TÜRK DİYABET YILLIĞI 2015-2016

Year Book of Turkish Diabetology 2015-2016

Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti tarafından hazırlanmıştır

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRK DİYABET CEMİYETİ

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2015-2016

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2015-2016
(Year Book of Turkish Diabetology)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 52. sini düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir.

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

Türkiye Diyabet Vakfı

Türk Diyabet Cemiyeti

MİKROBİYOTAYI DEĞİŞTİRMEK METABOLİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE BİR ÇÖZÜM OLABİLİR Mİ?

Doç. Dr. Abdullah TAŞLIPINAR, Uzm. Dr. Yalçın BAŞARAN
GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara

Obezite ve tip 2 diyabetin artan prevalansı insan genomundaki, beslenme alışkanlığındaki veya günlük fiziksel aktivitedeki değişiklikler ile açıklanamamaktadır. Bu noktada obezite ve ilişkili hastalıkların etyolojisinde giderek çevresel faktörlere daha çok odaklanılmaktadır. Hayatın her aşamasında enerji dengesine katkısı olduğu gösterilmiş bir çevresel faktör olan bağırsak mikrobiyotası olarak isimlendirilen bu faktörün, hem insan hem de hayvan çalışmalarında, obezite ve diyabet ile sonuçlanabilen birçok intestinal biyolojik fonksiyonda ve yağ kitlesi gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.

Bakteriler yaklaşık olarak 2.5 milyon yıldır dünyadaki yaşamlarını sürdürmektedir. Bizler ise, bu mikroorganizmaların egemenliğindeki dünyaya adapte olarak hayatımızı devam ettirmekteyiz. Çünkü, insan mikrobiyotası 10-100 trilyon mikroorganizmadan oluşmaktadır ve bu sayı insan vücudunda bulunan tüm hücre sayısının 10 katından fazladır. Bunların büyük bir çoğunluğunu bakteriler, çok az bir kısmını ise virüs, fungus, protozoa ve arkaeler oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu genom (mikrobiyom) insan genomunun 150 katı büyüklüğünde bir gen topluluğunu (yaklaşık olarak 3 milyon geni) kodlamaktadır. Her bireyde 1000'den fazla bakteri türü bulunmaktadır. Filum düzeyinde incelendiğinde bunlardan özellikle Bacteroidetes ve Firmicutes'ler %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Diğer %10'luk kısmını ise Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia meydana getirmektedir.

Mikrobiyota için bağırsak, mikroorganizmaların yoğun bir şekilde yerleşmiş olduğu bir organdır. Gastrointestinal sistem yaklaşık 200 m2 yüzey alanı ve zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Bu mukozal yüzey inflamasyona neden olabilen patojenik bakterilerin ve/veya bakteriyal fragmanların vücuda girdikleri başlıca bölgedir. Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal hücre konsantrasyonları mideden kolona gidildikçe belirgin olarak artmaktadır. Örneğin, bakteriyel içerik midede <103/ml, jejunumda 104/g, ileum distalinde 107/g, ve kolonda 1012/g düzeylerindedir.

Başlangıç mikrobiyotası anneden vajinal ve fekal kontaminasyon ile kazanılmaktadır. Sonrasında ise, bağırsağın mikrobiyal içeriği yaş, cinsiyet, coğrafik bölge, etnik grup, beslenme alışkanlıkları ve besin içerikleri ile alınan antibiyoterapilere göre yeniden değişmekte ve yaşam süresince bir çok faktör tarafından etkilenebilmektedir. Vücudumuzun sayıca büyük bir bölümünü oluşturan bu partnerlerimizin birçok önemli görevleri bulunmaktadır. Bu etkilerini hücresel düzeyde karmaşık moleküler ve biyolojik mekanizmalar aracılığıyla yaparlar. Örneğin, sindirilemeyen

lifleri fermente ederek kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) dönüştürmekte, ayrıca vitamin ve hormon üretiminde, aminoasit biyosentezinde, safra asidi enterohepatik döngüsünde, bağırsak geçirgenliğinin korunmasında ve immün sistem yanıtında rol oynamaktadırlar.

