

KBH evresi	HbA1c
Evre 1-3A	≤% 7
Genç ve diyabetin süresi nispeten kısa (<10 yıl) olan hastalar	%6.5-7
Hipoglisemi riski düşük, ciddi ek bir hastalığı olmayan yaşlılar	%7-7.5
Evre 3B veya Evre 4	%7-7.5
Diyabet süresi >10 yıl	≤%8
Evre 5-5D (diyaliz)	%7.5-8

Klasik olarak, KBH hastalarının diyetinde potasyum, fosfor, sodyum (kan basıncını düşürmek ve volüm kontrolünü iyileştirmek için <100 mmol/gün veya <2.3 g/gün) ve protein (üremik semptomları azaltmak ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için <0.8 g/kg/gün) alımı kısıtlanır. KDOQI beslenme klinik uygulama kılavuzları, metabolik olarak stabil diyabetik KBH'li hastalarda stabil bir beslenme durumunu sürdürmek, SDBH veya ölüm riskini azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve/veya glisemik kontrolü optimize etmek için diyet ile aşağıdaki gibi bir protein kısıtlamasını önermiştir (36):

- Evre 3-5 diyabetik ve diyalize gimeyen KBH hastalarına 0.6-0.8 g/kg/gün protein alımı
- Evre 5D diyabetik diyaliz hastalarına 1.0-1.2 g/kg/gün protein alımı

Hiper- veya hipoglisemi riski olan hastalarda, glisemik kontrolü sürdürmek için daha yüksek diyet protein alımı uygun olacaktır.

BÖBREK NAKLİ

SDBH olan diyabetik hastalara RRT olarak kontrendike değilse böbrek nakli önerilir. Çünkü diyalize göre daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesi sağlar. Preemptif ve canlı vericiden böbrek nakli öncelikle tercih edilir. Diyalize giren diyabetiklerde mortalite yüksek ve standart bir vericiden nakil için bekleme süresi daha uzundur. Daha uzun yaşama olasılığı nedeniyle bekleme listesindeki tüm hastalarda marjinal bir kadaverik vericiden nakil düşünülmelidir (37). Böbrek nakli sonrası de novo diyabet (NODAT) alıcıların %4-25'inde görülür. Obezite (>30 kg/m²), >40-45 yaş, erkek alıcı veya verici, ailede diyabet öyküsü, nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransı veya metabolik sendrom varlığı, kadaverik donörden nakil, hepatit C enfeksiyonu, akut red, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve immünsüpresif tedavi (kortikosteroidler, takrolimus ve everolimus vb.) başlıca risk faktörleridir (38).

Hedef HbA1c düzeyi <%7.0'dir. Sık hipoglisemi olan alıcılarda ise hedef aralık %7.0-7.5'tir. Hipoglisemi veya tedaviyle ilişkili başka yan etki riski olmayan hastalık süresi kısa, yaşam beklentisi uzun olan ve kardiyovasküler bir hastalığı olmayan alıcılarda hedef %6.0-6.5 olabilir. NODAT gelişenlerde, periferik insülin direnci ile birlikte insülin sekresyonunda nispi veya mutlak bir bozulma olur. Bu nedenle NODAT'ta tedavi, tip 2 diyabete benzer şekilde aşamalı yapılır (38).

Önceden diyabetik olan alıcılarda, glisemik kontrol için tüm ilaç grupları verilebilir. İlk seçenek olarak metformin daha uygundur. Böbrek yetmezliği derecesine göre doz azaltımı veya kesilmesi gerekebilir. Gliklazid, glimepid ve glipizid kısa etkili ve karaciğer eliminasyonu olan ilaçlardır ve doz kısıtlaması olmadan tercih edilebilir. Repaglinid ve nateglinid de doz kısıtlaması olmadan kullanılabilir. Özellikle repaglinid metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitler aktif değildir ve sadece %10 kadarı böbrekten atıldığı için tercih edilebilir.

Siklosporin, aynı yolla metabolize edildiklerinden pioglitazon ve repaglinidin kan düzeyini arttırarak hipoglisemiye neden olabilir. Siklosporin kullanan hastalarda DPP-4 inhibitörleri ile QT uzaması görülebilir. Akarboz ve mikofenolat mofetil birlikte kullanılırsa gastrointestinal

yan etkileri artabilir. GLP-1 analogları, bağırsak motilitesini azaltarak immünsüpresiflerin emilimini etkileyebilir. SGLT-2 inhibitörleri, enfeksiyon, hipovolemi ve hipotansiyon riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

GFH düzeyine göre KBH evresi belirlenerek ilaç seçimi yapılması gerekir. Tüm insülin tipleri tedavide kullanılabilir ancak GFH'ye göre doz azaltımı gerekebilir (33).

Kanama riski yoksa iskemik vasküler olaylar için diyabetik hastalara, düşük doz aspirin verilmelidir (38).

SONUÇ

Sonuç olarak erişkin yaştaki diyabetik hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Sağlıklı bireylerin diyabet ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Diyabette erken tanı için taramalar yapılması, sonradan gelişebilecek KBH tedavi maliyetlerini de azaltacaktır. Diyabetik hastaların tedavi hedefleri ve komplikasyonlar konusunda eğitilmesi ve kan glukozu izlemi yapmaları, tedavi yönetimine hastanın uyumunu da arttıracaktır. Hem nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların hem de mikroalbuminürik ve makroalbuminürik (aşıkâr nefropatili) hastaların tedavisi yapılmalıdır. RAAS blokerleri renoprotektif etkinlikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Son bir meta-analiz, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik ve non-diyabetik DBH'li hastalarda renal sonuçlar üzerine etkinliğini doğrulamıştır (39). SGLT-2 inhibitörleri, Evre 3 veya Evre 4 KBH'li hastalarda birincil kardiyovasküler sonuç riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca tip 2 diyabet, kalp yetmezliği veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda önemli kardiyovasküler yararlar gözlenmiştir (40). SGLT-2 inhibitörlerinin Evre 3 veya Evre 4 KBH'li hastalarda, tGFH <30 mL/dak/1.73 m² olsa bile güvenle kullanılabilmesine dair kanıtlar artmaktadır. Son olarak Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association Professional Practice Committee), KBH ilerlemesini ve kardiyovasküler olayları azalttığı için SGLT-2 inhibitörlerinin, ≥ 200 mg/g kreatinin albüminürili ve ≥ 20 mL/dak/1.73 m² tGFH'li DBH'li tip 2 diyabetiklerde kullanımını tavsiye etmiştir (41).

Albüminürili ≥ 300 mg/g kreatinin ve/veya tGFH 30-60 mL/dak/1.73 m² olan hastalar yılda 2 kez görülmelidir. tGFH <30 mL/dak/1.73 m² olduğunda ise diyabetik hastalar, bir nefrolog'a sevk edilmelidir. Böbrek hastalığının etiyolojisi, zor tedavi sorunları ve hızlı ilerleyen böbrek hastalığı ile ilişkili belirsizlikler var ise hasta beklenmeden bir nefrolog'a yönlendirilmelidir (41).

İyi glisemik kontrol diyabetik hastalarda sadece mikroalbuminüri riskini yani nefropati gelişimini belirgin olarak azaltmakla kalmaz aynı zamanda tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağlar. Hedef kan basıncı değerlerine ulaşılması, kardiyovasküler riski de olumlu etkileyecektir. Komplikasyonları önlemek için yarar-zarar dengesi gözetilerek tüm tedavi seçenekleri gerekirse kombine edilerek ve hasta yakın izlemde tutularak uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wolf G, Sharmamother K. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:354-71.

2. Giriş ve epidemiyoloji. İç: Güngör Ö, Ulu MS, Arıkan H, Kutlay S, Arıcı M, Altun B, Ateş K, eds. Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi. Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu 2020. Türk Nefroloji Derneği. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2021:1-8.
3. Mottl AK, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology. Sep 14, 2021. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology>.
4. Süleymanlar G. Hemodiyaliz. İç: Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit I, eds. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2020. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Ankara: Miki Matbaacılık; 2021:10.
5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
6. Süleymanlar G, Utaş C, Arısoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
7. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease--should we biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jul 23;36(8):1384-1386. doi: 10.1093/ndt/gfz248.
8. Koç NS, Arıcı M. Diyabetik böbrek hastalığı. İç: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ayeş K, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021:495-526.
9. Olivarius Nde F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia*. 1993 Oct;36(10):1007-16. doi: 10.1007/BF02374492.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
11. van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, Soleymanlou N, Fagan NM, Koitka-Weber A, Joles JA, Cherney DZI, van Raalte DH. Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. *Kidney Int*. 2020 Apr;97(4):631-635. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.021.
12. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(10):859-63. doi: 10.1093/ndt/4.10.859.
13. KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):5-14. doi: 10.1038/kisup.2012.77.
14. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med*. 2017 Jul;34(7):887-901. doi: 10.1111/dme.13324.
15. Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, Maxwell AP, Magee GM, Young RJ, Matthews B, O'Donoghue DJ, Fogarty DG. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. *Diabet Med*. 2014 Apr;31(4):448-54. doi: 10.1111/dme.12312.

16. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1832-9. doi: 10.2337/db05-1620.
17. Mottl AK, Tuttle KR, Bakris GL. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis. Nov 13, 2020. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis>.
18. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, Smith TJ, Tsalamandris C, Hao H, Matthews PG, Thomas MC, Power DA, Jerums G. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1560-6. doi: 10.2337/dc05-1788.
19. Kahkoska AR, Isom S, Divers J, Mayer-Davis EJ, Dolan L, Shah AS, Afkarian M, Pettitt DJ, Lawrence JM, Marcovina S, Saydah SH, Dabelea D, Maahs DM, Mottl AK; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The early natural history of albuminuria in young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Dec;32(12):1160-1168. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.018.
20. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1265-71. doi: 10.2337/dc11-2312.
21. Sönmez A. Diyabetik nefropati klinik protokolü. İç: Diyabet Tedavi ve İzlem Klinik Protokolleri (Versiyon 1.0). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara; 2020:31-3.
22. Tokgöz B. Diyabetik nefropati. İç: Yeniçerioglu Y, Güngör O, Arıcı M, eds. Temel Nefroloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019:205-8.
23. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Buijn JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):556-63. doi: 10.1681/ASN.2010010010.
24. Akgur S, Oruc A, Yildiz A, Ersoy C, Vuruşkan BA, Gullulu M, Ersoy A. Analysis of kidney biopsy findings in diabetic patients [Abstract]. In: 20th European Congress of Endocrinology (Barcelona, May 19-22, 2018). *Endocrine Abstracts*. 2018;56:P434. doi: 10.1530/endoabs.56.P434.
25. Thomas MC. The clustering of cardiovascular, renal, adipo-metabolic eye and liver disease with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2022 Mar;128:154961. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154961.
26. Abou-Saleh A, Bain SC, Goldsmith DJA. Management of the diabetic patient with chronic kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:381-9.
27. Tong L-L, Adler S. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:372-80.
28. Perkovic V, Badve SV, Bakris GL. Treatment of diabetic kidney disease. Feb 09, 2022. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease>.
29. Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Oct 27, 2021. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus>.

30. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özin B, Sahin İ, Ertürk Ş, Bitigen B, Tokgözoğlu L. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47:535-46. doi: 10.5543/tkda.2019.62565.
31. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism.* 2022 Feb;127:154937. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154937.
32. Fioretto P, Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Feb;18(2):78-79. doi: 10.1038/s41581-021-00522-3.
33. Evre 1'den 5'e diyabet tedavisi. İç: Güngör Ö, Ulu MS, Arıkan H, Kutlay S, Arıcı M, Altun B, Ateş K, eds. *Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi. Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu 2020. Türk Nefroloji Derneği. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2021:27-31.*
34. Berns JS, Glickman JD, DeSantis A. Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease or end-stage kidney disease. Jun 04, 2021. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperglycemia-in-patients-with-type-2-diabetes-and-advanced-chronic-kidney-disease-or-end-stage-kidney-disease>.
35. Diyabetik böbrek hastalarında glisemik hedefler (evrelere göre). İç: Güngör Ö, Ulu MS, Arıkan H, Kutlay S, Arıcı M, Altun B, Ateş K, eds. *Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi. Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu 2020. Türk Nefroloji Derneği. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2021:14.*
36. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
37. Sharfuddin A, Galindo RJ, Miller BW. Kidney transplantation in adults: Kidney transplantation in diabetic kidney disease. Sep 25, 2020. UpToDate 2022. [erişim 15 Temmuz 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-kidney-transplantation-in-diabetic-kidney-disease>.
38. Pham P-T, Pham S, Pham P-A, Danovitch GM. Medical Management of the Kidney Transplant Recipient: Cardiovascular Disease and Other Issues. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1202-13.
39. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 1;8:728089. doi: 10.3389/fmed.2021.728089.
40. Li N, Zhou G, Zheng Y, Lv D, Zhu X, Wei P, Zheng M, Liu S, Zhou E, Sun W, Zhang L. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with stage 3/4 CKD: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Jan 12;17(1):e0261986. doi: 10.1371/journal.pone.0261986.
41. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011.

DİYABETİK RETİNOPATİ

14. BÖLÜM

Diyabetik Retinopati

Dr. Pınar Şişman

ÖZET

Diyabetik retinopati tüm dünyada görme kaybı ve körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. Bununla birlikte diyabetik retinopati sadece bir görme sorunu olmaktan öte, diğer mikrovasküler, kognitif ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Erken dönemde asemptomatik olmakla birlikte, tedavi edilmediği takdirde körlüğe kadar ilerleyebilir. Patogeneizde altta yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. En önemli risk faktörleri; diyabet süresi, kötü glisemik kontrol ve yüksek kan basıncıdır. Tanıda düzenli takip ve erken tedavi diyabetik retinopatiye bağlı potansiyel görme engellerini azaltmada en etkili yöntemdir. Bu nedenle, tüm diyabetik hastaların periyodik aralıklarla göz muayenesinin yapılması önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyon, retinopati, maküler ödem

GİRİŞ

Diyabetli hastalar; inme, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, retinopati, nöropati ve nefropati dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden birçok mikro ve makrovasküler komplikasyon riskine sahiptir. Bu komplikasyonlar arasında diyabetik retinopati (DR) diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (1).

Diabetes mellitus (DM) ekstraoküler kaslar, intraoküler lens, optik sinir ve retina dahil olmak üzere birçok oküler yapıyı etkiler. DR diyabetin görme kaybı ve körlükle sonuçlanan retinal vasküler komplikasyonudur. Erken dönemde asemptomatik olmakla birlikte, tedavi edilmediği takdirde körlüğe kadar ilerleyebilir. DR, gelişmiş ülkelerde yeni körlük vakalarının en sık nedeni olup, çalışır yaştaki diyabetli bireylerin %35'ini etkilemektedir. Görme yetisinin azalması bireylerde hareket kısıtlılığı, psikolojik sorunlar ve yaşam kalitesinde azalmayı da beraberinde getirir (2).

Diyabetik retinopati, diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının bağımsız bir öngördürücüsü olarak tanımlanabilir. Diyabetli bir bireyin kardiyovasküler riski değerlendirilirken eşlik eden DR varlığının da dikkate alınması gerektiği, ayrıca, retina nörodejenerasyonunun değerlendirilmesinin kognitif bozukluk tanısında yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

PREVALANS

Diyabetik retinopatiye bağlı retinal değişiklikler ilk kez 1856 yılında Eduard Jaeger tarafından tanımlanmışken, diyabet ile olan nedensel ilişkisini 1875 yılında Leber saptamıştır (3). 1980'li yıllardan günümüze, diyabetin glisemik kontrolünde daha iyi sonuçların elde edilmesiyle DR'nin sıklığı azalmasına rağmen, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabet

prevalansının artmasıyla birlikte diyabete bağlı görme bozuklukları ve körlük sıklığında da artış gözlemlenmektedir (4).

Retinal neovaskülarizasyonun olup olmamasına bağlı olarak, DR klinik olarak erken evrede proliferatif olmayan DR (NPDR) ve ileri evrede ise proliferatif DR (PDR) olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmaktadır. NPDR evresinde lezyonlar retinada sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlarda vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (5). DR'de önemli bir ek sınıflandırma da, hem NPDR hem de PDR'de olmak üzere tüm DR'lerin şiddetli seviyelerinde ortaya çıkan ve DR'ye bağlı görme kayıplarının en önde gelen nedeni olan diyabetik maküler ödemdir (DME) (1).

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Retinal vasküler lezyonların şiddetine göre hafif, orta ve ağır formlara ayrılır.

- Hafif NPDR: Diyabetik retinopatinin başlangıç evresi olup makülada mikroanevrizmalar ile karakterizedir.
- Orta NPDR: Mikroanevrizmaların daha geniş alanlarda izlenmesine ek olarak intraretinal hemorajiler, retinal sinir tabakasında infarktları gösteren yumuşak eksüdalar, lipidden oluşan sert eksüdalar ve pamuk yünü lekeleri dahil olmak üzere damar bütünlüğünün bozulması ve damar tıkanıklığının ek belirtileri mevcuttur.
- Ağır NPDR: Bu evrede perfüze olmayan alanlara bitişik olan venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA'lar) gibi retinal iskeminin daha belirgin özellikleri eşlik eder. IRMA'lar perfüze olmayan alanlarda perfüzyonu sağlamak amaçlı kapillerlerdeki anormal dallanma ya da genişleme sonucu oluşan şant damarlarıdır. Hassas ve çabuk kanayan ince kalibrede neovaskülarizasyon damarlarına kıyasla daha büyüktürler ve genellikle sızdırmazlar (5).

Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR'de retina iskemisini takiben gelişen anormal neovaskülarizasyon; venöz endotelin proliferasyonu ile başlayıp, vitreal yüzeye ilerleyerek görmeyi tehdit eden vitreus kanamasına ve traksiyonel retina dekolmanına neden olur (5). NPDR ile karşılaştırıldığında, PDR görme için daha zararlıdır ve ciddi görme kaybına ve hatta tam körlüğe neden olabilir.

Diyabetik Maküler Ödem

Diyabetik maküler ödem, diyabetin neden olduğu kan-retina bariyerinin bozulmasından kaynaklanır. Retinal vasküler geçirgenlik artışı sonucu dolaşımdaki proteinler nöral retinaya girer. Sıvının nöral retinaya ekstrasvazasyonu anormal retina kalınlaşmasına ve maküla ödeme yol açar (1).