Son zamanlarda yapılan birçok deneysel çalışmada mikrobiyotadaki mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması veya çeşitliliğin azalması sonucu yağ dokusunda ve insülin direncinde artış, dislipidemi ve kronik bir inflamasyonun geliştiği gösterilmiştir. Bu inflamasyon ayrıca bir çok otoimmün hastalığın gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Diyabetik, obez ve sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotasını karşılaştırdığımız bir çalışmada bakteri düzeyleri açısından her 3 grup arasında anlamlı farklılıklar olduğunu tespit ettik. Daha da önemlisi hem adipozite belirteçlerinin (kilo, VKİ, bel çevresi) hem de glisemik kontrol belirteçlerinin (AKŞ, HbA1c) bakteri düzeylerindeki bu değişikliklerden etkilendiğini gösterdik.

Probiyotikler ve prebiyotikler ile yapılan insan ve hayvan çalışmalarında obezitenin sağlatımı konusunda olumlu sonuçlar rapor edilmiştir.''Probiyotik'' terimi ''hayat için'' anlamındadır. Amerika'nın Gıda ve Tarım Organizasyon (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) probiyotikleri yeterli miktarda verildiklerinde konakçıda faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamıştır. Özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium cinslerine ait probiyotik suşları obeziteyi ve obeziteyle ilişkili komplikasyonları iyileştirebilmektedir. Bu etkilerini bağırsak mukozasına patojen adezyonunu azaltarak, mukozal bütünlüğü ve intestinal bariyer fonksiyonları düzelterek yaparlar. Tip 2 diyabetlere 300 g/gün (Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium lactis içeren probiyotik yoğurt ile geleneksel yoğurdun 6 hafta boyunca verilmesi ile yapılan karşılaştırmada diyabetiklerde açlık kan şekeri ve HbA1c'nin azaldığını belirten çalışmalar vardır. Prebiyotikler ise gıdaların emilmeyen, ancak konakçıya faydalı olan bazı bağırsak bakterilerinin çoğalmasını olumlu etkileyen ve KZYA üretimini arttıran yiyecek bileşenleridir. Bunlar sindirilmeden kolondaki bakterilerce fermente edilmektedir. Fermentasyon sonucu ise kolon hücreleri için gerekli enerji ve KZYA'leri oluşmaktadır. Özetle, mikrobiyotadaki değişiklikler veya mikrobiyota bileşenlerini değiştirmek, metabolik süreçleri etkileyebilmekte ve metabolik bozukluğu düzeltebilir gözükmektedir. Ne yazık ki probiyotik veya prebiyotik kullanımı ile sınırlı sayıda bakteri veya besin maddesi verilebildiğinden dolayı bunların etkileri kalıcı olmamaktadır.

Bu açıdan değerlendirildiğinde, fekal mikrobiyota trasplantasyonu (FMT) bağırsağın bakteriyel çeşitliliğini temsil etmesi açısından umut vadeden yeni bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir. Aslında psödomembranöz kolit tedavisinde FMT, uygulama biçimleri değişmekle birlikte 14. yy'dan itibaren başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Halen Clostridium difficile'ye bağlı tekrarlayan psödomemranöz kolit tedavisinde antibotikle bozulan barsak florasını restore etmek için FMT uygulanmakta ve %92 gibi bir tedavi başarısı bildirilmektedir. Ancak, bu uygulamanın metabolik veya otoimmun hastalıkların tedavisinde bir alternatif olup olamayacağı henüz tam bilinmemektedir. Bu konudaki bilgilerimiz henüz hayvan çalışmaları veya birkaç vakayla sınırlı insan çalışmaları düzeyindedir. Örneğin, normal mikrobiyotası olan farelerden mikrobiyotası olmayan farelere fekal trasplantasyon yapıldığında bu farelerde 14 gün gibi kısa bir süre içerisinde belirgin insülin direnci ve adipozitenin geliştiği gösterilmiştir. Yine, başka bir çalışmada zayıf farelerden obez farelere mikrobiyota trasplantasyonu yapıldığında adipozitenin ve insülin direncinin gerilediği saptanmıştır. VKİ'si düşük

bireylerden metabolik sendromu olan hastalara bağırsak mikrobiyota infüzyonu yapıldığında hem insülin duyarlılığının arttığı hem de bağırsağın bakteriyel çeşitliliğinin restore edildiği gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmadaki olgu sayısı çok azdır ve geniş katılımlı çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