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışma verilerine göre diyabetli bireylerde 10 yıllık toplam DR insidansı %74 saptanmıştır (6). Başlangıçta DR olan hastaların %64'ünde retinopati ilerlemekte ve %17 oranında PDR gelişmektedir (7). Erkeklerde ve kadınlarda DR prevalansı benzer olmakla birlikte, farklı etnik gruplar arasında prevalans da farklılık gösterir (Siyah ırk en yüksek prevalansa sahipken en düşük prevalans Asyalılarda). Ancak bu etnik farklılıkların nedeni henüz net olarak ortaya konamamıştır (8).

NPDR, PDR ve diyabetik maküler ödem prevalansı, tip 1 diyabetli hastalarda sırasıyla %77, %32 ve %14 olup tip 2 diyabetlilere göre (%32, %3 ve %6) hastalık süresinden bağımsız daha yüksektir. Bununla birlikte, hastalık süresi arttıkça DR prevalansı da artar. Diyabet süresi 10

yıldan az olanlarda sıklık %20 iken, hastalık süresi 20 yıl ve üzerine çıktığında DR sıklığı da %76'ya kadar yükselebilmektedir (8).

PATOGENEZ

DR'nin patogenezi karmaşık olup mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, temel olarak kronik inflamasyon, retinal hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres, gen polimorfizmi ve nörodejeneratif değişikliklerin patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalık sürecinin önemli bir başlatıcısı olan hiperglisemi;

- i) poliol yolunun aktivasyonu, protein kinaz C, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşumu ve heksozamin yolunun aktivasyonuna yol açarak,
- ii) reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olarak ve
- iii) oksidatif stresi artırarak DR'ye yol açabilir.

Sonuç olarak kan retina bariyerini oluşturan destek hücreleri olan perisitlerin kaybı, endotel hücre anormallikleri, bazal membran kalınlığında artış ve retina pigment epitel anormalliklerini içeren bir dizi anatomik değişiklik gerçekleşir.

Diyabetik retinopatide görme kaybı ise, retina nöronlarında ve glial hücrelerde anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açan hipergeçirgenlik, hipoperfüzyon ve neoanjiyogenez gibi retinal vasküler anormallikler sonucu oluşur (5).

RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetik retinopatinin en önemli risk faktörleri; diyabet süresi, kötü glisemik kontrol ve yüksek kan basıncıdır. Dislipidemi, yüksek vücut kitle indeksi, ergenlik, hamilelik ve katarakt cerrahisi ise diğer risk faktörleri arasındadır. Glisemik kontrol DR riski üzerinde kan basıncı kontrolünden daha güçlü etkiye sahiptir. Serum lipidleri, proliferatif DR veya diyabetik maküler ödem gelişimini daha az etkiliyor gibi görünse de, apolipoproteinlerin total kolesterol ve trigliserid düzeylerinden daha güçlü DR risk belirteçleri olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (9). Bununla birlikte, klinik çalışmalarda, bildirilen risk faktörlerinden bağımsız olarak, kötü kontrollü diyabet veya kontrolsüz kan basıncı olan tüm hastalarda DR gelişmediği, glisemik kontrolü iyi ve hipertansiyonu olmayan bazı hastalarda da DR geliştiği gözlenmiştir (4,10). DR gelişiminde öngörülemeyen bu riskler nedeniyle hangi hastalarda DR gelişeceğinin tahmini güçtür (5).

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmaları HbA1c'nin DR riskinin sadece %11'ini oluşturduğunu ve riskteki açıklanamayan %89'lük kısmın kan glukozundaki variabilite ve genetik gibi diğer faktörlerden kaynaklanabileceğini bildirmiştir (4,11). Kan glukoz variabilitesini değerlendirmede sürekli glukoz ölçüm sistemleri (CGM) ile yapılan ölçümlerde hedef glukoz aralığındaki sürenin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak DR'nin tüm aşamalarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (12). Kalıtımın da PDR gelişiminde %25 ila %50 arasında değişen oranlarda rol oynadığı tahmin edilmektedir.

1983 ve 1993 yılları arasında yürütülen DCCT çalışmasında, tip 1 diyabetli 1441 hasta normoglisemiye yakın glisemi düzeylerini hedefleyen intensif tedavi ve konvansiyonel tedavi olmak üzere randomize edilmiş, 6.5 yılı aşkın takip süresi sonrasında, intensif tedavinin (medyan HbA1c, %7.2), konvansiyonel tedaviye kıyasla (medyan HbA1c, %9.1) DR insidansı ve progresyonunu sırasıyla %76 ve %54 azalttığı saptanmıştır (13). Benzer şekilde, yeni tanı tip 2 diyabetli 3.867 kişinin dahil edildiği United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında da tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrol DR progresyon

riskinde %21 azalma sağlanmıştır (14). Uzun vadeli gözlemsel DCCT verileri, çalışma süresince intensif tedavi alan grupta DR'de progresyon oranının konvansiyonel tedavi grubundaki bireylere kıyasla, çalışmanın tamamlanmasından sonraki ileri dönemde de önemli ölçüde düşük kaldığını göstermiştir. Bu durum erken dönemde sıkı glisemik kontrolün önemini vurgulaması açısından önemlidir (15).

Diyabetli bireylerde intensif tedaviyle hızlı glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda, daha yavaş sağlanan hastalara göre DR'de erken kötüleşme sıklığı daha fazla gözlenmektedir. Bu risk özellikle başlangıçta çok yüksek HbA1c'si olan ve kısa sürede hızlı düşüş sağlanan şiddetli DR'li bireylerde daha fazladır (12). Bu hastalarda DR'daki erken kötüleşme iskemik retinopati bulgularına benzer şekilde yumuşak eksudaların varlığı ile karakterizedir. Hipogliseminin iskemik hasarı artırıcı etkisi nedeniyle şiddetli DR'li bireylerde intensif tedavinin başlangıcında hipoglisemi riski daha az olan glukagon benzeri peptid (GLP)-1 reseptör agonistleri ya da sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri fayda sağlayabilir (12). Sıkı glisemik kontrol altında DR'nin ilerlemesi diyabet süresinden bağımsız 'erken kötüleşme' olarak adlandırılır. DR'de erken kötüleşme DR'nin spesifik bulgularında (pamuk yünü lekeler/yumuşak eksüdatlar, hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA'lar) şiddetlenme ya da klinik olarak anlamlı progresyon olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan nedene dair pek çok hipotez ortaya atılmış, ancak, hiçbir hipotez kesinlik kazanmamıştır. DR tüm diyabetli hastalarda, gebelikte ve bariyatrik cerrahi sonrasında da gelişebilmektedir. İnsülin, sülfonilüreler, tiazolidinedionlar ve GLP reseptör agonistleri gibi tedavideki pek çok ajan sonrası gelişebilmesi nedeniyle spesifik bir tedaviye bağlı olmadığı düşünülmektedir. Riskli hastalarda, glisemik kontrolü sağlamak için yoğun tedavilere başlamadan önce hastalar görme açısından muayene edilmeli, oluşabilecek geçici görme keskinliği kaybı ve retinadaki olası değişikliklerin glisemik kontrolün faydaları ile karşılaştırıldığında küçük riskler olduğu konusunda tüm hastalar bilgilendirilmelidir (16).

Gebelik DR progresyonunda bağımsız risk faktörüdür. Literatürde pek çok çalışmada gebelik döneminde tip 1 diyabetli hastalarda retinopatinin ilerleyebileceği ve görmeyi tehdit edebileceği bildirilmektedir. NPDR'li bireylerin %50'sinde retinopatinin gebelik sırasında şiddetlendiği, %5 oranında proliferatif döneme geçtiği gösterilmiştir. Gebeliğin başlangıcında PDR'li hastaların ise %46'sında retina patolojileri şiddetlenmektedir. Risk, özellikle konsepsiyon esnasında kötü glisemik kontrol varlığında artar. Gebeliğin retinopati üzerindeki olumsuz etkisi, intensif tedavi alan grupla karşılaştırıldığında, konvansiyonel tedavi alan grupta daha fazla saptanmıştır. DCCT çalışması gebeliğin DR üzerindeki etkilerinin doğum sonrası ilk yıl boyunca artmaya devam edebileceğini, sonrasında ise azalacağını, gebelik sırasında gelişen DR'deki kötüleşmenin uzun vadeli olmadığını göstermiştir. Gebeliğin başlangıcında diyabet yaşı uzun, ileri DR'li, kötü glisemik ve kan basıncı kontrolü olan gebeler daha yakın takip edilmelidir (17).

TARAMA

Diyabetli bireylerde hızlı tanı, asemptomatik olan hastalarda, hastaların görme kaybını önleyebilecek zamanında müdahaleyi sağlar. Diyabetik retinopati taraması tip 1 diyabetli bireylerde diyabet tanısından 5 yıl sonra yapılmalıdır. Tip 2 diyabetli bireylerde ise periyodik taramanın tanı anında yapılması önerilir. Birden fazla yıllık göz muayenesinde DR bulguları saptanmamış ve iyi glisemik kontrole sahip hastalarda periyodik tarama 2-3 yılda bir yapılabilir. DR saptandığında ise yıllık tarama yapılmalı, bulgularda kötüleşme varlığında takip sıklığı arttırılmalıdır. Gebelik planı olan ya da gebe tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlarda retinopatinin

gelişimi ya da progresyonu açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebelik öncesi ya da 1. trimesterde ve sonrasında her trimester ve doğum sonrası 1. yılda göz muayenesi önerilmektedir. Gestasyonel diyabetli bireyler ise DR riski taşımadıkları için retinopati taramasına gereksinim yoktur (17).

Diyabetik retinopatinin varlığı diyabetik hastada mikrovasküler sirkülasyon bozukluğuna işaret etmesi ve diyabetik nefropati progresyonu tanısında bağımsız prediktif faktör olması açısından önemlidir. Bu nedenle DR'li bireylerin nefropati varlığı açısından yakından izlenmesi, daha ciddi böbrek hastalığına ilerlemeyi önlemeye yardımcı olabilir (12).

TANI

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) protokolüne dayalı 7 standart alan renkli fundus fotoğrafçılığı DR değerlendirmesi için onaylanmış standart görüntüleme olmakla birlikte, son yıllarda oküler görüntülemedeki önemli ilerlemeler sonucu ultra geniş alan renkli fundus fotoğraflama ve floresein anjiyografi artık tek bir görüntüde retinanın %80'den fazlasını kapsayarak diyabetik retinadaki periferik değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına imkan sağlamaktadır (1). Optik kohorans tomografi (OCT), retina kalınlığını ölçebilmenin yanı sıra DR ve DMÖ'deki morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesini sağlar (1).

TEDAVİ

Diyabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon, anti vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF), steroid ajanların intravitreöz enjeksiyonları ve vitreoretinal cerrahi tedavi yöntemleri bulunmaktadır (11).

1978 yılında yapılan The Diabetic Retinopathy Çalışması'nda panretinal fotokoagülasyon cerrahisi, PDR'ye bağlı ciddi görme kaybı riskini %15.9'dan %6.4'e düşürmüş olup en büyük faydayı başlangıçta ileri hastalığı (disk neovaskülarizasyonu veya vitreus kanaması gibi) olanlarda sağladığı gösterilmiştir. Panretinal lazer fotokoagülasyon, retinal neovaskülarizasyonu içeren diyabetik retinopati ve komplikasyonlarını yönetmek için hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır (18).

İZLEM VE PROGNOZ

Diyabetik retinopatinin tanısında düzenli takip ve gerektiğinde uygulanacak erken tedavinin DR'ye bağlı potansiyel görme engellerini azaltmada en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, tüm diyabetik hastaların periyodik aralıklarla göz muayenesinin yapılması önerilmelidir (1).

SONUÇLAR

Diyabetik retinopati tüm dünyada görme kaybı ve körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. Bununla birlikte DR sadece bir görme sorunu olmaktan öte, diğer mikrovasküler, kognitif ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Mevcut tedavi yöntemleri, özellikle VEGF'ü hedef alan ajanlar hem görme kaybını önlemede, hem de PDR ve DMÖ'li hastalarda görmenin geri kazanımında fayda sağlayabilmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanism, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017 Jul 20;2(14):e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751.
2. Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018 Jun;8(1): 010803 doi:10: 10.7189/jogh.08.010803.
3. Wolfensberger TJ, Hamilton AM. Diabetic retinopathy—an historical review. *Semin Ophthalmol*. 2001;17:2–7. Doi: 10.1076/soph.16.1.2.4220.
4. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernandez C, Scanlon P, Peto T, Simo R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4): 337-347. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5.
5. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: The old and the new. *Diabetes Metab J*. 2018;42(5): 364-376. doi: 10.4093/dmj.2018.0182.
6. Klein R. Epidemiology of diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy*. In: Duh E, ed. Totowa: Humana Press. 2008.
7. Varma R. From a population to patients: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2008;115:1857–8. Doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.023.
8. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, Gale R, Hamilton R, Khunti K, Posner E, Quhill F, Robinson Setty R, Dawn S, Varma D, Mehta H. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Concensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6.
9. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4): 211-217. doi: 10.1159/000499541.
10. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–64. doi: 10.2337/dc11-1909.
11. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 39(5): 686–693. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>.
12. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370–6. doi: 10.2337/dc18-1131.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995;102(4): 647-661 doi: 10.1016/s0161-6420(95)30973-6.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352: 837-53.
15. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6): 381-389. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00187-4.

16. Brain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3): 454-466. doi: 10.1111/dom.13538.
17. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standarts of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44 (supplement-1): S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: Standarts of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; Jan 1;45: S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.

DİYABETİK NÖROPATİ

15. BÖLÜM

Diyabetik Nöropati

Dr. Pınar Şişman

ÖZET

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın ve zahmetli komplikasyonudur. Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmakla birlikte diyabetik nöropati, özellikle diyabetik ayak ülserleri geliştiğinden itibaren sağlık sistemleri üzerinde de büyük bir ekonomik yüke neden olur. Diyabetik ayak ülserlerinin patofizyolojisi karmaşık olup tam olarak anlaşılabilmesi tedavide de eksikliklere neden olmaktadır. Yara iyileşmesi sağlanan hastalarda dahi tekrarlama oranı yüksektir. Standart tedavi rejimlerine uyulması ve multidisipliner tedavi yaklaşımı halen yüksek olan amputasyon oranlarını düşürmede önemlidir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyon, diyabetik nöropati

GİRİŞ

Diyabetik nöropati (DN), diyabetin en yaygın ve zahmetli komplikasyonudur ve tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm hastaların yaklaşık yarısını etkiler. Diyabetik nöropatili bireylerin yaklaşık %50'si asemptomatiktir. Sinir iletim çalışmaları, daha tanı anında subklinik nöropatinin zaten mevcut olduğunu göstermektedir. Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmakla birlikte diyabetik nöropati, sağlık sistemleri üzerinde de büyük bir ekonomik yüke neden olur (1,2).

PREVELANS

Diyabetli hastalarda nöropati prevalansı yaklaşık %30'dur ve hastaların yaklaşık %50'sinde hastalıklarının seyri sırasında semptomatik periferik nöropati gelişir. Hasta yaşı, hastalık süresi ve glisemik kontrolün düzeyi nöropati gelişiminin önemli belirleyicileridir. Hastaların %30 ila %50'sinde periferik nöropatiye otonom nöropati eşlik eder (3).

PATOGENEZ

Diyabetik nöropati, sensoriyel aksonları, otonomik aksonları ve daha az ölçüde motor aksonları hedef alan, periferik sinir sisteminin bir nörodejeneratif bozukluğudur. Diyabetik nöropati sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (4). Oksidatif stresin diyabetik nöropati patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Diyabetik nöropatide semptomlar, etkilenen duyu lif sınıfına göre değişir. Küçük lif tutulumu ağrı, yanma ve karıncalanma hissine neden olurken büyük lif tutulumunda uyuşukluk ve duyu kaybı görülebilir (5).

Distal simetrik polinöropati (DSPN), diabetes mellitusun en sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Genellikle ilerleyici duyu kaybı ile karakterize olmasına rağmen, bazı hastalarda kronik ağrıya sebep olabilir. Duyusal nöropatinin kanıtı, titreşim duyusunun, basınç ve dokunma gibi yüzeysel duyarlılığın azalması veya kaybına eşlik eden ve genellikle

geceleri ortaya çıkan parestezidir. Kronik duyuşsal nöropatinin bir sonucu olarak azalan ağrı hissi nedeniyle hem travma riski önemli ölçüde artar hem de cilt bütünlüğünde bozulmayı takiben enfeksiyon riskinde artış olabilir. Azalan ağrı hissi nedeniyle ciddi ülserasyonlar hasta ve hekimler tarafından hafife alınabilir (3,5,6).

Tablo 1. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması

Diyabetik nöropatiler
A. Diffüz nöropati
Distal simetrik polinöropati
• Primer küçük lif nöropati
• Primer büyük lif nöropati
• Miks küçük ve büyük lif nöropati (en sık)
Otonomik nöropati
• Kardiyovasküler
Azalmış kalp atım değişkenliği
İstirahat taşikardisi
Ortostatik hipotansiyon
Ani ölüm (malign aritmi)
• Gastrointestinal
Diyabetik gastroparezi (gastropati)
Diyabetik enteropati (diyare)
Kronik hipomotilite (konstipasyon)
• Ürogenital
Diyabetik sistopati (nörojenik mesane)
Eretil disfonksiyon
Kadın seksüel disfonksiyon
• Sodomotor disfonksiyon
Distal hipohidrozis/anhidrozis
Hipoglisemi farkındalığının olmaması
Anormal pupiller fonksiyon
B. Mononöropati
• İzole kraniyal ya da periferel sinir
• Mononöritis mültipleks
C. Radikülopati ya da poliradikülopati
• Radikülopleksus nöropati
• Torasik radikülopati

Distal simetrik polinöropatili hastalarda tipik olarak ayaklarda başlayan ve proksimale yayılan eldiven-çorap tarzı tutulum izlenir, uyuşma, karıncalanma, ağrı ve/veya güçsüzlük vardır. Duyusal semptomlar motor tutulumdan daha belirgindir. Birçok hasta, çoraplarının katlandığı veya ayakkabılarının doğru şekilde oturmadığı hissi yaşar. Aynı anda hem uyuşukluk hem de aşırı hassasiyet hissedebilir. Motor nöropati ise, ayağın küçük kaslarını etkileyerek atrofiye ve hareket kısıtlılığına neden olabilir. Öte yandan, otonom nöropati terlemeyi azaltır ve sıcaklığı artırır; zamanında tespit edilmeyen yaralanmalar eklem hareketinde kısıtlılık ve alt ekstremitelerin deformitesi ile birleştğinde, deride çatlamaya, enfeksiyonlara ve doku nekrozuna neden olarak diyabetik ayak ülserlerinin gelişmesine yol açabilir (7).