İnflamasyon, insülin direnci, obezite ve metabolik süreçler arasındaki ilişkiye dair bilgilerimize eklenen bağırsak mikrobiyotası ve etkilerine dair bilgiler çok yenidir. Bu bilgiler, her zaman olduğu gibi yeni sorulara da kapı açmaktadır: Mikrobiyota doğrudan hücre kütlesini etkiliyor mu? Mikrobiyota ve adacık genetiğinin epigenetik etkileşimi var mı? Antidiyabetik tedavi seçenekleri ile mikrobiyota ilişkisi nasıldır? Bariyatrik cerrahide tip 2 diyabet rezolüsyonu mikrobiyota ile mi ilişkilidir? Rifaximin, mikrobiyotayı modüle ediyor, tip 2 diyabetlerde etkisi nasıl olmaktadır? Henüz yanıtlarını bilmediğimiz bu soruların aydınlatılması, obezite diyabet ekseninde yeni ufuklar açacaktır.

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası metabolik kontrol ile ilişkili olarak görünmektedir. Ancak, nedensellik boyutu net olmayan bu ilişki tavuk-yumurta hipotezine benzemektedir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu ile mikrobiyota içeriğini ve çeşitliliğini düzeltmek mümkün olup, bu yöntem metabolik hastalıkların tedavisinde etkili bir alternatif olabilir. Böylece, bağırsak mikrobiyotasın modifikasyonu ile obezite veya diyabet ortaya çıkmadan engellenebilecek veya geciktirilebilecektir. Bu konuda planlanmış randomize kontrollü insan çalışmalarına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Zhao L.The gut microbiotaandobesity: fromcorrelationtocausality. NatRevMicrobiol. 2013 Sep;11(9):639-47. doi: 10.1038/nrmicro3089. Epub 2013 Aug 5.
2. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C.Thefunction of ourmicrobiota: who is outthereandwhat do they do? Front Cell InfectMicrobiol. 2012 Aug 9;2:104.
3. Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiotacomposit ionanditseffects on obesityandinsulinresistance. CurrOpinClinNutrMetabCare. 2014 Jul;17(4):312-8.
4. Basaran Y, Taslipinar A, Bolu SE, Saracli MA, Turker T, Meric, C, Haymana C, Baskoy K, Dinc M, Deniz F, Yazici M, Aydogdu A, Sonmez A, Azal O. Comparison of Gut microbiota in obese diabetic and healthy control individuals. LBSU 1076. Diabetes Obesity Translational.ENDO 2015 Chicago.
5. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, et al. Transfer of intestinalmicrobiotafromleando norsincreasesinsulinsensitivity in individualswi thmetabolicsyndrome. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):913-6.e7.
6. Million, M., Lagier, J.C., Yahav, D., Paul, M., Gut bacterial microbiota and obesity, Clin, Microbiol. Infect., 19 (4), 305-313, 2013.
7. Moreira, A.P., Texeira, T.F., Ferreira, A.B., do CarmoGouveiaPeluzio, M., de Cassia GoncalvesAlfenas, R., Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia, Br. J. Nutr., 108 (5), 801-809, 2012.
8. Angelakis E, Lagier JC.Samples and techniques highlighting the links between obesity and microbiota.MicrobPathog. 2016 Jan 30. pii: S0882-4010(15)30220-5.
9. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. Nutrition 2012

BARİATRİK CERRAHİNİN FİZYOLOJİK TEMELLERİ, ENDİKASYONLARI, KONTRENDİKASYONLARI, DİYABETTE BARİATRİK CERRAHİNİN YERİ

Irmak SAYIN, Ahmet ÇORAKÇI,

Ufuk Üniversitesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Dünya genelinde ve ülkemizde obezite prevelansı ve buna paralel olarak Tip 2 Diyabetes mellitus (Tip2DM) görülme riski pandemi şeklinde artmaktadır. Framingham verilerine göre kişilerin yaşam boyu fazla kilolu olma riski %50, obez olma riski ise %25'tir (1).Ülkemizde yapılan en geniş çalışmalardan biri olan TURDEP-I, 1997-1998 yıllarında obezite sıklığı ortalama %22.3 (E:%12.9, K:%29.9) olarak saptanırken, 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise 12 yıl içerisinde obezite oranında artış kadınlarda %34, erkekelerde %107 olmuştur. TURDEP-II'de morbid obezite oranı %3.1'di. Aynı çalışmalarda obezite artışına paralel olarak Tip 2DM artışı da %90'dan fazla saptanmıştır (2,3).

Obezite, Tip2DM veya metabolik sendromun diğer komponentleri ile birlikte bulunsun veya bulunmasın tedavi alternatiflerinden birisi de bariyetrik cerrahidir. Son yıllarda obezite tedavisinde yaşam biçimi değişikliğine (beslenme tedavisi ve egzersiz) ek olarak ilaç tedavisindeki gelişmelere rağmen yeterli başarı sağlanamamıştır. İster diyabetik olsun ister non-diyabetik obez olsun bazı olgularda yeterli kilo kaybı sağlansa da sürdürülebilir olmamakta ve karşımıza çok daha fazla kilo almış olgu olarak çıkmaktadır. Böyle olgularda özellikle morbid obezite varlığında bariatrik cerrahi bir tedavi alternatifi olabilir.

Bariatrik—metabolik cerrahi

Bariatrik cerrahi yunanca "baros" yani kilo kelimesinden gelmektedir. Kilo kaybı sağlayacak cerrahi girişimleri tanımlar. Çok sayıda araştırmada, bariatrik cerrahinin anlamlı düzeyde ve sürdürülebilir bir kilo kaybı sağladığı ve bununla ilişkili olarak obezite ile ilgili komorbiditeleri önlediği gösterilmiştir (4-6). Ancak gerçekte kilo kaybı bariatrik cerrahinin sonuçlarından sadece birisidir. Bunun yanı sıra bariatrik cerrahinin kilo kaybından bağımsız olarak pek çok metabolik etkisi gösterilmiştir (7). Bu nedenle günümüzde sıklıkla "bariatrik-metabolik cerrahi" terimi kullanılmaktadır.

Bariatrik cerrahide hasta seçim kriterleri

Cerrahi uygulama uzun süreli takip ve değerlendirmelerin oluşturacağı bariatrik programın bir parçası olup, multidisipliner yaklaşımın bir basamağını oluşturur. Multidisipliner değerlendirmelere katılan uygun şekilde bilgilendirilmiş, motivasyonu iyi olan hastalarda cerrahi tedavinin sonuçları daha iyidir. Bariatrik cerrahi uygulanacak hastalar; işlemin yararları, cerrahinin olası risk ve erken-geç komplikasyonları, ömür boyu beslenme konusunda takip ve danışmanlık gereksinimi ile biyokimyasal takibin gerekliliği konusunda açık ve ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir (8).

Bariatrik cerrahi endikasyonları

Tablo 1: Bariatrik cerrahi endikasyonları ve kontrendikasyonları

➢ BMI >40 kg/m2 veya BMI>35 kg/m2 birlikte ek hastalık (tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) olması
➢ Ameliyat riskinin kabul edilir olması
➢ Cerrahi dışı tedavilerin başarısız olması
➢ Psikiatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlığının olmaması
➢ Hastanın iyi motivasyonlu, ameliyatı ve sekellerini biliyor olması
➢ Cerrahinin getireceği yaşamı engelleyecek medikal problemlerin olmaması
➢ Kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması
➢ Aile ve sosyal çevre desteğinin tam olması
Kontrendikasyonlar ➢ Major depresyon veya psikoz ➢ Yeme bozuklukları (Binge eating) ➢ Alkol ve/veya uyuşturu bağımlılığı ➢ Anestezi riskini arttıran kalp hastalığı ➢ Ciddi koagulopatiler ➢ Postop nutrisyonel ihtiyaçları karşılayamayacak olmak ➢ Uzun süreli tıbbi izlemi gerçekleştiremeyecek hastalar ➢ Kısa vadede hayatı tehdit eden hastalık varlığı ➢ Kendine bakamayacak veya bu tür bir bakımı sağlayabilecek uzun süreli aile veya sosyal desteği olmayan hastalar
Tartışmalı alanlar ➢ İleri yaş (≥65) ➢ Genç yaş(<18)

ve kontrendikasyonları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Etki mekanizmasına göre en sık uygulanan bariatrik cerrahi işlemleri Tablo-2'de özetlenmiştir (11).