Distal motor aksonal kayıp, intrinsik ayak kaslarının atrofisine, ayak ekstansörleri ile fleksörleri arasında kuvvet dengesizliğine neden olarak kronik metatarsofalangeal fleksiyona (pençe-parmak deformitesi) yol açar. Bu durum ülsere olabilen nasırların oluşması, orta ayak kemerinin

çökmesi ve Charcot artropatisine yol açan kemik sklerozu, subluksasyon ve stres kırıkları gibi pekçok artropatik değişikliklere sebep olur (8).

Diyabetik otonom nöropati, diyabetin sık görülen, çoklu organ tutulumu ve sinsi başlangıç nedeniyle tanısız zorluk yaratan komplikasyonudur. Bununla birlikte, tek bir organda ciddi işlev bozukluğuna neden olabilir. Postural hipotansiyon, gastroparezi ve kabızlık veya ishal ile birlikte enteropati otonom nöropatinin semptomları arasındadır (9).

RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 1 ve tip 2 diyabette ileri yaş, hipergliseminin süresi ve şiddeti DN gelişimi için majör risk faktörleri olmakla birlikte obezite, metabolik sendrom, glisemik değişkenlik, dislipidemi ve sigara da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (10).

TANI

Diyabetik polinöropatinin erken tanısı amputasyon da dahil olmak üzere pekçok komplikasyondan korunmayı sağlaması açısından önemlidir. Hastalar semptomların tipi, başlangıç zamanı, ilerleme süresi, simetrik olup olmaması, alkol kullanımı, aile öyküsü açısından sorgulanmalıdır. Kabızlık, idrar retansiyonu, terleme düzeninde değişiklik, bulanık görme, karında şişkinlik gibi otonomik semptomların varlığı değerlendirilmelidir.

Nöropati taraması, fizik muayeneye ek olarak, yılda bir, 10 g bası yaparak küçük sinir lifi fonksiyonunu değerlendiren monofilaman testi ve vibrasyon hissi test edilerek büyük sinir lifi fonksiyonunu değerlendiren diyapazon testi gibi basit klinik testlerle yapılabilir. Atipik semptomlar veya tanının net olmadığı durumlar dışında (örn, motor nöropati daha ön planda, hızlı başlangıç ve asimetrik tutulum varlığı) elektrofizyolojik testlerin yapılması veya nöroloğa sevk nadiren gerekir.

Diyabetik nöropatili tüm hastalarda diyabet dışındaki nöropati nedenleri, [toksinler (örneğin, alkol), nörotoksik ilaçlar (örneğin, kemoterapi), vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, böbrek hastalığı, maligniteler (örneğin, multipl myelom, bronkojenik karsinom), enfeksiyonlar (örneğin, HIV), kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler, kalıtsal nöropatiler ve vaskülit] dışlanmalıdır (5).

TEDAVİ

Halen, randomize klinik çalışmalarda diyabetik nöropati üzerinde etkili olduğu kanıtlanmış tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde diyabetik polinöropati tedavi yönetiminde üç ana unsur vardır:

- i) glisemik kontrol,
- ii) ayak bakımı ve
- iii) ağırlıklı olarak ağrı tedavisi olmak üzere semptomatik tedavi.

Tip 1 diyabetli bireylerde hedefe yakın glisemik kontrolün sağlanması hem diyabetik polinöropati hem de otonom nöropatinin oluşum ve progresyonunu azaltmaktadır. Tip 2 diyabette ise kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte glisemik kontrolün nöropati progresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Nöropatik ağrı varlığında ise yaşam tarzı değişikliği ve glisemik kontrolün fayda sağladığı gösterilmemiştir (4). Uygun ayakkabı kullanılmak şartıyla periferik nöropatili kişilerde orta şiddette yürüyüş ayak ülseri oluşum ya da nöks riskinde artışa neden olmadığı gibi prediyabetik nöropatili hastalarda fayda sağladığı bildirilmiştir (11,12).

Kronik ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisi zordur. Ağrılı diyabetik nöropatide medikal tedaviler Tablo 2’de verilmiştir (13). Diyabetik nöropati tedavisinde ilaç seçimi hasta özelinde değerlendirilmeli; komorbiditeler, ilaç etkileşimleri ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik çalışmalarda antioksidan özelliklere sahip alfa-lipoik asidin de nöropati üzerine anlamlı fayda sağladığı gösterilmiştir (14).

Tablo 2. Ağrılı diyabetik nöropatide farmakoterapi: İlaç seçiminde ilgili komorbiditeler

İlaç sınıfı	Destekleyen komorbiditeler	Kaçınılan komorbiditeler
SNRI <ul style="list-style-type: none"> Duloksetin Venlafaksin 	Depresyon Anksiyete	Huzursuz bacak sendromu Seksüel disfonksiyon (venlafaksin için)
TSA <ul style="list-style-type: none"> Amitriptilin Nortriptilin Desipramin 	Depresyon Anksiyete İnsomnia	Kardiyak hastalık Uzamış QT sendromu Ortostatik hipotansiyon Seksüel disfonksiyon Üriner retansiyon
Gabapentinoid ilaç <ul style="list-style-type: none"> Pregabalin Gabapentin 	Huzursuz bacak sendromu Esansiyel tremor İnsomnia	Madde kötüye kullanımı Periferik ödem KOAHA

SNRI: serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, TSA: trisiklik antidepresanlar, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

İZLEM VE PROGNOZ

Prediabet ve diyabetli bireylerde, kilo kontrolü, haftada 150 dak olmak üzere orta-şiddetli aerobik aktivite ve 2-3 seans direnç egzersizleri, glisemi, kan basıncı ve lipid hedeflerine ulaşılması nöropatinin başlaması ve progresyonunu önlemede fayda sağlamaktadır.

Diyabetli bireyin diyabetik nöropati muayenesine tip 2 diyabetli bireylerde tanı anında, tip 1 diyabetlilerde ise tanıdan 5 yıl sonra başlanmalı, dikkatli bir öyküyü takiben ısı, iğne batma ve titreşim duyusunun değerlendirilmesini içermelidir (5). Diyabetli bireylerde periferik nöropati açısından takip sıklığı Tablo 3’de verilmiştir (15).

Tablo 3. IWGDF Risk sınıflama sistemi koruyucu tarama sıklığı

Kategori	Özellik	Sıklık
0	Periferik nöropati yok	Yılda bir
1	Periferik nöropati	6 ayda bir
2	Periferik nöropatiye eşlik eden PAH ve/veya ayak deformitesi	3-6 ayda bir
3	Periferik nöropatiye eşlik eden diyabetik ayak ülseri ya da amputasyon öyküsü	1-3 ayda bir

IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot-Uluslararası Diyabetik Ayak çalışma Grubu

DİYABETİK AYAK

Diyabetik nöropati varlığı diyabetik ayak gelişiminde çok önemli faktördür. Diyabetik ayak ilk 12 ayda %5 ve 5 yıl içinde %42 mortalite oranı ile ilişkilidir. Uzun hospitalizasyon gereksinimi ve komplike tedavi prosedürleri nedeniyle diyabetik ayak tedavisi, diyabet yönetiminin toplam maliyetinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Yara iyileşmesi sağlanan hastalarda dahi tekrarlama oranı yüksek olup 1 yıl içinde hastaların yaklaşık %40'ında nüks gözlenir. Diyabetik ayak gelişen hastaların %40'ına periferik arter hastalığı eşlik eder, bu hastalarda iyileşme daha yavaş, amputasyon oranları ve mortalite riski daha yüksektir (16).

PATOGENEZ

Diyabetik ayak, enfeksiyon, nöropatik osteoartropati ve diyabetik ayak ülserleri gibi çeşitli diyabetik ayak patolojilerini içerir. Diyabetik ülserler nöropatik (%22-47 sıklıkta), nöroiskemik (yaklaşık %59) ve yalnızca iskemik (yaklaşık %18 sıklıkta) olabilir. Yaş, diyabet süresi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), dislipidemi, hipertansiyon, nefropati, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, ayak anormallığı, anormal duyu, anormal ayak bileği brakial indeksi diyabetik ayak ülserlerinin başlıca risk faktörleridir (17).

Diyabetik ayak ülserlerinde genellikle üç ila beş farklı mikroorganizma türü bulunur; gram pozitif aeroblar (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*); gram pozitif anaeroblar (*Enterococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*); gram negatif aeroblar (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*); gram negatif anaeroblar (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*); ve mantarlar (*Candida spp.*). Diyabetik ayak ülserlerinde en önemli patojen ve aynı zamanda polimikrobiyal enfeksiyonların da bir bileşeni *Staphylococcus aureus*'tur. Gram negatif grup içinde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus türleri*, *Pseudomonas* en sık görülen patojenlerdir (7).

TANI

Diyabetik ayak muayenesinde özellikle dikkat edilmesi gereken hususlar (17):

- Hikaye ve özgeçmiş: Ülser/ampütasyon öyküsü, komorbid hastalıkları, daha önce ayak eğitimi alıp almadığı, sağlık hizmetlerine yeterli erişiminin olup olmadığı sorgulanmalıdır.
- Vasküler durum: Klodikasyo öyküsü, istirahat ağrısı sorgulanmalı ve pedal nabızlar palpe edilmelidir.
- Deri: Nasır, cilt rengi, sıcaklık ve ödem açısından cilt değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Kemik/eklem: Deformiteler (örneğin; pençe parmaklar ve çekiç parmaklar) ve eklem hareket kısıtlılıkları açısından değerlendirilmelidir.
- Ayakkabı/çorap: İçi ve dışı değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

Diyabetik ayak tedavisinin multidisipliner tedavi yaklaşımı Tablo 4'te verilmiştir (16).

Tablo 4. Diyabetik ayak tedavi yaklaşımı

Yöntem	Öneri	Öneri gücü	Kanıt düzeyi
Debridman	Tercihen keskin debridman	Güçlü	Orta Zayıf (keskin debridman)
Pansuman tercihi	Pansuman nemli ortama izin vermeli ve eksüda kontrolüne fayda sağlamalıdır	Güçlü	Düşük Güçlü (eksüda kontrolü)
Basının kaldırılması	Yara üzerindeki basınç kaldırılmalıdır	Güçlü	Yüksek
Vasküler değerlendirme	Arteriyel yetmezlik açısından değerlendirilmeli	Güçlü	Orta
Enfeksiyon kontrolü	Enfeksiyon veya pürülan akıntı tespiti	Güçlü	Düşük
	Antibiyoterapi öncesi kültür alınmalı	Güçlü	Orta
	Hafif enfeksiyonda 1-2 hafta orta-ciddi enfeksiyonda 2-3 hafta tedavi verilmeli	Zayıf	Düşük
Glisemik kontrol	Optimal kan glukoz hedefleri sağlanmalı	Güçlü	Düşük
Multidisipliner bakım	Multidisipliner yaklaşım ile tedavi süreci sürdürülmeli	Güçlü	Orta

İZLEM VE PROGNOZ

Diyabetik ayak öyküsü olan hastalarda %40'lara varan oranda nüks gözlenir. Ampütasyonlar ise yaşam kalitesi üzerinde ciddi yıkıcı etki yaratır ve aynı zamanda ampütasyon gelişen hastalarda beklenen yaşam süresini (ampütasyon sonrası ortalama 2 yıl) dramatik şekilde azaltır.

Diyabetik ayak gelişimini önlemede dikkat edilecek hususlar (17):

- Diyabetli kişinin ayak parmakları arasındaki alanlar da dahil olmak üzere günlük ayak muayenesi yapıp yapamayacağı değerlendirilmeli, aksi halde, yardım edebilecek aile bireyleriyle görüşülmelidir.
- Ayak belirgin şekilde ısı artışı, su toplaması, kesik, çizik veya ülser olduğu takdirde sağlık kuruluşuna başvurusu önerilmelidir.
- Evde dahi çıplak ayakla dolaşılması, çok sıkı ayakkabı giyilmemesi, çorapların sıkı olmayan pamuklu ve dikişsiz (ya da dikiş yerleri dışarıda olacak şekilde) olması ve her gün değiştirilmesi önerilmelidir.
- Ayakların her gün yıkanması (su sıcaklığı 37 °C'nin altında olmalı), parmak aralarının dikkatlice kurulması, nemlendirici kullanılacaksa parmak aralarına uygulanmaması önerilmelidir.
- Ayakları ısıtmak için herhangi bir ısıtıcı veya sıcak su torbası kullanılmamalıdır.
- Nasır varlığında koparılmamalı, kimyasal maddeler kullanılmamalı, bu sorunlar için uygun sağlık kuruluşuna başvurusu önerilmelidir.
- Ayak tırnakları düz bir şekilde kesilmesi önerilmelidir.

SONUÇLAR

Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi, diyabet bakımında toplam maliyetin yaklaşık üçte birini oluşturur. Hastaların izlem ve tedavisinin multidisipliner ekip tarafından yapılıyor olması maliyetleri düşürmede ve amputasyon oranlarını azaltmada fayda sağladığı bilinmektedir. Diyabetik ayak ülserlerinden korunma öncelikli hedef olup başta diyabetik nöropatili bireyler olmak üzere tüm diyabetli hastalara ayak bakımı eğitimi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care*. 2007;30: 2613-18. doi: 10.2337/dc07-0850.
2. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, Tesfaye S. Diabetic periferal neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 dec;7(12): 938-948. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6.
3. Maren Volmer-Thole and Ralf Lobman. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17: 917. doi: 10.3390/ijms17060917.
4. American Diabetes Association. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40: 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standarts of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;Jan 1;45: S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
6. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motofei I, Diaconu CC, Rizzo M, Stoian AP. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: A narrative review. *Medicina (Kaunas)*. 2020, 9;56(1): 25. doi: 10.3390/medicina56010025.
7. Perez-Favila A, Martinez-Fierro ML, Rodriguez-Lazalde JG, Cid-Baez MA, Zamudio-Osuna MA, Martinez-Blanco R, Mollinedo-Montaño FE, Rodriguez-Sanchez I, Castañeda-Miranda R, Garza-Veloz I. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11): 714. doi: 10.3390/medicina55110714.
8. Feldman EL. Screening for diabetic neuropathy. Sep 2022. UpToDate 2022. [erişim 15 Eylül 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-diabetic-polyneuropathy>.
9. Feldman EL. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. Sep 2022. UpToDate 2022. [erişim 15 Eylül 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy>.
10. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2015; 30:1193. doi: 10.1007/s11606-015-3354-y.
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352: 2477-2486. doi: 10.1056/NEJMoa042973.
12. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Marter JV. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med* 2021;384: 895–904. doi: 10.1056/NEJMoa2026028.

13. Feldman EL. Management of diabetic neuropathy. Sep 2022. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetic-neuropathy>.
14. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid: The Sydney trial. *Diabetes Care*. 2003;26: 770–776. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
15. Shaper NC, Netten JJV, Apelqvist J, Lipsky VA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32: 7-15. doi: 10.1002/dmrr.2695.
16. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1): 153-165. doi: 10.1111/nyas.13569.
17. Farooque U, LOhano AK, Rind SH, Lind SR MS, Karimi S, Jaan A, Yasmin F, Cheema O, Correlation of hemoglobin A1c with Wagner Classification in patient with diabetic foot. *Cureus*. 2020;12: e9199. doi: 10.7759/cureus.9199.

DİABETES
MELLİTUSUN KRONİK
MAKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLARI

16. BÖLÜM

Diabetes Mellitusun Kronik Makrovasküler Komplikasyonları

Dr. Murat Çalapkulu, Dr. Soner Cander

ÖZET

Diabetes mellitus dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup hem mikrovasküler hem de makrovasküler olmak üzere çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Makrovasküler komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı ve diyabetik ayak yer alır. Diyabette görülen hiperglisemi ve insülin direnci, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olur. Ortaya çıkan protrombotik durum ve inflamatuvar mediatörlerdeki artış, aterosklerotik değişikliklerin ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini hızlandırır. Diyabetik hastalarda en önemli mortalite nedeni ise kardiyovasküler hastalıklardır. Son zamanlarda bazı GLP-1 reseptör agonistlerinin ve SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu bölümde diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlar ve bunların yönetimi güncel bilgiler ışığında değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, makrovasküler komplikasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar, diyabetik ayak

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) diyabet hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (1). Stabil veya unstabil angina, miyokart infarktüsü (Mİ), akut koroner sendrom, geçici iskemik atak, inme veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. Diyabetli kişilerde MI veya inme nedeniyle ölümlerin diyabeti olmayan kişilere göre 2-4 kat arttığı çalışmalarda gösterilmiştir ve günümüzde diyabet KVH eş değeri olarak kabul edilmektedir (1,2). Çok sayıda çalışma, diyabetli kişilerde KVH'ı önlemede veya yavaşlatmada bireysel kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmenin etkinliğini göstermiştir (1,3,4).

Kalp yetmezliği, KVH'dan kaynaklanan bir diğer önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yakın zamanda yayınlanan araştırmalar, diyabetli hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarının olmayanlara göre iki kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (5,6). Diyabetli kişilerde, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu veya düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olabilir. Hipertansiyon sıklıkla her iki tip kalp yetmezliğinin habercisidir ve ASKVH her iki tiple de birlikte bulunabilir (7).