Tablo 2: En şık uygulanan bariatrik cerrahi işlemleri

1. Restriktif ✓ Laparaskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB) ✓ Sleeve gastrektomi (SG) ✓ Vertikal band gastroplasti (VBG)
2. Malabsorbtif ✓ Biliopankreatik diversiyon (BPD) ✓ Jejunoileal bypass (JIB)
3. Malabsorbtif – Restriktif ✓ Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ✓ BPD ile beraber duodenal switch (DS)

Tablo 3: Bariatrik cerrahinin fizyolojik temelleri

	RYGB	VSG	LAGB
İştah	↓	↓	↓
Plazma ghrelin	↑ ↓ ↔	↓	↑
Plazma GLP-1*	↑	↑	↔
Plazma PYY**	↑	↑	↔
Plazma Oksintomodulin	↑	?	?
Plazma CCK***	↔	↔ ↑	?
Plazma Leptin	↓	↓	↓
Gatrik boşalma	↑ ↓	↑	↔
Kalorik malabsorbsiyon	Yalnızca yağlar için minimal	?	?
Enerji harcanması	↑ ↓ ↔	↔	?
Gıda tercihleri	Yağ ve şeker tüketiminde azalma	Yağ ve şeker tüketiminde azalma	Yağ ve şeker tüketiminde artma ya da aynı kalır
Glisemik düzelme	Kilodan bağımlı – bağımsız / erken – sürekli	Kilodan bağımlı – bağımsız / erken – sürekli	Kilo bağımlı / kademeli - sürekli
Erken postprandial insülin salınımı	↑ /Erken - sürekli	↑ /Erken - sürekli	↔
İnsülin direnci	↓	↓	↓
Plazma safra asitleri	↑	↑	↔
Barsak mikrobiotası	Anlamlı değişiklikler	?	?

*GLP-1:Glukagon-benzeri peptid-1 **PYY:Peptid YY *** CCK:Kolesistokinin

Bariatrik cerrahinin etkileri malabsorbsiyon ve mide rezeksiyonunun etkileşimlerinin yanında açlık ve tokluğu etkileyen hormonal ve nöral sinyallerdeki değişim sonucunda ortaya çıkar. Bu değişimler Tablo-3'te özetlenmiştir (12).

DİYABETTE BARİATRİK CERRAHİNİN YERİ

Diyabet operasyon riskini arttıran önemli bir komorbidite olmakla birlikte, kılavuzlar kilo kontrolü sağlayan diğer yöntemlere rağmen ciddi obezitesi (VKİ>35 kg/m2) ve komorbiditeleri olan diyabetik hastalarda bariatrik cerrahiyi önermektedir. Diyabet beta hücre fonksiyonlarının giderek bozulması ile karakterize progresif bir hastalık olduğundan bazı endokrinologlar hastalığın erken döneminde agresif kilo kaybını desteklemektedir.

BARİATRİK CERRAHİ DİYABETE

NASIL ETKİ EDER?

Kilo kaybı insülin duyarlılığını arttırır

Bariatrik cerrahi sonrası zorunlu kalori kısıtlaması, negatif enerji dengesi ve kilo kaybı insülin direncini azaltır. Bu etkiler hem gastrik restriktif prosedürler hem de gastrik bypass prosedürlerinde ortaya çıkar (13).