Hem ASKVH hem de kalp yetmezliğinin önlenmesi ve yönetimi için, diyabetli tüm hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri en az yılda bir kez sistematik olarak değerlendirilmelidir (1). Bu risk faktörleri diyabet süresi, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken koroner hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve albüminüri varlığını içermektedir. Şekil 1'de diyabet hastalarında komplikasyon riskini azaltmak için öneriler yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından diyabet hastalarının risk durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) asemptomatik diyabetli bireylerde ASKVH risk faktörleri tedavi edildiği sürece koroner arter hastalığı (KAH) için tarama yapılmasını önermemektedir (1). Buna karşılık Avrupa ekolü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir (8). Hastanın açıklanamayan dispne gibi atipik kardiyak şikayetlerinin olması, karotis arter trasesi üzerinde üfürüm duyulması, intermittan kladikasyon tariflemesi veya geçirilmiş geçici iskemik atak öyküsü olması KAH açısından araştırılmasını gerektirir. Diyabetli bireylerde KAH taraması için ilk seçilecek tetkik istirahat elektrokardiyografisidir (EKG). Semptomları veya diğer eşlik eden komorbid hastalıkları olanlarda stres testi planlanmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan hastalar kardiyoloji hekimine yönlendirilmelidir (8). Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği 40 yaşından büyük hastalarda, 30 yaşından büyük ve diyabet süresi 15 yıldan fazla olan hastalarda, uç organ hasarı olan hastalarda ve KVH risk faktörü olan hastalarda 3 yılda bir EKG çekilmesini önermektedir (8).

Yaşam tarzı değişikliği ve diyabet eğitimi			
Kan basıncı kontrolü	Dislipidemi yönetimi	Glisemik kontrol	Kardiyovasküler ve renal açıdan etkinliği kanıtlanmış tedaviler*

* Kişiselleştirilmiş risk azaltma müdahaleleri

Şekil 1. Diyabetik komplikasyon riskini azaltmak için çok faktörlü yaklaşım

Tablo 1. Diyabet hastalarının kardiyovasküler hastalıklar açısından risk durumları (8)

Risk durumu	
<ul style="list-style-type: none"> • Çok yüksek riskli 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski > %10	<ul style="list-style-type: none"> - Makrovasküler hastalık <ul style="list-style-type: none"> • Sessiz Mİ • Sessiz iskemi • Periferik arter hastalığı • Karotis arter hastalığı • Serebrovasküler olay - Diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati) - KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması - >20 yıl tip 1 diyabet
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek riskli 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %5-10	<ul style="list-style-type: none"> - ASKVH için risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik (TG >310 mg/dL, LDL-c >190 mg/dL veya KB >180/110 mmHg) - Evre 3 böbrek hasarı (eGFR 30-60 mL/dak/1.73 m²) - Hedef organ hasarı gelişmemiş, diyabet süresi ≥10 yıl, ya da ilave bir risk faktörü olan diyabetli olgular
<ul style="list-style-type: none"> • Orta riskli 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %1-5	<ul style="list-style-type: none"> - Diyabet süresi <10 yıl ve başka risk faktörü olmayan genç hastalar (Tip 1 DM <35 yaş, Tip 2 DM <50 yaş)

MI: miyokart infarktüsü, DM: diabetes Mellitus, ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KB: kan basıncı

Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansiyon hem ASKVH hem de mikrovasküler komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, çok sayıda çalışma, antihipertansif tedavinin ASKVH olaylarını, kalp

yetmezliğini ve mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir (1,9). Her doktor muayenesinde kan basıncı ölçülmelidir. Yüksek kan basıncına ($\geq 140/90$ mmHg) sahip olan hastalarda hipertansiyon teşhisi için ayrı bir günde yapılan ölçümler de dahil olmak üzere çoklu ölçümler ile kan basıncı yüksekliği doğrulanmalıdır. Kan basıncı $\geq 180/110$ mmHg olan ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalara tek bir vizitte hipertansiyon teşhisi konulabilir (1). UKPDS çalışması, tip 2 diyabetli bireylerde kan basıncı kontrolünün diyabetik komplikasyonlarının önlenmesinde glisemik kontrole kıyasla daha etkili olduğunu raporlamıştır (10). Diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolünün ne kadar sıkı olması gerektiği tartışılan bir konudur. ACCORD-BP çalışmasında yüksek kardiyovasküler riskli bireylerde sistolik kan basıncı (SKB) hedefi (≤ 120 mmHg) sağlanmış olsa da kardiyovasküler olaylarda ve inme riskinde hafif azalma dışında anlamlı bir farklılık gözlenmemesine rağmen senkop ve hiperpotasemi gibi istenmeyen olaylarda artış dikkati çekmiştir (11). ADA 2022 kılavuzunda $140/80$ mmHg eşliğini diyabetik bireyler için hipertansiyon hedefi kabul etmiştir (1). Kardiyovasküler hastalık risk yüksek, (ASKVH hastalık mevcudiyeti veya 10 yıllık ASKVH riski %15) diyabet ve hipertansiyonu olan bireyler için güvenli bir şekilde ulaşılabilirse $<130/80$ mmHg kan basıncı hedefi uygun olabilir. Diyabetli ve önceden hipertansiyonu olan gebelerde hızlanmış maternal hipertansiyon riskini azaltmak ve bozulmuş fetal büyümeyi en aza indirmek için $110-135/85$ mmHg'lik bir kan basıncı hedefi önerilmektedir. Hedef değerler belirlenirken proteinüri varlığı, sosyal faktörler, potansiyel ilaç yan etkileri gibi bireysel faktörler göz önüne alınmalı ve kan basıncı hedef değerleri bireyselleştirilmelidir. Bu hastalarda öncelikle vücut ağırlığı için hedef belirlenmeli; sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. Klinik makrovasküler hastalığı olan, KVH risk faktörü veya hedef organ hasarı olan diyabetli hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ)/anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) tedavisi başlanmalıdır (8). Doğurganlık çağındaki ve etkin kontrasepsiyon yöntemlerinden birini kullanmayan kadınlarda ACE-İ/ARB kullanımından kaçınılmalı alternatif antihipertansif tedaviler tercih edilmelidir. Diyabetik hastalarda kullanılacak antihipertansif ilaçların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. ACE-İ, ARB veya diüretik ile tedavi edilen hastalarda serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı ve serum potasyum seviyeleri en az yılda bir kez izlenmelidir (1).

Tablo 2. Diyabetik hipertansiyonda ilaç tedavisi (8)

İlaç sınıfı	Avantaj	Dezavantaj
ACE-İ	Nefropatide etkili	Öksürük, hiperkalemi
ARB	Nefropatide etkili	Hiperkalemi
Diüretik	Ucuz	Hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon, elektrolit imbalansı
KKB	Etkili	Ödem
β -bloker	Ucuz, Mİ sonrası yararı kanıtlanmış	Hipoglisemiyi maskeleyebilir, seksüel disfonksiyon

ACE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, KKB: kalsiyum kanal blokörleri, Mİ: miyokart infarktüsü

Lipid Yönetimi

Diyabetik dislipidemi esasen tip 2 diyabet ve metabolik sendrom olgularının karakteristik lipid bozukluğudur. Glisemik kontrolü iyi tip 1 diyabet hastalarının lipid profili sağlıklı bireylere benzerdir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi

diyabetli olmayan bireylere benzer olmasına rağmen trigliserid düzeyi daha yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi daha düşüktür (8). Diyabet hastalarında dislipidemiye neden olan temel sorun, insülin direnci nedeniyle karaciğerin fazla miktarda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol üretmesidir. Diyabetik hastalarda LDL-kolesterol düzeyi normal olsa bile, aterojenik özellikteki küçük-yoğun LDL partikülleri artmıştır. Aterojenik lipid profilini konvansiyonel serum lipid ölçümleri ile göstermek zordur. Bu hastalarda aterojenik lipid profilini gösteren en ideal ölçümler non-HDL-kolesterol ve Apo-B düzeylerindeki artıştır (8).

Diyabet hastalarında dislipidemi diyabet tanısından yıllar önce ortaya çıkmaya başlar. Glisemik kontrolün kötü olması lipid profilinin daha da bozulmasına sebep olur. Glisemik kontrol iyi olsa bile pek çok olguda dislipidemi devam eder. Diyabetik hastalarda artmış trigliserid ve düşük HDL-kolesterol kardiyovasküler risk faktörlerindedir. Diyabetik hastalarda hedeflenen optimal lipid düzeyleri Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Diyabetik bireylerde optimal lipid profili hedefleri

LDL-kolesterol	Çok yüksek riskli olgular <55 mg/dL Yüksek riskli olgular <70 mg/dL Orta riskli olgular <100 mg/dL
Trigliserid	<150 mg/dL
HDL-kolesterol	≥40 mg/dL (kadında ≥50 mg/dL)
Non-HDL-kolesterol	Çok yüksek riskli olgular <100 mg/dL Diğer olgular <130 mg/dL

Dislipidemiyenin KVH ile ilişkisi ve bilinen KAH olan bireylerde dislipidemiyenin tedavisi ile sağlanan sekonder korumanın etkinliği iyi bilinmektedir (12). ADA lipid düşürücü tedavi almayan yetişkinlerde, diyabet teşhisi sırasında ve daha sonra 40 yaşın altındaysa her 5 yılda bir lipid profilinin (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri) değerlendirilmesini önermektedir (1). Risk durumuna göre yılda bir kez lipid profili istenmeli, ayrıca non-HDL ve LDL-kolesterol değerleri hesaplanmalıdır. Statinlerin veya diğer lipid düşürücü tedavilerin başlangıcında, başladıktan veya doz değişikliğinden 4-12 hafta sonra ve daha sonra yılda bir kez olmak üzere lipid profili değerlendirilmelidir (1). Özellikle LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan diyabetik olgularda hipotiroidi gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri değerlendirilmelidir (8).

Diyabetik dislipidemi tedavisinde öncelikle kilo kaybına odaklanan yaşam tarzı değişikliği, fiziksel aktivitenin artırılması ve sigaranın bırakılması önerilmektedir. Diyabetik dislipidemiyenin birçok farklı ögesi bulunmasına rağmen, güncel kılavuzlarda asıl hedef LDL-kolesterolün düşürülmesidir (1,8). Bilinen KVH’ı olan hastalarda, LDL-kolesterol düzeyinden bağımsız olarak statinlerin, medikal beslenme tedavisine eklenmesi önerilmektedir (1,8). Diyabet süresi <10 yıl olan, diğer KVH risk faktörleri bulunmayan, herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, LDL-kolesterol <100 mg/dL olan 35 yaş altındaki tip 1 diyabetli ve 50 yaş altındaki tip 2 diyabetli olgularda statin tedavisi gerekmebilir. Bu grubun dışında kalan tüm diyabetli olgularda hedeflenen LDL-kolesterol düzeylerine ulaşılmaya çalışılmalıdır (8). Primer ve sekonder korumada statin tedavisi ilkeleri tablo 4’de gösterilmiştir. Diyabetik dislipidemi tedavisinde kullanılan statinler ve günlük dozları Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Statin tedavisi ilkeleri

Primer koruma	Sekonder koruma
ASKVH hastalığı olmayan 40-75 yaş arası diyabetli hastalar için yaşam tarzı tedavisine ek olarak orta yoğunlukta statin tedavisi kullanılabilir	Diyabet ve ASKVH hastalığı olan her yaşta hasta için, yaşam tarzı tedavisine yüksek yoğunluklu statin tedavisi eklenmelidir.
Ek ASKVH hastalık risk faktörleri olan 20-39 yaş arası diyabetli hastalar için yaşam tarzı tedavisine ek olarak statin tedavisine başlanabilir	Spesifik kriterler kullanılarak diyabet ve ASKVH olan hastalar için, maksimum tolere edilen statin dozunda LDL kolesterol ≥ 70 mg/dL ise, ilave LDL düşürücü tedavi (ezetimib veya PCSK9 inhibitörü gibi) eklemeyi düşünün.
Daha yüksek risk altındaki diyabetli hastalarda, özellikle birden fazla ASKVH risk faktörü olan veya 50-70 yaş arası hastalarda, yüksek yoğunluklu statin tedavisinin kullanılabilir	≥ 75 yaş diyabetli erişkinlerde, potansiyel yararlar ve riskler tartışıldıktan sonra statin tedavisine başlamak mantıklı olabilir. Statin kullanan >75 yaş diyabetli yetişkinlerde statin tedavisine devam etmek mantıklıdır.
Diyabetli ve 10 yıllık ASKVH riski %20 veya daha yüksek olan erişkinlerde, LDL kolesterol düzeylerini %50 veya daha fazla azaltmak için maksimum tolere edilen statin tedavisine ezetimibin eklenmesi makul olabilir.	Statin tedavisi gebelikte kontrendikedir.

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

Tablo 5. Diyabetik dislipidemi tedavisinde kullanılan statinler (8)

Yüksek derecede etkili statinler (LDL-kolesterol düşüşü $> \%50$)	Orta derecede etkili statinler (LDL-kolesterol düşüşü $\%30-50$)	Düşük derecede etkili statinler (LDL-kolesterol $< \%30$ düşürür)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Pitavastatin 2-4 mg	

LDL-kolesterol: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LDL-kolesterol için hedeflenen değerlere ulaşılmasına rağmen non-HDL kolesterol seviyeleri hedefte değilse non-HDL-kolesterolü düşürmek için fibrat tedavisi düşünülebilir. Statin tedavisine fibrat eklenmesi düşünülüyorsa kombinasyon için gemfibrozil yerine fenofibrat tercih etmek daha güvenlidir ve daha iyi tolere edilir. Trigliserid düzeyi >500 mg/dL olan diyabetli olgularda trigliserid düzeyini düşürmek için öncelikle fibratlar tercih edilmelidir (1,8).

Glisemik Kontrol

Diyabetli hastalarda yapılmış çalışmalarda metabolik komplikasyonların kötü glisemik kontrollü hastalarda daha sık gözlendiğini ortaya koymuştur. UKPDS çalışması glisemik kontrolün diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisini inceleyen en önemli çalışmalardan biridir. Bu çalışmada sıkı glisemik kontrol sağlanan vakalarda mikrovasküler komplikasyonların belirgin olarak azaldığı ve uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlarda da konvansiyonel tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendiği bildirilmiştir (13). Tip 1 diyabetik hastaları içeren DCCT/EDIC çalışmasında sıkı glisemik kontrol ile vasküler komplikasyonların azaldığı ve iyi glisemik kontrolün bozulmasını takip eden dönemde bile kardiyovasküler olayların %42 oranında azaldığı saptanmıştır (14). Ortalama 10 yıllık diyabeti olan bireyleri içeren VADT çalışmasında iyi glisemik kontrol sağlanmasının kardiyovasküler

risk açısından belirgin bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (15). ADVANCE çalışmasında ise intensif tedavi kolunda diyabetik nefropati gelişimi daha az gözlenirken majör kardiyovasküler olaylar ve ölüm oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir (16). Kardiyovasküler riski yüksek olan olguların incelendiği ACCORD çalışmasında ise intensif glisemik kontrol ile kardiyovasküler olaylarda bir azalma gözlenmediği gibi kardiyovasküler olaylara bağlı ölümlerde, kilo alımında ve hipoglisemi sıklığında artış bildirilmiştir (17). Bu çalışmalar sonucunda yeni tanı alan, genç ve henüz komplikasyon gelişmemiş hasta grubunda iyi glisemik kontrolün kardiyovasküler açıdan fayda sağladığı; diyabet süresi uzun, komorbid hastalıkların eşlik ettiği, daha yaşlı ve yüksek kardiyovasküler olay riski bulunan diyabet hastalarında ise intensif glisemik kontrolün kardiyovasküler olayları azaltmadığı, aksine hipoglisemi sıklığını artırarak kardiyovasküler olaylara bağlı ölümleri artırabileceği düşünülebilir. Asemptomatik hasta grubunda 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılması planlanmalıdır. KAH riski olan diyabetik hastalarda, optimal glisemik kontrol (HbA1c <7%) hedeflerine ulaşılmaya çalışılmalıdır. Diyabet süresi uzun olan, ileri yaşlı, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetli bireylerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir (8).

Tip 2 diyabetli olguların %50'sinde kalp yetersizliği gelişebilir. Bu hastalarda metformin tedavisi stabil kalp yetersizliği bulunan eGFR >30 mL/dak/1.73 m² olan hastalarda kullanılabilir. Buna karşılık tiazolidindion grubu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Tedaviye dirençli ciddi konjestif kalp yetersizliğinde, metformin kontrendikedir (8). ASKVH veya böbrek hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski azaltmanın bir parçası olarak diyabet tedavisinde etkinliği kanıtlanmış sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü veya glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti başlanması önerilmektedir (1). Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri tablo 6'da gösterilmiştir. MI geçirmiş hastalarda olaydan sonra 3 yıl boyunca β bloker tedaviye devam edilmelidir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastaların tedavisi herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça kardiyovasküler sonuçlara faydası kanıtlanmış bir β bloker içermelidir.

Tablo 6. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri (1)

İlaçlar	ASKVH	Kalp yetmezliği
Metformin	Potansiyel yararlı	Nötral
SGLT-2 inhibitörleri	Yararı kanıtlananlar <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin Canagliflozin 	Yararı kanıtlananlar <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozin Dapagliflozin Canagliflozin Ertugliflozin
GLP-1R agonistleri	Yararı kanıtlananlar <ul style="list-style-type: none"> Dulaglutid Liraglutid Semaglutid (s.c) 	Nötral
DPP-4 inhibitörleri	Nötral	Potansiyel risk <ul style="list-style-type: none"> Saksagliptin
Tiazolidindionlar	Potansiyel yarar <ul style="list-style-type: none"> Pioglitazon 	Artmış risk
Sülfonilüreler (2. jenerasyon)	Nötral	Nötral
İnsülin	Nötral	Nötral

ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, SGLT-2: sodyum-glukoz kotransporter 2, GLP-1R: glukagon benzeri peptid 1 reseptör, DPP-4: dipeptidil peptidaz 4

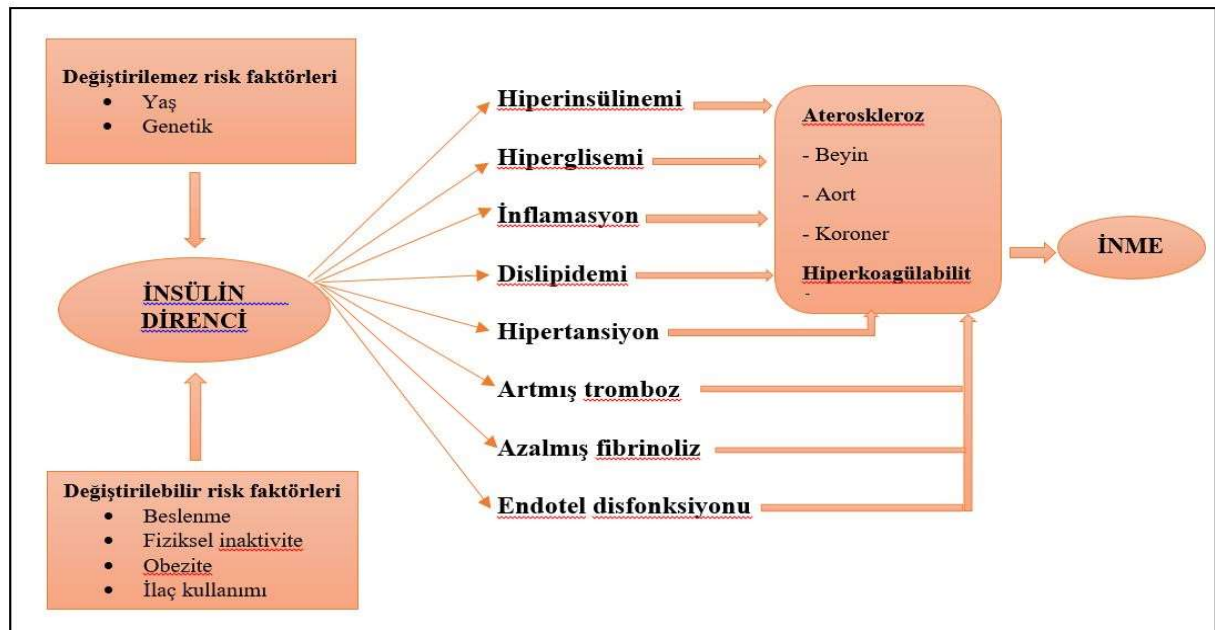
Anti-trombosit Tedavi

Diyabetli olgularında disfonksiyonel olduğu bilinen ve ateroskleroz patogenezi içinde yer alan bir başka yolak ise trombotik süreçtir. Trombotik süreç daralmış olan vasküler yapının tamamen tıkanmasına ve kardiyovasküler olaylara neden olabilir. Kardiyovasküler olay riski $> \%10$ olan diyabetik olgularda yararı ve artmış kanama riski konuşularak primer koruma amacı ile aspirin (80- 150 mg) verilebilir. Diyabet dışında en az bir kardiyovasküler risk faktörü (ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve albuminüri) bulunan 50 yaşından büyük olan hastalar bu gruba girer. Orta derecede riskli (risk $\%5-10$) kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir. Kardiyovasküler olay riski düşük ($< \%5$) olan olgularda aspirin önerilmez (1,8).

Diyabeti ve ASKVH öyküsü olan hastalarda sekonder koruma amacı ile aspirin (75-162 mg) verilmelidir. Aspirin alerjisi olan olgularda klopidogrel (75 mg) kullanılabilir. Akut koroner sendrom öyküsü olan hastalarda aspirin ve klopidogrel 1-2 yıl kadar birlikte kullanılabilir. Düşük doz aspirin tedavisi alan hastalarda gastrointestinal kanamadan korumak için proton pompa inhibitörü verilmesi düşünülmelidir (1,8).

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar (SVH); geçici iskemik atağa bağlı nörolojik bulgulardan, serebral infarktüs veya serebral hemorajinin yol açtığı inme olarak adlandırılan kalıcı nörolojik defisitlere kadar değişen geniş bir spektrumu içerir. Ayrıca diyabet hastalarında vasküler demansa bağlı bilişsel bozukluklar nedeniyle oluşan 'Alzheimer demansı' da sık görülür. Yaşlı hastalarda diyabet prevalansının daha yüksek olduğu düşünüldüğünde diyabete bağlı inme riski daha da artmaktadır. Diyabet inme için majör risk faktörlerinden biridir ve diyabet hastalarında inme sıklığı 2-3 kat artmıştır. Ayrıca diyabetli olgularda inmenin şiddeti, iyileşme süreci ve uzun dönem prognozu daha kötüdür (18). Diyabete ek olarak bozulmuş glukoz toleransı, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile de inme riskinin arttığı bilinmektedir (19,20). Diyabet hastalarında hipertansiyon ve KAH'da inme için ciddi bir risk oluşturur (18). İnsülin direnci ve inme gelişimi arasındaki patofizyolojik süreç Şekil 2'de gösterilmiştir (21).



Şekil 2. İnsülin direnci ve inme gelişimi (21)

Yüksek glukoz düzeyi oksidatif stres artışı, lipoprotein birikimi ve pıhtılaşma faktörlerini aktive ederek ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır. Oksidatif stresler sonucunda ileri glukozillenmenin son ürünleri oluşur ve damar duvarında kollajen/ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimine neden olur. Bu duruma ek olarak LDL-kolesterol partiküllerinin damar duvarında birikimi ile ateroskleroz artar (21).

UKPDS çalışmasında intensif tedavi kolunda insülin ve sülfonilüre inme riskini azaltmamıştır. Diyet grubu ile metformin grubu karşılaştırıldığında metforminin tüm mortalitede azalmanın yanında, angina pectoris, miyokard infarktüsü, ani ölüm, periferik vasküler hastalıklar ve inmede %30 azalma sağladığı raporlanmıştır (13). Buna karşın VADT, ACCORD ve ADVANCE çalışmalarında sıkı glisemik kontrolün faydaları gösterilememiştir (15-17). Bu çalışmaların UKPDS çalışmasından farkı grupların daha yaşlı ve diyabet sürelerinin daha uzun olmasıdır.

Hipertansiyon yaygın bir hastalık olup diyabetli bireylerde daha sık görülür. Diyabet ve hipertansiyonun birlikteliği aterosklerozda hızlanma ile vasküler komplikasyonların görülme riskini artırır. UKPDS çalışmasında ortalama sistolik basıncın 10 mmHg düşürülmesinin inme riskini %44 azalttığı raporlanmıştır. UKPDS’de kan basıncını düşürmek diyabetin komplikasyonlarını önlemek açısından sıkı glisemik kontrolden daha yararlı bulunmuştur (13). Diyabetli hastalarda hedef kan basıncı <140/80 mmHg olmalıdır. Tedaviye yaşam tarzı değişiklikleri ile başlanmalıdır. Bunlar kilo kaybı, sağlıklı beslenme, tuz alımını kısıtlamak (<1.500 mg/gün), düzenli egzersiz ve sigarayı bırakmaktır. Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen kan basıncı >130/80 mmHg üzerinde seyrediyorsa ve maksimum kan basıncı 140/90 mmHg’den yüksekse ilaç tedavisine başlanmalıdır. İlaç tedavisi ACE inhibitörleri/ARB, diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler ve bunların kombinasyonlarından seçilebilir (1,8). Akut inme sonrası sistemik strese bağlı olarak kan basıncı değişken düzeylerde artabilir. İnme sonrası antihipertansif başlanma zamanı hâlâ tartışmalıdır. Progresif nörolojik bulgular veya akselere hipertansiyon yoksa antihipertansif tedavi için hastanın nörolojik ve klinik bulguları stabilleşinceye kadar beklenebilir (18).

Diyabet hastalarında lipid anormallikleri trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile karakterizedir. Düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri, inmede morbidite ve mortalite riskini ikiye katlamaktadır (22). LDL düzeylerindeki yükseklikte inme riskinde artışla beraberdir. Statin tedavisi ile diyabet hastalarında inme insidansı azalmıştır fakat bu etki fibratlarla belirgin değildir. Statin tedavisinin bazal lipid seviyelerinden bağımsız olarak inme riskini azalttığı raporlanmıştır (23). KAH'dan farklı olarak primer koruma amacıyla statin tedavisi verilen hastalarda inme insidansında azalma görülmemektedir. Bu sonuç primer koruma verilen popülasyonda inme riskinin düşük olması ile açıklanabilir (18).

Vasküler demans serebrovasküler bozukluğun neden olduğu entellektüel bozulma ile seyreden organik bir beyin bozukluğudur. Diyabet inme sonrası vasküler demans gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabet olgularında vasküler demans sıklığı arttığı gibi, Alzheimer’a bağlı demans sıklığı da artmıştır (18).

Akut inme durumunda akut metabolik stresin bir sonucu olarak prediyabetik oldukları bilinen olgularda hiperglisemik ataklar görülebilir. İnme sonrasında görülen hiperglisemik ataklar kötü prognoz ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Akut inme sonrası hiperglisemi için ispatlanmış bir tedavi modelitesi yoktur. Hastalar ve bakım ortamları arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, hiperglisemi tedavi protokolleri oluşturmak zordur. Tedavi gerektiren hipergliseminin eşik değeri tartışmalıdır. Genel olarak insülin tedavisine başlamak için kan glukoz seviyesinin 140-180 mg/dL’nin üzerinde olması ve kan glukoz düzeyinin 80-140 mg/dL

arasında tutulması önerilmektedir. Hiperglisemi tedavisinin insülin tedavi rejimleri ile yapılması daha fizyolojik glisemik kontrol sağlamaktadır. Özellikle tip 1 diabetes mellitus hastalarında, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar gibi hipoglisemiye yatkın hastalarda dikkatli olunmalı ve yakın glukoz takibi yapılmalıdır (24).

PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKLAR

Periferik arter hastalığı (PAH), aort, intrakranial arterler ve koroner arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen hastalıklar olarak tanımlanır (8). Diyabetik bireylerde PAH riski 2 kat artmıştır (8). PAH olan diyabetlilerde beş yıllık takip sonucunda %4 ampütasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ve %30 ölüm raporlanmıştır (25). Diyabetik bireylerde PAH'ın gerçek prevalansını saptamak zordur. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Ayrıca hastaların bir kısmında periferik nöropati nedeniyle ağrı duyularında körelme mevcuttur (26). PAH olan hastalarda en sık görülen bulgular intermittant kladikasyon ve periferik nabızların zayıflığı veya yokluğudur. Ağrı genelde egzersiz yaparken ortaya çıkar, kalça, uyluk ve baldırda hissedilir. Yürürken hastayı durduracak kadar şiddetli olabilir ve istirahat edince dakikalar içinde düzelir. PAH'nın daha ciddi formlarında istirahat sırasında da ağrı, doku kaybı, iskemik ülser veya gangren görülebilir. PAH ve periferik nöropati ayak ülseri gelişiminde en önemli risk faktörleridir. Ayak ülseri olan diyabetik hastaların %40-60 kadarında PAH mevcuttur ve bu durum ampütasyon oranı ve mortalitede artış ile ilişkilidir (27). UKPDS çalışmasında diyabetli hastalarda tanı sırasında %1.2 oranında PAH görüldüğü saptanmış, 6 yıllık takip sonunda %11 hastada en az bir PAH bulgusuna rastlanmıştır (28). Framingham Kalp Çalışması'nda periferik vasküler hastalık gelişme riskinin kadınlarda 8.6 kat, erkeklerde 3.5 kat arttığı gösterilmiştir (29).

Diyabetlilerde PAH genellikle orta büyüklükteki arterleri etkiler ve sıklıkla anormal metabolik duruma bağlı gelişir. Bozulmuş metabolik durum damarların hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkileyerek pro-aterojenik değişikliklerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu değişiklikler damarların hücresel bileşenlerinde bozulma, hemostatik faktörlerde değişiklik ve vasküler inflamasyonu içerir. Diyabetik PAH metabolik, humoral ve hemodinamik faktörlerin sorumlu olduğu multifaktöryel bir süreç sonucunda gelişir (30). PAH'da histolojik olarak diyabeti olan ve olmayan hastaların damar duvarlarındaki aterosklerotik lezyonlarda fark olmamasına rağmen tutulum paterni açısından farklılıklar mevcuttur. Diyabetik bireylerde PAH daha sık görülürken, daha erken yaşta ortaya çıkar, daha hızlı ilerler ve sıklıkla diz altındaki arterler tutulur. Arter tutulumu simetrik ve multisegmenterdir (31).

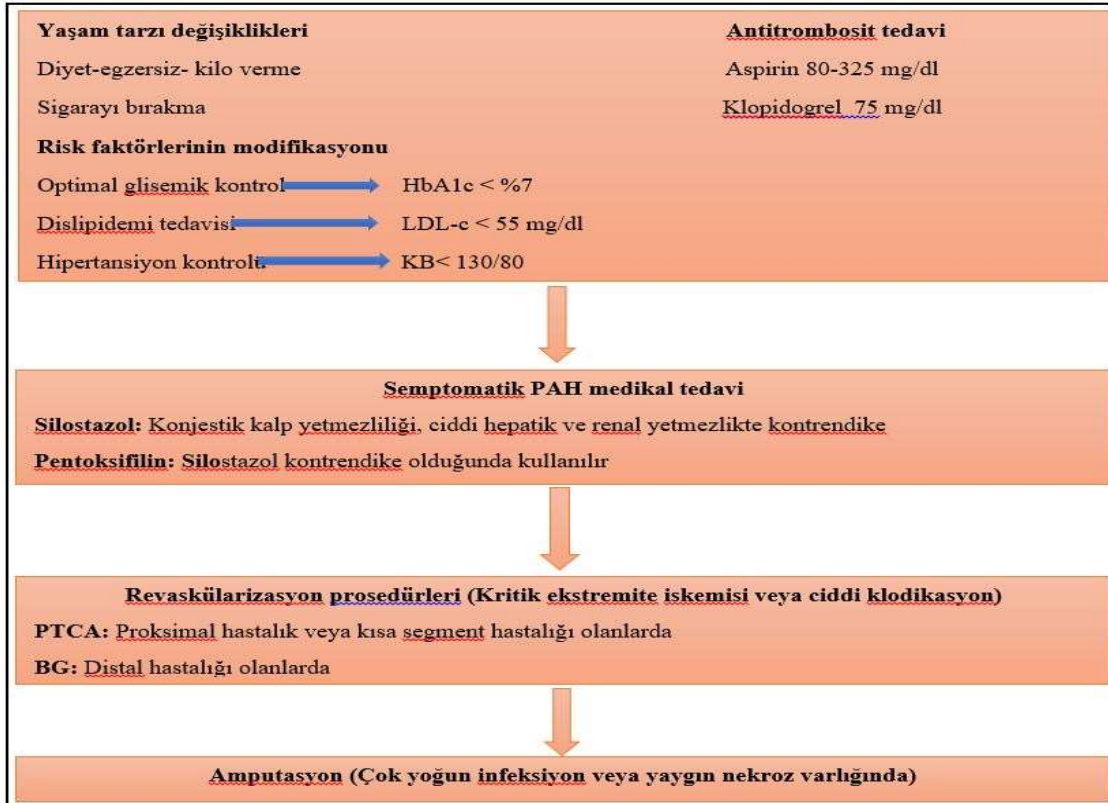
Diyabetik hastalar en az yılda bir kez hikaye, semptom ve nöropati muayenesi yapılarak PAH açısından değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda PAH tanısı koymak için öncelikle iyi bir öykü alınması ve detaylı bir fizik muayene yapılması gereklidir. Fizik muayenede özellikle ayakların inspeksiyonuna ve periferik nabızların palpasyonuna dikkat edilmelidir. Bacaklarda kızarıklık olması ve yukarı kaldırıldığında solukluk olması, bacak kıllarında dökülme, tırnaklarda şekil bozukluğu, soğuk, kuru ve çatlamış bir cilt vasküler yetersizliği gösterebilir. Ayak parmak aralarının çatlak, ülser ve özellikle mantar enfeksiyonları açısından değerlendirilmesi önemlidir. Periferik nabızların palpasyonu fizik muayenenin önemli bir bileşenidir. Her hastada femoral, popliteal ve pedal nabızların değerlendirilmesi gereklidir. Nabız yokluğu ve kladikasyonun varlığı PAH açısından klinisyeni uyarabilir ama diyabet hastalarında bu bulguların duyarlılığı düşüktür. PAH'a tanı koymak amacıyla el doppleri kullanılarak bacak (dorsalis pedis ve posterior tibial arterler) ve koldan (brakiyal arter) sistolik

kan basıncının ölçülmesi ve oranlanmasıyla elde edilen ayak bileği-kol indeksi (ankle brachial index: ABI) kullanılabilir (8) Sonuçlar aşağıda gibi değerlendirilebilir.

- 0.91-1.30 normal
- 0.70-0.91 hafif obstrüksiyon
- 0.40-0.69 orta derecede obstrüksiyon
- <0.40 ciddi obstrüksiyon
- >1.3 yanlış yüksek sonuç veya ağır damar kalsifikasyonu

PAH tanısında ABI kullanımının bazı sınırlılıkları mevcuttur. Kalsifiye ve kompresyonu kötü olan damarlara sahip yaşlı hastalarda oran yüksek çıkabilir. Orta düzeyde aortoiliak tıkanıklığı olan hastalarda test yanlış negatif sonuç verebilir (32). Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan hastalarda PAH değerlendirilmesi için ilk basamakta ABI ile tarama önerilir. Asemptomatik diyabetik hastalarda ABI ile tarama yapılması tartışmalıdır. ABI >1.4 ise ayak başparmağı brakial indeks ve dupleks ultrasonografi gibi farklı noninvazif testler yapılması önerilmektedir (8).

PAH olan diyabetik hastalarda tedavinin amacı hastanın semptomlarını düzeltmek, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Tedavi yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin modifikasyonu, medikal tedavi ve endikasyon varlığında vasküler girişim olmak üzere 3 basamaktan oluşmaktadır. PAH tedavi yaklaşımı Şekil 3'te özetlenmiştir (33).