Lipotoksisite ve inflamasyonda azalma

Bir başka teoriye göre bariatrik cerrahi; düzensiz yağ asidi dengesi, dokulardaki lipid metabolitleri ve adipositler tarafından salgılanan hormonlar üzerine olan doğrudan ve dolaylı etkileri ile insülin direncini azaltmaktadır. Buna dair en güçlü kanıt RYGB sonrası insülin duyarlılığının tek başına kilo kaybına göre beklenenden çok daha fazla artmış olmasıdır. Cerrahiden bir yıl sonra olguların VKİ>30 kg/m2 olsa bile insülin duyarlılıklarının VKİ normal olan olgular ile benzer olduğu saptanmıştır (14). Bu durum intestinal bypass prosedürlerinin, gastrik restrifktif prosedürlerden farklı olarak yalnızca kalori kısıtlamasının yarattığı kilo kaybından farklı mekanizmalarla da etki ettiğini göstermektedir.

Barsak hormonları üzerine olan etkiler

Hindgut hipotezi: Konsantre besin maddelerinin (özellikle glukoz) distale hızlı geçişi, hiperglisemi ve obezitenin geriye dönüşünü sağlayacak insülinotropik ve iştahı kontrol eden maddelerin üretiminde artış ile sonuçlanır. İleumda nutrientten zengin kimus varlığı; gastrointestinal motiliteyi, gastrik boşalma hızını, ince barsak transitini yavaşlatır ve sonuç gıda alımı azalır (15). Ayrıca direkt olarak besin maddelerinin direkt olarak distal barsağa geçişi GLP-1 gibi L hücre peptidlerinin artmış postprandial salınımı ile ilişkilidir (16).

Foregut hipotezi: Duodenumda besin maddelerinin etkileşimi diyabetojenik ve anti-inkretiktir, duodenumun bypass edilmesi bu etkiyi ortadan kaldırabilir (17).

DİYABETTE BARİATRİK CERRAHİDE KAR – ZARAR ORANI

Diyabet, obezite cerrahisi sonrası gelişebilecek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabete bağlı olarak iyileşmenin gecikmesi anostomoz yerinde kaçak gelişmesi açısından da kuvvetli bir risk faktörüdür (18). Diğer yandan, bariatrik cerrahinin diyabetli bireylerde remisyon sağladığı ve sıkça rastlanan dislipidemi, hipertansiyon gibi ek risk faktörlerini olumlu yönde etkilediği, diyabet ile ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi azalttığı bir gerçektir.

Tablo 4: Diyabet remisyon kriterleri

PARSİYEL REMİSYON *Diyabet için tanı eşiğinin altındaki glisemik değerler (Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında ve HbA1c< %6,5) *En az 1 yıl süre ile *Aktif farmakolojik tedavi almaksızın
KOMPLET REMİSYON *Normal glisemik değerler (Açlık plazma glukozu <100mg/dl ve HbA1c< %6) *En az 1 yıl süre ile *Aktif farmakolojik tedavi almaksızın
UZAMIŞ REMİSYON *En az 5 yıl süre ile komplet remisyon

30 ile 60 yaş arası, VKİ ≥35 kg/m2, en az 5 yıldır diyabet öyküsü ve HbA1c≥%7 olan 60 Tip 2 DM'li hastada konvansiyonel medikal tedavi ile bariatrik cerrahi yöntemlerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, primer sonlanım noktası diyabet remisyonu olarak kabul edilmiş ve çalışma sonucunda, obez diyabetiklerde bariatrik cerrahinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir (19).

Diyabet remisyonunu tanımlamada kullanılan kriterler Tablo -5'te özetlenmiştir (20).

Yaş ortalaması 48±8 yıl, başlangıç ortalama VKİ: 36.0±3.5 kg/m2 ve HbA1c % 9.3±1.5 olan, 150 obez ve kontrolsüz DM hastasının (%68 kadın) randomize edildiği bir çalışmada yoğun medikal tedavi veya yoğun medikal tedavi ile birlikte RYGB veya SG yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktasının HbA1c ≤ % 6 olduğu çalışmanın sonucunda 3 yılda primer sonlanım noktasına ulaşan hasta oranı medikal tedavi grubunda % 5, RYGB grubunda % 38 ve SG grubunda % 24 saptanmıştır (21).

Mevcut veriler, gastrik bypass cerrahisi sonrası diyabet ile ilişkili mortalitede %92 oranında bir azalma olduğunu göstermektedir (22). 14 çalışmanın incelendiği, ortalama yaşın 48 ve takip süresinin 2-14.7 yıl olduğu, toplam 29.208 bariatrik cerrahi hastası ile 66.200 kontrol vakasını içeren bir meta-analizde; bariatrik cerrahi grubunda mykard enfarktüsü, inme, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede, kontrol grubuna göre riskin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (23).