LDL-kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, PTCA: Perkütan translüminal anjiyoplasti, BG: Bypass greft

Şekil 3. Diyabet ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda tedavi yaklaşımı

DIYABETİK AYAK

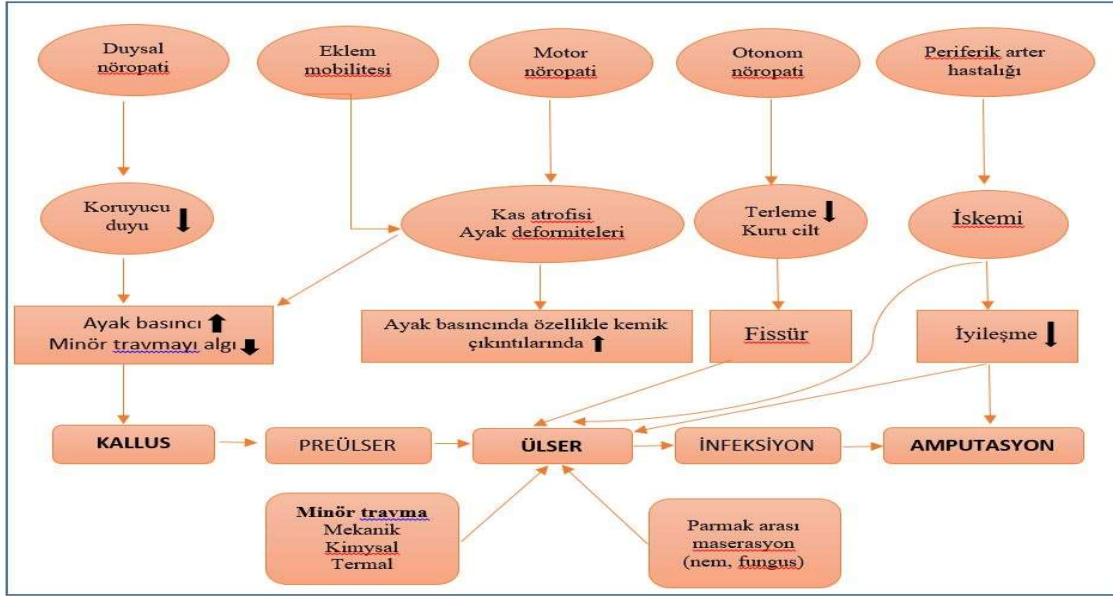
Diyabetik hastalarda uzun süreli kontrolsüz hipergliseminin neden olduğu nöropati, makrovasküler komplikasyonların alt ekstremitteyi etkilemesi ve oluşan sorunlara enfeksiyonların da eklenmesiyle diyabetik ayak oluşabilmektedir. Diyabetik ayak lezyonları

diyabet hastalarında hospitalizasyonun ve uzun süreli yatak işgalinin en önemli nedenidir. Diyabetik ayak bütün alt ekstremitte amputasyonlarının yarısından sorumludur. Amputasyon öyküsü olan diyabetik hastaların yarısından fazlasında ilk amputasyonu izleyen 5 yıl içinde çoğu kez ikinci amputasyon gerekmektedir (34). Amputasyonların %85'inin sebebi ayak ülserleridir. Diyabetli bir hastada yaşamı boyunca %12-25 oranında ayak ülseri gelişme riski vardır. Diyabetik ayak ülserleri hastalarının yaşam kalitesini bozar, tedavi maliyetini arttırır, alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur. Ayağında yeni ülser saptanan diyabetik hastalarda ölüm riski yaklaşık 2.5 kat artar (8).

Diyabetik ayak yaklaşımının merkezinde yara gelişiminin önlenmesi yer almalıdır. Bu amaçla hastaya bakım veren tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Ülser gelişmiş hastalarda ise mümkünse ülserin iyileştirilmesi, hastanın mobilizasyonu ve ülsere bağlı amputasyonların mümkün olduğunca azaltılması hedeflenmelidir (8).

Diyabetik ayak yaralarının gelişmesinde PAH ve distal simetrik polinöropati olmak üzere başlıca iki faktör rol oynamaktadır. Ayak ülserleri nöropatik, nöro-iskemik veya iskemik kaynaklı olabilir. Hastaların büyük bir kısmının nöropati, yaklaşık yarısının nöropati ile birlikte iskemi, az bir kısmının ise sadece iskemi kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Sensorimotor nöropati diyabetik hastalarda ayak ülserlerinin en sık nedenidir. Nöropatisi olan ayakta ağrı duyusunun körelmesi nedeniyle doku bütünlüğünü bozacak minör travma (ayakkabı vurması, yanık, kesi, vb.) ülser gelişimini kolayca tetikleyebilir.(8). Diyabetik ayak ülseri ve amputasyon patogenezi şekil 4'te gösterilmiştir (34). Nöropatik ayakta intrensek kaslarda ortaya çıkan atrofi ve anatomik deformiteler nedeniyle ayağın yük taşıyan bölgeleri değişir ve bazı bölgelerde yüksek basınç alanları oluşur. Biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında kallus gelişimine neden olur. Kallus gelişimi doku hasarı ve enfeksiyon gelişimi açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Kallus altında bulunan yumuşak dokuda zamanla iskemiye bağlı ülser oluşabilir ve önlem alınmaz ise kronik ayak ülseri gelişebilir. Kontrolsüz hiperglisemi, yüzeysel ülserler ile enfeksiyonların abse ve osteomyelite ilerlemesine yol açabilir. PAH'a bağlı iskemi doku iyileşmesini bozarak gangren ve amputasyon gelişimi için ciddi bir risk oluşturur. Diyabetik olgularda kontrolsüz hiperglisemi, hastaneye geç başvuru, yetersiz tedavi ve tekrarlayan travmalar yara iyileşmesini geciktiren önemli faktörlerdir (8,34,35).

Diyabetik nöro-osteo-artropati olarak tanımlanan Charcot ayağı diyabetin en önemli ayak komplikasyonlarından biridir. Diyabetli bir bireyde ayağın kırmızı, sıcak, ödemli ve çoğunlukla ağrısız olması, aksi kanıtlanıncaya kadar, Charcot ayağı olarak değerlendirilmelidir. Ayağın ön, orta, arka ve ayak bileğinin tutulmasına göre farklı şekillerde ortaya çıkabilir. En sık 'orta ayak Charcot'u görülür (8). Charcot ayağı görüldüğünde klinisyenin hastayı vakit kaybetmeden bir Diyabetik ayak merkezine yönlendirmesi gerekir. Diyabetik ayakta sınıflama, tedavinin standardizasyonu açısından önem taşır. Genel kabul gören bir sınıflama sistemi olmamasına rağmen günümüzde kullanılmakta olan sınıflamalardan en basiti Wagner-Megitt sınıflamasıdır ve Tablo 7'de gösterilmiştir (36). Uluslararası diyabetik ayak çalışma grubuna göre diyabetik ayak risk grubuna göre değerlendirilmeli ve takip risk gruplarına göre planlanmalıdır (37). Diyabetik ayak risk gruplarına göre değerlendirme şeması Tablo 8'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Diyabetik ayak ülseri ve amputasyon patogenezi (34)

Tablo 7. Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması (36)

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütünü gangreni

Tablo 8. Diyabetik ayak risk gruplarına göre değerlendirme sıklığı (37)

Kategori	Ülser Riski	Özellği	Sıklık
0	Çok düşük	Duyu kaybı ve PAH yok	Yılda bir
1	Düşük	Duyu kaybı ve PAH	6-12 ayda bir
2	Orta	Duyu kaybı+PAH veya Duyu kaybı+Ayak deformitesi veya PAH+Ayak deformitesi	3-6 ayda bir
3	Yüksek	Duyu kaybı veya PAH ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi; <ul style="list-style-type: none"> Ayak ülseri öyküsü Alt ekstremitte ampütasyonu (minör veya majör) Son dönem böbrek yetmezliği 	1-3 ayda bir

Diyabetik bir hastada iki hafta içinde iyileştirilemeyen bir cilt lezyonu varsa, hasta diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze yönlendirilmelidir. Diyabetik hastada mevcut olan ülser değerlendirirken, PAH ile nöropati mevcudiyeti dikkatle araştırılmalı ve ülsera yol açan nedenler ortaya konulmalıdır. Nabızların alınamadığı şüpheli durumlarda ayak bileği ABİ ölçülmelidir. ABİ'nin ≤ 0.90 olması, PAH düşündürür. Diyabetik ayak sorunu olan her hastada iki ya da üç yönlü direkt ayak grafileri çekilmelidir. Yeterli doku oksijenasyonu olmayan

hastalarda yara iyileşmesi gecikir. Uygun yara bakımına rağmen 4-6 haftada yara iyileşmesi olmayan bireylerde revaskülarizasyon yapılmalıdır. İnflamasyonun en az iki klinik bulgusunun mevcudiyeti (ısı artışı, hassasiyet, eritem, endurasyon ve ağrı) ve pürülan sekresyon mevcudiyeti akla enfeksiyon varlığını getirmelidir. Yaranın kötü kokulu olması ve derin dokulara ilerlemiş olması da enfeksiyon varlığına işaret eder. Diyabetik ayak hastalarının çoğunda enfeksiyon varlığında ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgular gözlenmez. Bu bulguların mevcudiyeti kliniğin ağır olabileceğini gösterir (8).

Diyabetik ayak enfeksiyonu saptandığında öncelikle yaranın temizlenmesi, nekrotik bölgenin debride edilmesi, yabancı cisim varlığı ve yaranın kemiğe ulaşmış olup olmadığı değerlendirilmelidir. Alınan derin doku örneğinden mikrobiyolojik incelemeler için kültür gönderilmelidir. Hemogram, temel biyokimyasal testler, akut faz reaktanları olan c reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı düzeylerinin değerlendirilmesi diyabetik ayak izlemi ve tedavi modifikasyonunda fayda sağlar. Ülser bulunan tüm hastalar mutlaka 2 veya 3 yönlü ayak direkt grafisi ile osteomyelit bulguları yönünden değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda abse ve osteomyeliti değerlendirmek için manyetik rezonans görüntülemesi gerekebilir. Sedimentasyonun >70 mm/saat olması osteomyelit varlığını desteklese de tanı için altın standart kemik biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Diyabetik ayak enfeksiyonunda en önemli patojenler gram pozitif koklar, koagülaz negatif stafilocoklar ve β -hemolitik streptokoklardır (8).

Yara bakımı, uygun debridman, antibiyotik tedavisi, ayağı yükten koruma ve iyi glisemik kontrol diyabetik ayak tedavisinin ana bileşenleridir. Diyabetik ayak ülserlerini değerlendirmek için multidisipliner bir ekip gerekir. Hastalar endokrinoloji ve metabolizma, diyetisyen, diyabet hemşiresi, enfeksiyon hastalıkları, plastik cerrahi, ortopedi, kalp-damar cerrahisi, fizik tedavi varsa hiperbarik tıp uzmanı ve yara bakım hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilip tedavileri planlanmalıdır. Diyabetik ayak ülseri olan tüm olgular, aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan tüm tedavilerden fayda görmektedir. Bu amaçla hastaların tedavisinde optimal kan şekeri regülasyonu ve tansiyon kontrolü ile birlikte, sigaranın bırakılması, LDL-kolesterol hedefine ulaşılması ve anti-trombosit ilaç tedavisi yer almalıdır. Yara bakımının temelini ise günlük yapılan yara temizliği ve sargıların değiştirilmesi oluşturur. Sekonder enfeksiyonları önlemek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için antimikrobiyal içeren sargılar kullanılabilir. Cerrahi müdahalenin ana amacı ise enfekte ve nekrotik dokuların temizlenmesi ve sekonder iyileşme için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşmasını sağlamaktır. Debridmanı yapılmış ülser, düzenli takip edilmelidir. Genel durumu iyi ve sepsis bulguları olmayan hastalarda antibiyotik tedavisi doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Genel durumu bozuk olan hastalarda hemen doku kültürü alındıktan sonra kültür sonuçları beklenmeksizin gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterileri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi hasta izlemi, tedaviye yanıt ve kültür sonuçlarına göre değiştirilebilir. Osteomyeliti olan olgularda kemiğe iyi penetre olabilen ajanlar (örneğin kinolonlar) ile 4-6 hafta süren tedavilerin sıklıkla remisyon sağladığı raporlanmaktadır. Osteomyelit olmayan hafif olgularda ortalama 2 hafta süre ile antibiyotik tedavisi verilebilir. İskemik ve nöro-iskemik ülserli olgularda revaskülarizasyon sağlamak için otojen doku (safen ven) ile femorodistal bypass uygulanabilir. Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bu greftlerin enfeksiyona dayanıklılıkları daha azdır. Yaranın üzerindeki basıncın kaldırılması amacıyla yatak istirahati, koltuk değneği kullanılması, içi hava yastıklı özel botların veya özel ortopedik aletlerin kullanılması yaranın iyileşmesinde önemli fayda sağlar. Cerrahi debridmanın uygun olmadığı vakalarda enzimatik debridman (kollajenaz)

kullanılabilir. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş olgularda rutin tedavilere ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi veya sürekli ya da aralıklı negatif basınçlı yara tedavisi yöntemlerinden faydalanılabilir (8). Ayak ülserinin nüks etmemesi için hastalara ülsere neden olan ayakkabıyı tekrar giymemesi konusunda eğitim verilmeli ve deformitesine uygun ayakkabı giymesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 01 Jan 2022;45(Suppl 1):S144-74. doi: 10.2337/dc22-S010.
2. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Feb 2009;26(2):142-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x.
3. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 07 Feb 2008;358(6):580-91. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Jan 2007;30(1):162-72. doi: 10.2337/dc07-9917.
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 08 Sep 2015;132(10):923-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
6. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, Petrie J, Sattar N, Fischbacher C, Kristensen SL, McMurray J, Colhoun HM, Wild SH. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 11 Dec 2018;138(24):2774-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986.
7. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 07 Aug 2018;39(30):2780-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehy301.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 14. Baskı, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şt., Ankara, 2020; 147-63.
9. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, Rossing P, Zoungas S, Bakris G. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Sep 2017;40(9):1273-84. doi: 10.2337/dci17-0026.
10. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 12 Sep 1998;317(7160):703-13.
11. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive

- blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 29 Apr 2010;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
12. Renard CB, Kramer F, Johansson F, Lamharzi N, Tannock LR, von Herrath MG, Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* Sep 2004;114(5):659-68. doi: 10.1172/JCI17867.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 09 Oct 2008;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 Dec 2005;353(25):2643-53. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 08 Jan 2009;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
16. ADVANCE Collaborative Group; Anushka Patel, Stephen MacMahon, John Chalmers, Bruce Neal, Laurent Billot, Mark Woodward, Michel Marre, Mark Cooper, Paul Glasziou, Diederick Grobbee, Pavel Hamet, Stephen Harrap, Simon Heller, Lisheng Liu, Giuseppe Mancina, Carl Erik Mogensen, Changyu Pan, Neil Poulter, Anthony Rodgers, Bryan Williams, Severine Bompont, Bastiaan E de Galan, Rohina Joshi, Florence Travert. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 June 2008;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Hertzzel C Gerstein, Michael E Miller, Robert P Byington, David C Goff Jr, J Thomas Bigger, John B Buse, William Cushman, Saul Genuth, Faramarz Ismail-Beigi, Richard H Grimm Jr, Jeffrey L Probstfield, Denise G Simons-Morton, William T Friedewald. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 June 2008;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
18. Gray CS. Cerebrovascular Disease in diabetes mellitus. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 3rd edition. Eds: R.A. Defronzo, E. Ferrannini, HH, Keen, P. Zimmet. Chichester, John Wiley&Sons, 2004; 1501-13.
19. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW; Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke.* June 2006;37(6):1413-7. doi: 10.1161/01.STR.0000221766.73692.0b.
20. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke.* Sep 1998;29(9):1860-6. doi: 10.1161/01.str.29.9.1860.
21. Sander D, Sander K, Poppert H. Review: Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* Sep 2008;8(5):222-9. doi: 10.1177/1474651408096677.
22. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke.* Jan 1996;27(1):63-8.
23. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 24 March 2003;163(6):669-76. doi: 10.1001/archinte.163.6.669.

24. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol*. Dec 2011;13(6):616-28. doi: 10.1007/s11940-011-0143-8.
25. Mohler ER. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes--from pathogenesis to treatment guidelines. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. March 2007;4(3):151-62. doi: 10.1038/ncpcardio0823.
26. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. Dec 2003;26(12):3333-41. doi: 10.2337/diacare.26.12.3333.
27. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. Feb 2003;26(2):491-4. doi: 10.2337/diacare.26.2.491.
28. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. May 2002;25(5):894-9. doi: 10.2337/diacare.25.5.894.
29. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 01 July 1997;96(1):44-9. doi: 10.1161/01.cir.96.1.44.
30. Rahman S, Rahman T, Ismail AAS, Rashid ARA. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab*. Nov 2007;9(6):767-80. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x.
31. Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. Oct 2000;16 Suppl 1:S11-15.
32. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, et al. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int*, 16: 163-6, 1999. doi: 10.1002/pdi.1960160605.
33. Önder E, Aydın A. Diyabette Periferik Vasküler Hastalıklar. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. İstanbul: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 2015: 405-11.
34. Çetinaslan B. Diyabetli Hastada Ayak Problemleri. İç: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C eds. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. İstanbul: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 2015: 415-20.
35. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, van Asten SA, Urbančič-Rovan V, Peters EJG; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. March 2020;36 Suppl 1:e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
36. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. Sep 1981;2(2):64-122. doi: 10.1177/107110078100200202.
37. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. March 2020;36 Suppl 1:e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266.

DİYABETİK
KETOASİDOZİS VE
HİPERGLİSEMİK
HİPEROZMOLAR
DURUM

17. BÖLÜM

Diyabetik Ketoasidozis ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

Dr. Oğuz Kaan Ünal

ÖZET

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum (HHD), diyabetin en önemli akut komplikasyonlarından ikisidir. DKA hiperglisemi ve ketoasidozis ile karakterize iken HHD'de daha ciddi bir hiperglisemi vardır fakat ketoasidoz eşlik etmez. DKA genellikle daha genç hastalarda ve tip 1 diyabetiklerde olurken HHD daha yaşlı ve tip 2 diyabetiklerde karşımıza çıkar. HHD'nin mortalite oranı, DKA'ya 10-20 kat kadar fazladır. DKA'da hiperglisemi, ketonemi ve yüksek anyon gapli metabolik asidozis mevcutken HHD'de hiperglisemi ve hiperozmolarite esastır. Hiperglisemik krizde tedavinin temel prensipleri dehidratasyonu düzeltmek, serum glukoz ve ozmolalitesinde kademeli düşüş sağlamak, elektrolit inbalansını düzeltmek ve varsa tetikleyici faktörleri ortadan kaldırmaktır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durum

GİRİŞ

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik Hiperozmolar Durum (HHD), dekompanse diyabetin 2 ekstrem noktasıdır. DKA'nın yıllık insidansı 4-8/1000'dir ve hastaneye yatışlar en sık <45 yaşta gerçekleşmektedir. HHD ise daha çok >65 yaşta ortaya çıkar. DKA ile hastaneye yatırılan veya acile başvuran hastaların 2/3 kadarı tip 1 diabetes mellitus (T1DM) öyküsüne sahipken, HHD ile yatırılan hastaların %90'dan fazlası tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarıdır. DKA ve HHD ile ilişkili mortalite oranları yıllar içinde azalmakla birlikte DKA için %1'in altındayken, HHD için %20'lere varmaktadır. HHD için mortaliteyi artıran en önemli faktörler ileri yaş, ciddi dehidratasyon ve komorbidite varlığıdır. DKA için hastaneye yatışı artıran faktörler kadın cinsiyet, düşük ekonomik durum ve siyah ırktır (1).

TANIM

DKA tanısı biyokimyasal olarak hiperglisemi, ketonemi ve yüksek anyon gapli metabolik asidozisten oluşan triadla konur. HHD'de ise hiperglisemi ve hiperozmolarite esastır. DKA temel olarak T1DM'lu hastalarda görülürken ciddi enfeksiyon, kardiyovasküler aciller, travma gibi ciddi stres durumlarında ve çok daha nadiren ketosiz-yatkın diyabet durumunda T2DM'lu hastalarda da görülebilir. Öte yandan HHD ağırlıklı olarak T2DM hastalarda karşımıza çıkarken nadiren T1DM hastalarda DKA ilişkili bir durum olarak görülebilir.

PATOGENEZ

DKA ve HHD'nin altında yatan majör defekt;

1. İnsülin sekresyonunda (DKA) veya etkisinde (HHD) azalmaya bağlı olarak dolaşımdaki net insülin etkisinde azalma,

2. Karşıt düzenleyici hormonlar olan glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonundaki artışa bağlı olarak hepatik glukoz yapımında artış ve periferik dokularda glukoz kullanımında azalma,
3. Ozmotik diürece bağlı dehidratasyon ve elektrolit anormalliğidir (2).

DKA'da neredeyse mutlak bir insülin eksikliği mevcutken HHD'de lipoliz ve ketojenezi engelleyecek miktarda insülin mevcuttur. Fakat bu miktar periferik glukoz utilizasyonunu sağlayacak etkinlikte değildir. DKA ve HHD'yi tetikleyen en önemli 2 faktör yetersiz insülin tedavisi (hasta uyumsuzluğu ve/veya yetersiz tedavi) ve enfeksiyondur (en sık pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu). Diğerleri;

- Akut majör hastalıklar (miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olay, pankreatit, pulmoner emboli, sepsis)
- Yeni tanı T1DM (Prezentasyon genellikle DKA şeklinde olur.)
- Daha önceden tanı almış T1DM hastalarda gastroenterit sırasında oral alım azaldığı için insülinin kesilmesi,
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı (kortikosteroid, tiazid diüretik, semptomimetik ajanlar, ikinci jenerasyon atipik antipsikotikler)
- Alkol ve kokain kullanımı.

Bunlar dışında son yıllarda kullanıma giren sodyum glukoz kotransporter-2 (empagliflozin, dapagliflozin, vb.) ve immün kontrol noktası inhibitörleri (ipilimumab, nivolumab vb.) de DKA için tetikleyici 2 grup ilaç olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Ayrıca gelişen teknoloji ile oranı azalmakla birlikte sürekli subkutan insülin infüzyon cihazlarındaki mekanik problemlerde DKA sıklığında artışa katkı sağlamaktadır (3).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Semptom ve Bulgular

Tetikleyici faktör eşliğinde DKA gelişimi saatler içinde olabilirken, HHD'nin gelişimi çok daha uzun sürede olmaktadır. En önemli klinik prezentasyon hiperglisemiye bağlı olarak poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve güçsüzlüktür. İntravasküler sıvı kaybına bağlı olarak bukkal mukozada kuruluk, cilt turgorunda azalma, göz kürelerinde çöküklük, taşikardi, hipotansiyon ve hatta şiddetli vakalarda şok görülebilir. DKA'da ayrıca ketosiz ve asidozise bağlı Kussmaul solunumu, nefeste aseton kokusu, bulantı, kusma ve karın ağrısı olabilir. Karın ağrısı daha çok çocuklarda olmakla birlikte erişkinlerde de görülebilir ve asidozun şiddeti ile korelasyon gösterir. Hastalar enfeksiyon varlığından bağımsız olarak normal vücut sıcaklığına, hatta hafif hipotermiye meyilli olduklarından enfeksiyon kaynağı açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidirler. Nörolojik bulgular oldukça değişken olup ajitasyon halinden letarji-komaya kadar gidebilir. Mental durumdaki değişkenlik, HHD'de DKA'ya göre daha sık görülmektedir. Bu konuda net bir fikir birliği olmamasına rağmen serum pH'sından çok ozmolaliteye bağlı olduğu düşünülmektedir (4).

Laboratuvar Özellikleri

DKA'nın biyokimyasal özellikleri;

- Serum glukoz >250 mg/dL, sıklıkla 350-450 mg/dL ve çok nadiren >800 mg/dL,
- Serum pH <7.30, serum bikarbonat <18 mEq/L, serum ve idrar ketonu pozitif,
- Anyon gap >10,

- Efektif serum ozmolalitesi ve mental status değişkendir. Ciddi DKA'da pH <7.00, bikarbonat <10, anyon gap >12 ve Şuur komatözdür.

HHD'nin biyokimyasal özellikleri ise;

- Serum glukoz genellikle >600 mg/dL, sıklıkla >1.000 mg/dL,
- Serum >7.30, serum bikarbonat >18 mEq/L, serum ve idrar ketonu hafif pozitif,
- Efektif serum ozmolalitesi >320 mOsm/kg,
- Anyon gap değişken,
- Mental status ise stupor/koma durumundadır (5).

* Efektif serum ozmolalitesi = 2 x serum Na (mEq/L) + Glukoz (mg/dL)/18

* Anyon gap = (Na⁺) - [Cl⁻ + HCO₃⁻(mEq/L)]

Hastalarda ciddi sıvı kaybı olmasına rağmen başlangıçtaki serum sodyum (Na) değerleri düşük olma eğilimindedir. DKA ve HHD'de ozmotik diürez ve ketonüriye sekonder total potasyum (K) kaybı 300-600 mEq olmasına rağmen, başvuru anında dehidratasyon, insülin eksikliği ve asidoza bağlı olarak (intraseküller alandan ekstraselküller alana kaçış) serum K seviyesi normal veya yüksek bulunabilir (6). Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte lökositoz sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Yine de >25.000/μL değerleri ayrıntılı bir şekilde enfeksiyon odağı araştırmayı gerektirir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda açlık ketozu, alkolik, üremik ve laktik asidozis, salisilat intoksikasyonu ön planda düşünölmelidir.

TEDAVİ

Hiperglisemik krizle karşıımıza gelen bir hastada tedavinin amaçları ve temel prensipleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Doku perfüzyonu ve dolaşan volümü iyileştirmek,
2. Serum glukoz ve ozmololatisinde kademeli düşüş sağlamak,
3. Elektrolit inbalansını düzeltmek,
4. Tetikleyici faktörlerin tanınması ve tedavi edilmesi (7).

Sıvı Tedavisinin Prensipleri

DKA ve HHD volüm açığının fazla olduğu durumlardır. DKA'da 6 litre, HHD'de ise 9 litre kadar sıvı açığı mevcuttur. Bu nedenle başlangıç sıvı tedavisinde intravasköler volümü ekspansiyon etmek ve idrar çıkışını sağlamak hedeflenir. Bunun için seçilen sıvı genellikle izotonik salindir (0.9% NaCl) ve ilk saat için 1-1.5 litre (15-20 mL/kg) olarak verilmesi planlanmalıdır. Yeterli sıvı tedavisi yapılmadan insülin infüzyonu yapılması hipotansiyonu kötüleştirebilir. İnsülin infüzyonu öncesi hidrasyonun sağlanması hipergliseminin, karşı düzenleyici hormonların ve BUN değerinin düşmesini sağlar (8).

İnsülin Tedavisinin Prensipleri

İnsülin tedavisi HHD ve DKA'nın tedavisinde köşe taşı konumundadır. İnsülin tedavisi ancak K seviyesi >3.3 mmol/L olduğunda başlatılmalıdır. Bu yüzden K seviyesi tespit edilmeden insülin tedavisinin başlatılması önerilmemektedir. Kan glukozundaki ideal düşüş hızının 50-70 mg/dL/saat olduğu düşünölmektedir. DKA için önerilen insülin tedavisi insan insülinin 0,1 ü/kg intravenöz (iv) bolusu sonrası 01 Ü/kg/saat olarak İV infüzyonunun devam edilmesidir.

HHD'de majör patofizyolojik mekanizma ciddi dehidratasyon olduğundan DKA'ya göre daha düşük insülin dozları tercih edilmelidir. Özellikle çocuklarda hipergliseminin hızlı düzeltilmesi serebral ödeme neden olabileceğinden HHD'de 300 mg/dL, DKA'da 200-250 mg/dL'nin altına inildiğinden insülin infüzyonunun azaltılması ve/veya sıvının %5 dekstroz-%0.45 salin ile değiştirilmesi gerekmektedir.

Hafif-orta şiddetteki komplike olmayan DKA'da hızlı etkili analog insülinlerin subkutan (sc) olarak uygulanması da tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir. Analog insülinlerin İV olarak kullanılması ile ilgili de yeterli bilgi bulunmadığından bu şekildeki kullanımlarından kaçınılmalıdır (7).

Potasyum Tedavisinin Prensipleri

İnsülin tedavisi, asidozun düzelmesi ve volüm ekspansiyonu K'un düşmesine yol açan sebeplerdir. Bu sebeple, hipokalemiden korunmak için K seviyesi <5.3 mmol/L olduğunda, verilen sıvının litresi başına 20-30 mmol eklenmesi, K'un 4-5 mmol civarında tutulması için genellikle yeterli olacaktır.

Bikarbonat Tedavisinin Prensipleri

DKA'da, pH değeri >7.0 olan hastalarda tek başına insülin tedavisi asidozun düzelmesinde oldukça yeterlidir. Bu tür hastalarda gereksiz HCO₃ tedavisi hipokalemide derinleşme, doku oksijenasyonunda bozulma, serebral ödem ve ketozisin iyileşme sürecinde uzama gibi yan etkilere sahiptir.

DKA ve HHD'nin Takibi ve Rezolüsyon Kararı

ADA kriterlerine göre DKA'nın rezolüsyonuna kan glukozu <200 mg/dL olması ve serum HCO₃ >15 mEq/L, pH >7.30 ve/veya anyon gap <12 mEq/L parametrelerinden 2 tanesinin gerçekleşmesiyle erişilir. HHD'nin rezolüsyonuna ise serum ozmolalitesi <320 mOsm/kg olduğunda ve mental huzursuzluk/ajitasyon kademeli olarak düzeldiğinde ulaşılmış olur. İnsülin infüzyonu yeterli insülin seviyesine ulaşılabilmesi ve ketoasidozun tekrarlanmaması için sc tedavi başladıktan 2 saat sonra kesilmelidir. Eğer hastanın oral alımı mevcut değilse insülin infüzyonu ve parenteral hidrasyon oral alım başlayana kadar devam edilmelidir (8).

Komplikasyonlar

Son dönemlerde HHD ve DKA'nın tedavisinde aşırı insülin ve gereksiz HCO₃ kullanımı tedavi protokollerinde oldukça kısıtlanmış olmasına rağmen bu tedavilere bağlı olarak gelişen hipoglisemi ve hipokalemi hâlâ önemli birer mortalite sebebidirler (9).

Serebral ödem, DKA'nın fatal bir komplikasyonudur ve sıklıkla yeni diyabet tanısı almış çocuklarda görülür. Klinik olarak en erken gelişen bulgu baş ağrısıdır. Bunu şuurda değişiklik, letarji, uyarılara yanıtta azalma takip eder. Nörolojik değişiklikler sırasında nöbet, inkontinans, pupil değişiklikleri, bradikadi ve solunum arresti gelişebilir. Tedavisinde mannitol infüzyonu ve mekanik ventilasyon desteği uygulanır. Serebral ödem gelişiminin gerçek mekanizması ortaya konamamış olmasına rağmen riskli grupta korunabilmek için aşırı hidrasyon ve serum ozmolalitesinin hızlı düşürülmesinden kaçınmak gerekir (10).

Hipoksemi, non-kardiyojenik pulmoner ödem ve tromboza eğilim diğer nadir komplikasyonlardır. Kanama diyatezi riski olmayan hastalarda heparinizasyon düşünülmemelidir (11).

KORUNMA

DKA ile hastaneye yatmış olan T1DM %20'si 30 gün içinde tekrar DKA ile geri döner. Bunun en önemli sebebi insülin kullanımının ihmal edilmesidir. Hastalık durumlarında (ateş yüksekliği, besin zehirlenmesi vb) özellikle de COVID-19 pozitif hastalarda, insülin tedavisinin devam etmesi gerektiği ve hastalık düzeline kadar düzenli kan şekeri ve/veya β -OH bütirat ölçümünün yapılmasının gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (12).

KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
2. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983 Jul 21;309(3):159-69. doi: 10.1056/NEJM198307213090307.
3. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med*. 1987 Mar;147(3):499-501.
4. Fulop M, Rosenblatt A, Kreitzer SM, Gerstenhaber B. Hyperosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes*. 1975 Jun;24(6):594-9. doi: 10.2337/diab.24.6.594.
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040.
6. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986 May;65(3):163-72. doi: 10.1097/00005792-198605000-00004.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):131-53. doi: 10.2337/diacare.24.1.131.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2739-48. doi: 10.2337/dc06-9916.
9. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, Davis G, Vellanki P, Migdal A, Gujral U, Narayan KMV, Umpierrez GE. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):349-357. doi: 10.2337/dc19-1168.
10. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Sep-Oct;16(5):316-24. doi: 10.1002/1520-7560(2000)9999:9999<::aid-dmrr143>3.0.co;2-r.
11. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Karahmetoğlu S, Müftüoğlu O, Kirazlı S, Dündar S. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):868-70.
12. Laffel LM, Brackett J, Ho J, Anderson BJ. Changing the process of diabetes care improves metabolic outcomes and reduces hospitalizations. *Qual Manag Health Care*. 1998 Sep;6(4):53-62. doi: 10.1097/00019514-199806040-00006.

LAKTİK ASİDOZ

18. BÖLÜM

Laktik Asidoz

Dr. Oğuz Kaan Ünal

ÖZET

Laktik asidoz tanımı 4 mmol/L üzerindeki değerler için kullanılmaktadır. Hospitalize hastalardaki en sık metabolik asidoz nedenidir. Asidoz genellikle artmış anyon açığı ile birlikte görülür. Laktik asidozun izole asid-baz bozukluğu olarak karşımıza çıktığı durumlarda pH değeri düşüktür. Öte yandan eşlik eden hastalıklar pH değerini yükseltebilir. Laktik asidoz, laktik asit üretiminin klirensi geçtiği durumlarda ortaya çıkar. Laktat genellikle doku oksijenlenmesinin bozulmasına bağlı ortaya çıkar. Bu durum dokuya gelen oksijen miktarının azalmasına bağlı olabileceği gibi mitokondriyal düzeyde oksijen kullanımındaki defekte de bağlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Laktik asidoz, hiperlaktatemi, artmış anyon açığı

GİRİŞ

Laktik asidoz vücut sıvılarında laktik asit (laktat) ve proton birikiminden kaynaklanır ve genellikle kötü prognoz göstergesidir. Laktat üretimi klirensi geçtiğinde kandaki seviyesi artmaya başlar. Laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olması hiperlaktatemi olarak adlandırılırken laktik asidoz tanımı 4 mmol/L üzerindeki değerler için kullanılmaktadır. Laktik asidoz hospitalize hastalardaki en sık metabolik asidoz nedenidir. Asidoz genellikle artmış anyon açığı ile birlikte görülmesine rağmen normal anyon açığı durumlarında da (özellikle hipoalbuminemi varlığında ve anyon açığının uygun şekilde düzeltilmediği durumlarda) hafif-orta seviyeli artmış laktat düzeyleri tespit edilebilir. Laktik asidozun izole asid-baz bozukluğu olarak karşımıza çıktığı durumlarda pH değeri düşüktür. Öte yandan eşlik eden hastalıklar pH değerini yükseltebilir. Laktik asidoz, laktik asit üretimi klirensi geçtiğinde ortaya çıkar. Laktat genellikle doku oksijenlenmesinin bozulmasına bağlı ortaya çıkar. Bu durum dokuya gelen oksijen miktarının azalmasına bağlı olabileceği gibi mitokondriyal düzeyde oksijen kullanımındaki defekte de bağlı olabilir. Laktik asidozda mortaliteyi laktat seviyesi, dolaşım yetersizliğinin derecesi ve sepsisin olup olmaması belirler. Bu faktörler ne kadar olumsuzsa mortalite riski o kadar artar (1).

PATOFİZYOLOJİ

Hücre düzeyinde laktat üretimi “redoks (oksidasyon-indirgenme) tepkimeleri”nin bir yansımasıdır. Redoks durumu nikotin amid dinükleotitin (NAD) oksitlenmiş (NAD⁺) ve indirgenmiş (NADH) formlarının birbirlerine oranları ile belirlenir. Bu iki formdan biri elektron donörü iken diğeri elektron alıcısı olarak görev yapar. Hücre düzeyinde bunun örneklerinden biri laktat dehidrogenaz tarafından katalizlenen pürvat-laktat arasındaki dengenin oluştuğu tepkimedir. NAD⁺/NADH oranının düştüğü düşük redoks durumunda mitokondriyal oksidasyon kapasitesi bozulur ve pürivat-laktat oranı laktat lehine döner.

Normal bir kişide 15-20 mmol/kg civarında laktat üretilir. Bunun önemli bir kısmı glikolitik yolaklar aracılığı ile glukoz metabolizması sonucu olur. Buradaki denge üretilene eşit oranda laktat tüketimi ile sağlanır. Laktat üretimi temel olarak non-hepatik doku ve kaslardaki glikojenin yıkımı sonucu ortaya çıkan glukozun metabolizması sonucu olur. Ortaya çıkan laktat primer olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Laktatın okside edilmesiyle karbondioksit ve su açığa çıkarken ve glukoz üretilmiş olur. Buna “Cori” siklusu denir (2).