Bariatrik cerrahinin diyabet ve diğer komorbiditelere olan etkisi Tablo-6 'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Bariatrik cerrahinin diyabet ve diğer komorbiditelere etkisi

	Tam yanıt (%)	Düzelme (%)
Diyabet [24]	78	87
Hipertansiyon [25]	62	79
Uyku apnesi [26]	78	86
Hiperlipidemi [27]	66	95
Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı [28]	83	-
Nekroinflamatuar aktivite [28]	93	-

SONUÇ

Bariatrik cerrahi diyabet tedavisinde etkin gözükmekle birlikte, bu durum tam bir remisyon olarak değerlendirilmemelidir. Remisyonu takiben diyabetin tekrar ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum için en önemli risk tekrar kilo alımıdır. Ülkemizde de bariatrik operasyonların sayısı giderek artmakta olup, ulıusal kılavuz ve hasta takip programları oluşturulmalıdır. Bariatrik cerrahi; beklenen yaşam süresi uzun, nispeten genç, ciddi obezitesi ve komorbiditeleri olan, diğer yöntemlerin başarısız olduğu ve kabul edilebilir cerrahi riske sahip hastalarda kullanılmalıdır. Ancak kesin sonuçlar için büyük, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D'Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study.Ann Intern Med. 2005 Oct 4;143(7):473-80.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y,

Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6.
3. İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu,2010
4. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H & Sjoöstroöm L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. Obesity Research 1999 7 477–484.
5. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, Strong MB, Vinik R, Wanner NA, Hopkins PN et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. Journal of the American Medical Association 2012 308 1122–1131.
6. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. New England Journal of Medicine 2009 361 445–454.
7. Corcelles R, Daigle CR, Schauer PR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Metabolic effects of bariatric surgery.Eur J Endocrinol. 2016 Jan;174(1):R19-28.
8. Fazıl Sağlam, Hakan Güven. Obezitenin Cerrahi Tedavisi. Okmeydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):60-65, 2014.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1991. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr 1992;52(Suppl 2):615-619.
10. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G; European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449-68.
11. Schirmer B, Schauer PR. The surgical management of obesity. Schwart's Principles of Surgery 2010; 949-978.
12. Miras AD, le Roux CW. Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery? Int J Obes (Lond). 2014 Mar;38(3):325-33.
13. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. Cleve Clin J Med. 2010 Jul;77(7):468-76.
14. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4656–4663.
15. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2608–2615.
16. Rubino F, Schauer P R, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinic al outcomes and mechanisms of action. Annu Rev Med2010;61:393–411.
17. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg. 2006; 244:741–749.
18. Fernandez AZ Jr, DeMaria EJ, Tichansky DS, et al. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. Surg Endosc 2004;18:193–197.
19. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012 Apr 26;366(17):1577-85.
20. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care. 2009;32:2133–5.
21. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):2002-13.
22. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2007;357:753–761.
23. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014 Apr 15;173(1):20-8.

24. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen M D, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009 Mar;122(3):248-256.
25. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct 13;292(14):1724-37.
26. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Am J Med. 2009 Jun;122(6):535-42.
27. Boza C, Viscido G, Salinas J, Crovari F, Funke R, Perez G. Laparoscopic sleeve gastrectomy in obese adolescents: results in 51 patients. Surg Obes Relat Dis. 2012 Mar-Apr;8(2):133-7; discussion 137-9.
28. Weiner RA. Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28(1):274-9.