Laktat birikiminin 3 temel mekanizması mevcuttur;

- Artmış pirüvat yapımı,
- Pirüvatın mitokondri içine girişinde azalma,
- Hücresel sitoplazmik redoks potansiyelinde değişim ($\text{NAD}^+ \downarrow$, $\text{NADH} \uparrow$).

KLİNİK SEBEPLER

Laktik asidozis genel olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan doku oksijenizasyonunun bozulduğu “tip A” ve oksijenizasyonun henüz bozulmadığı “tip B” olarak adlandırılır. Bununla birlikte, bu iki tip sıklıkla üst üste biner. Örneğin sepsiste bir yandan mikrodolaşımdaki bozulmaya bağlı laktat üretiminde artış varken hepatik perfüzyondaki bozulmaya bağlı klirenste azalma mevcuttur.

Tip A Laktik Asidoz

Laktik asidozis vakalarının büyük bir kısmı bu gruba aittir. Hipovolemi, kalp yetmezliği, sepsis ve kardiyak arreste bağlı doku perfüzyonunda bozulma mevcuttur. Doku perfüzyonunun hemen sağlanamaması durumunda prognoz genellikle kötüdür (2).

Tip B Laktik Asidoz

Bu tipte asıl mekanizma lokal iskemi ve toksin aracılı hücre metabolizmadaki bozulmadır.

Diabetes Mellitusta Laktik Asidoz

Burada gelişen laktik asidozun altında 3 temel mekanizma yatmaktadır;

- Biguanidlerle (metformin, eski dönemlerde fenformin) tedavi sırasında laktik asidoz gelişebilir. Genellikle metforminin akut olarak yüksek doz alınmasıyla gelişir.
 - Biguanidler neredeyse tamamen böbrekler tarafından atıldığından, renal yetmezlikli hastalarda laktik asidozis gelişebilir.
 - Diyabetik ketoasidozda biguanid tedavisinden bağımsız olarak hafif seviyeli laktik asidozis gelişebilir. Muhtemelen hipovolemiye bağlı doku perfüzyonundaki bozulmayla ilişkilidir (2).
- Diğer laktik asidoz sebepleri ise malignite ilişkili, alkolizm, toksik alkoller (metanol), HIV enfeksiyonu, β -adrenerjik agonistlerle tedavi ve mitokondriyel disfonksiyondur (3).

TEDAVİ

Hemodinamik bozulmayı takiben doku perfüzyonunun sağlanması laktik asidozun tedavisinin temelini oluşturur. İhtiyaca göre inotropik ve vazopressör ajanlar kullanılabilir. Bu ajanların yüksek dozları doku perfüzyonunu bozabileceğinden ve buna bağlı hiperlaktatemiye tetikleyebileceğinden dozları dikkatli ayarlanmalıdır.

Sepsis ve hipovolemide kristaloid ve kolloid solüsyonları doku perfüzyonunu sağlamada etkilidir. Kolloid ihtiyacı varsa albümin tercih edilmelidir. Kristaloidler içinde de anyon açığa metabolik asidozu tetikleyebileceklerinden salin solüsyonlarından ziyade dengeli tuz solüsyonları (bikarbonat öncülleri içeren Ringer solüsyonu gibi) tercih edilmelidir.

Kardiyak output, hemoglobin konsantrasyonu, parsiyel oksijen basıncı gibi faktörlere bağlı olarak O_2 verilmesi gerekebilir. Hemoglobin seviyesi >7 g/dL olacak şekilde transfüzyon

planlanmalıdır. Yeterli parsiyel O₂ basıncını sağlamak için endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir.

Mikrosirkülasyondaki bozulma klinik tabloyu ağırlaştırıp ölüme yol açabilir. Sistemik hemodimamiden bağımsız olarak mikrosirkülasyonda iyileşme yaptığı gösterilmiş olan dobutamin, nitrogliserin ve asetilkolin gibi ajanların kullanımı uzun dönemde daha fazla önem kazanacak gibi görünmektedir.

Laktik asidozun sebebine yönelik tedavi en kısa sürede başlatılmalıdır. Sepsisin uygun antibiyotikle tedavisi, travmanın cerrahisi, toksin ya da ilaçların diyalizi, aritmilerin tedavisi bunun bazı örnekleridir.

Laktik asidoz tedavisinde bikarbonat kullanımı intrasellüler asidifikasyon ve iyonize kalsiyum düşüşüne sebep olması nedeniyle oldukça tartışmalıdır. İster infüzyon, ister diyalizle verilsin, bikarbonat tedavisi alkalize etkisi nedeniyle net olarak laktat yapımını artırmaktadır. Diyaliz tedavisi bikarbonat temini, iyonize kalsiyum düşüşü, hipervolemi ve hiperozmolalite gibi tedavinin klasik komplikasyonlarından koruduğu gibi metformin gibi laktik asidozla ilişkili maddelerin de kandan temizlenmesine yardımcı olarak sebebe yönelik tedaviye katkı sağlamaktadır. Bikarbonatın daha yavaş infüzyonu, hemodinamik instabilizasyonun daha az olması gibi sebeplerle aralıklı diyaliz yerine sürekli diyaliz tercih sebebidir (3).

KAYNAKLAR

1. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014 Jul;17:76-100. doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007.
2. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*. 1980 Feb;92(2 Pt 1):227-37. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-227.
3. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMra1309483.

DİYABET TEDAVİSİ SIRASINDA HIPOGLİSEMİ

ÖZET

İnsülin sekretoğolarına ve insülin tedavisine eşlik eden şeker düşüşüne, bozulmuş defansif yanıtın eşlik etmesiyle oluşan iyatrojenik hipoglisemi, diyabet tedavisinin optimizasyonunda karşımıza çıkan en önemli bariyerlerden birisidir. Tip 1 diyabetlilerin neredeyse tamamında ve ileri dönem tip 2 diyabetlilerin birçoğunda tekrarlayan morbiditeye, hatta mortaliteye neden olur. Diyabet tedavisi sırasında hipoglisemiyi minimuma indirme stratejisi, ilaç seçimi ve diyabet tedavisi ile ilgili teknolojilerin uygulamasına ek olarak problemin tanımlanmasını, her bir risk faktörünün gözden geçirilmesini ve intensif tedavi prensiplerinin uygulanmasını içerir. **Anahtar kelimeler:** İyatrojenik hipoglisemi, insülin, sülfonilüre, hipoglisemi duyarsızlığı

DIYABETTE KLİNİK PROBLEM OLARAK HIPOGLİSEMİ

Glukoz regülasyonunun optimal sağlanması tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon riskini azaltır. Temel olarak insülin sekretoğoları ve insülin tedavisi sonucu ortaya çıkan iyatrojenik hipoglisemi diyabet tedavisi sırasında normogliseminin sağlanması önünde en önemli engeldir. İyatrojenik hipoglisemi, T1DM ve ileri dönem T2DM’lerde rekürren morbidite ve hatta mortaliteye sebep olabilir. Özellikle tekrarlayan hipoglisemiler sonrası defans mekanizmaları bozularak hipoglisemi derinliğini ve sıklığını artırır ve bir kısır döngü oluşturur.

T1DM hastalarında asemptomatik hipoglisemi sıklığı tam olarak bilinmemektedir (farkına varamama, bildirilmeme). Asemptomatik epizotlar hipoglisemiye karşı savunma mekanizmasını bozduğundan benign bir durum olarak değerlendirilemez. T1DM hastalarının haftada ortalama 2 kez semptomatik hipoglisemi, yılda ortalama 1 kez dışarıdan yardım gerektiren hipoglisemi atağı yaşadığı tahmin edilmektedir. Hipoglisemi atakları uzun dönemde kognitif fonksiyonları bozar. Eğer uzun süreli ve derin olursa kalıcı beyin hasarı ile sonuçlanabilir. Özellikle altta kardiyak anormalliği olanlarda ritm bozukluğu riskini artırır. Hipogliseminin prokoagülan ve proaterotrombotik olduğu gösterilmiştir. Ciddi hipoglisemi atakları ile ilişkili ölüm riskinde artış, atak oluşumundan 1 yıl sonrasına kadar devam edebilir. T1DM hastalarda hipoglisemiye ölüm riski ise sanıldığından daha ciddi orandadır (%6-10) (1). T2DM hastalarında kişi bazında iyatrojenik hipoglisemi daha seyrek olmasına rağmen hasta oranının çok daha fazla olmasından dolayı prevalans totalde daha sıktır. İnsülin tedavisi sırasında bile T2DM hastalardaki hipoglisemi oranı T1DM hastaların 1/3’ü kadardır. Otonomik disfonksiyona bağlı savunma mekanizmalarında bozulma nedeniyle ileri dönem T2DM hastalardaki hipoglisemi sıklığı T1DM hastalarınınkine yaklaşıyor. T2DM hastalarında hipoglisemiye bağlı mortalite oranları tam bilinmemekle birlikte sülfonilüre ilişkili ciddi hipoglisemi atağı geçiren hastaların %10’u ölmektedir (2).

HİPOGLİSEMİNİN TANIMLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI

Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu diyabet tedavisi ile ilişkili iyatrojenik hipoglisemiye 3 basamak altında değerlendirmiştir;

1. basamak hipoglisemi; Kan glukozunun <70 mg/dL (3.9 mmol/L) olması alarm seviyesi olarak kabul edilir. Bu seviyede hastaya hızlı etkili karbonhidrat verilmesi ve tedavi dozlarının modifikasyonu gerekmektedir.

2. basamak hipoglisemi; Kan glukozunun ya da parmak ucu ölçümlerinin <54 mg/dL (3 mmol/L) olması ciddi hipoglisemi kabul edilir.

3. basamak hipoglisemi (şiddetli hipoglisemi); Spesifik bir glukoz eşiği olmaksızın kognitif bozukluğa yol açan ve dışarıdan yardım gerektiren hipoglisemi atağıdır (3,4).

HİPOGLİSEMİ FİZYOLOJİSİ VE DİYABETİKLERDEKİ PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Diyabetik olmayan bireylerde glukozun fizyolojik sınırlardaki düşüşü insülin sekresyonunda azalmaya sebep olur. İnsülin salgısındaki düşüşe glukagon ve epinefrin salgısında artış eşlik eder. Böylece hepatik/renal glukoz üretimi ve kas/yağ dokusundan glukoneojenik prekürsör salınımı artar, glukozun periferik kullanımı azalır. Bu mekanizmalar tüm T1DM ve ileri dönem T2DM hastalarda bozulmuştur. İyatrojenik hipoglisemi daha çok hafif-orta seviyeli bir insülin fazlalığına, karbonhidrat alımındaki azalma, uyku, egzersiz, fizyolojik ve/veya davranışsal savunma mekanizmalarındaki bozukluğun eşlik etmesiyle ortaya çıkar. T1DM hastalarda β hücre kaybı olduğundan glukoz düşüşüne insülin sekresyonunda azalma eşlik edemez. β hücre sinyalizasyonundaki bozulma ile ilişkili olarak glukagon ve epinefrin sekresyonu da bozulmuştur. Buna bağlı olarak bozulan sempatoadrenal cevap hipoglisemi duyarsızlık sendromuna yol açar. Hipoglisemi ilişkili otonomik yetmezlik konsepti, yukarıda belirtilen mekanizmalarla önceden oluşan bir hipoglisemi atağının defektif glukoz kontr-regülasyonuna ve hipoglisemi duyarsızlığına sebep olarak hipogliseminin tekrarlaması için bir kısır döngü oluşturduğunu anlatmaktadır (1).

DİYABETİK HASTALARDA İYATROJENİK HİPOGLİSEMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Klasik Risk Faktörleri

- Özellikle ileri dönem/debil hastalık döneminde ve/veya yanlış tip ile yapılan tedavi sırasında insülin (ya da insülin sekreog) dozunda fazlalık,
- Ekzojen glukoz alımında azalma
- Glukoz kullanımı ya da insülin hassasiyetinde artış (egzersiz, gece yarısı, kilo kaybı)
- Endojen glukoz üretiminde azalma (alkol alımı, karaciğer yetmezliği)
- İnsülin klirensinde azalma (renal yetmezlik)
- Klasik diyabetik otonomik nöropati (1).

Hipoglisemi ilişkili Otonomik Yetmezlik Düşündürülen Risk faktörleri

- Mutlak endojen insülin eksikliğinin derecesi. Diyabet hastalığının süresi ile ilişkilidir ve eksikliği ne kadar belirginse hipoglisemi riski o kadar fazladır.
- Şiddetli hipoglisemi ve/veya hipoglisemi duyarsızlığı öyküsü olan birinde yakın zamanda gelişmiş olan hipoglisemi atağı,

- Agresif glisemik kontrol hedefi. Hipogliseminin herhangi bir HbA1c seviyesinde oluşabileceği ve hipoglisemi oluşmadan da düşük HbA1c değerleri elde edilebileceği unutulmamalıdır (5).

DIYABETİK HASTALARDA HIPOGLİSEMİDEN KORUNMA

Diyabetik bireylerde hipogliseminin tedavisinden ziyade korunmak tercih edilir. Egzersiz periyodu, gece yarısı dönemi, şoför, yaşlı ve gebe hastalar, diyabet tedavisi ile ilişkili hipoglisemiden korunmada özellikli durumlardır. Hipoglisemiden korunma hipoglisemi risk azaltılması pratiklerini içerir. Bu pratikler 4 basamak içerir:

1. Problemi tanımak; Hastalarla her görüşmede hipoglisemi deneyimleri sorgulanmalı ve şeker ölçümlerini gözden geçirilmeli, hipoglisemik değerlerin ne olduğu ve hangi seviyede hangi semptomların ortaya çıkacağı anlatılması faydalı olacaktır (5).
2. Konvansiyonel risk faktörlerinin gözden geçirilmesi;
3. Hipoglisemi ilişkili otonomik yetmezlik düşündürülen risk faktörlerinin gözden geçirilmesi;
4. İntensif glisemik tedavi ile ilgili prensiplerin uygulanması;

Bu prensipler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

İlaç seçimi;

Özellikle riskli hastalarda eğer mümkünse sülfonilüre veya glinid kullanımından kaçınılmalı, insan insülinleri yerine analog insülinler tercih edilmelidir.

Diyabet tedavi teknolojilerinin selektif olarak uygulanması;

Sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) özellikle de sürekli glukoz monitörizasyonu (CGM) ile birlikte kullanılması durumunda şeker regülasyonunda ve hipoglisemi süresini kısaltmada se tedaviye üstünlük sağlayabilir.

Glisemik hedeflerin kişiselleştirilmesi;

Kişisel glisemik hedefi hasta bazında beklenen potansiyel fayda (mikro/makrovasküler komplikasyonların geciktirilmesi veya önlenmesi) ile rekürren morbidite ve mortalite riski arasındaki denge belirler. Gebe olmayan yetişkinlerin önemli bir kısmında HbA1c <7 (53 mmol/mol) kabul edilebilir bir seviyedir. Seçilmiş kişilerde, komorbidite yoksa (özellikle kardiyovasküler) ve uzun bir yaşam süresi bekleniyorsa hedef <6.5 (48 mmol/mol) olabilir. Çocuk ve adolesanlarda genellikle <7.5 (58 mmol/mol) hedeflenmelidir. Yaşlı ve komorbiditesi olan bireylerde ise daha yüksek (7.5-8, 58-64 mmol/mol) HbA1c değerleri hedeflenmelidir (4).

Yapılandırılmış hasta eğitimi;

Kullanılan ilaçların ne zaman ve nasıl hipoglisemiye sebep olabileceği, egzersiz ve öğün planlamasının nasıl yapılacağı konusunda eğitim hipoglisemiyi azaltırken HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Hipoglisemiden kısa süreli ve özenli kaçınma;

2-3 haftalık bir süre için hipoglisemiden kısa süreli sıkı bir korunma sağlanmalıdır (5).

DIYABETİK HASTALARDA HIPOGLİSEMİNİN TEDAVİSİ

Parmak ucu ölçümleri veya CGM ile tespit edilen asemptomatik hipoglisemi ve hafif-orta şiddetli semptomatik hipoglisemiler, hastaların glukoz tablet, karbonhidrat içeren hafif içecekler, meyva suları, şekerlemeler, diğer atıştırma malzemeleri veya öğünlerle efektif olarak kendi başlarına tedavi edilebilir. Bu durumda önerilen 20 gram karbonhidrattır. Bu miktar eğer gerekli ise 15-20 dakikada bir tekrarlanabilir. Hiperinsülinemi varlığında alınan karbonhidrata glukoz

yanıtı 2 saat kadar sürer. Dolayısı ile glukoz seviyesinin geçici olarak yükseltildiği bu dönemi takiben genellikle ek bir ara öğün veya zamanı gelmişse ana öğün alınması önerilmektedir. Nöroglükopeni nedeniyle hasta karbonhidrata ulaşamıyor ya da oral olarak alamıyorsa parenteral tedavi gereklidir. Bu durumda hasta tip 1 diyabetik ise hipoglisemiyi tanıyan ve tedavi edebilen eğitimli bir hasta yakını tarafından 1.0 gram glukagon sc veya im olarak uygulanır. Böyle bir imkan söz konusu değilse veya hasta tip 2 diyabetikse en yakın sağlık kuruluşuna götürülmelidir. Parenteral tedavide dekstroz solüsyonları 20-25 gram glukoz içerecek şekilde ve bolus olarak hastaya intravenöz yolla uygulanmalı, şuur açılana ve glukoz değeri yükselene kadar tedavi tekrarlanarak devam edilmelidir. Uzun etkili insülinler ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklere bağlı hipoglisemiler tekrarlayabileceğinden hasta takip edilmeli, gerekli görülürse interne edilmeli ve diyabet eğitimi tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. American Diabetes Association. 2nd ed. Alexandria, VA: 2013.
2. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med. 1989 Nov 2;321(18):1231-45. doi: 10.1056/NEJM198911023211805.
3. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S55-S64. doi: 10.2337/dc18-S006.
4. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):155-157. doi: 10.2337/dc16-2215.
5. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1583-91. doi: 10.2337/dc15-0279.