PANKREATİK ADACIK REDDİNİ ÖNLEYECEK YÖNTEMLER

Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU
Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD. &
Gen ve Hücre Tedavisi Uyg. Arş. Merkezi

ÖZET

Pankreatik adacık naklinde, adacıkların etkin izolasyonu, pürifikasyonu ve transplantasyonunun yanısıra, nakledilen adacıkların reddinin önlenmesi hedeflenmektedir. Bu yöndeki deneysel çalışmalar, erken ve ileri dönemdeki adacık kayıplarının önüne geçilmesine yönelik stratejileri, ve Tip 1 Diyabet (T1D) için, tekrarlayan otoimmun mekanizmanın önlenmesini amaçlayan yaklaşımları içermektedir. Bu süreçte sıklıkla kullanılan immun baskılayıcı ilaçların ise, enfeksiyon ve kanser riski yanında adacıkları tahrip edici etkisinin de olabileceği bilinmektedir. Adacık transplantasyonunun başarısını artırmaya yönelik olarak test edilen farklı deneysel stratejiler arasında, özellikle transplantasyon öncesi ex vivo gen manipülasyon yaklaşımları dikkat çekmektedir. Metinde pankreatik adacık transplantasyonu ile ilişkili sorunlar genel olarak ele alınmış, ve adacık reddini önlemeyi hedefleyen bazı yaklaşımlar üzerinde durulmuştur.

Pankreatik Adacık Transplantasyonu

Pankreatik adacık transplantasyonu konusundaki ilk çalışmaların ne zaman başladığı konusunda farklı bilgiler mevcut olsa da, deneysel adacık izolasyonunu başarılı bir şekilde gerçekleştirmiş olan ilk araştırmacının Paul Lacy olduğu kabul edilmektedir [1]. İlk klinik adacık allotransplantasyonu ise, daha önce böbrek nakli yapılmış olan bir diyabetik hastada, 1974 yılında gerçekleştirilmiştir [2]. Klinik denemelerdeki önemli dönüm noktası, 2000 yılında yayımlanan, ve çalışmaya dahil edilen 7 hastaya steroid içermeyen immunsupresif protokolün uygulandığı Edmonton Protokolü olmuştur [3]. Edmonton Protokolü'nün başarısı ve adacık izolasyon tekniklerindeki gelişmeler, adacık transplantasyonunda önemli bir dönemin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Ancak adacık transplantasyonu sürecinde, hem prosedürün uygulanması aşamasında hem de prosedür sonrasında iyileştirilmesi gereken önemli basamaklar olduğu bilinmektedir. Adacık transplantasyonunda arzu edilen klinik başarıya ulaşılabilmesi için, farklı yaklaşımlar içeren birçok in vitro ve in vivo çalışma yürütülmektedir.

Adacık transplantasyonunun iyileştirilmesine yönelik çalışmalar, tolerans indükleme stratejileri, kök hücre temelli yaklaşımlar, alternatif nakil bölgeleri, immunsupresif protokollerin iyileştirilmesi gibi farklı stratejilere dayanmaktadır. Hem bu yaklaşımların, hem de yeni geliştirilecek stratejilerin mümkün olan en başarılı sonuçları verebilmesi için, adacık transplantasyon sürecinin ve bu süreçte ortaya çıkan sorunların moleküler mekanizmasının iyi anlaşılabilmesinin önemi bilinmektedir.

Pankreatik adacık graftlarının uzun

ömürlü olamamasının nedenleri arasında, donör indüklü inflamasyon, adacık izolasyonu ve kültürü sırasındaki olumsuz koşullar, transplantasyon sırasında ortaya çıkan inflamasyon, koagülasyon, komplement aktivasyonu, ve posttransplant hipoksi gibi faktörler sayılmaktadır. Bu süreçte arzu edilen klinik başarı seviyesine ulaşılabilmesinin önündeki en büyük engellerden birinin, transplantasyon sürecindeki birçok basamakta ortak sorun olarak ortaya çıkan adacık inflamasyonu olduğu kabul edilmektedir [4]. Örneğin inflamatuar aracı moleküllerin, donör pankreasında adacıklar henüz izole edilmeden dahi etkili olabildiği, ayrıca adacık izolasyonu sırasındaki enzimatik ve mekanik stresin adacıklarda yine inflamatuar aracı moleküllerin indüklenmesine yol açtığı bildirilmektedir. İnsan adacıklarında, izolasyonun hemen sonrasında özellikle inflamasyon ve apoptozla ilişkili genlerin ifadesinin arttığı, ve 72 saatlik kültür sonrası bu etkinin daha da belirginleştiği, mikrodizin analizleri ile gösterilmiştir [5]. Nakledilecek adacıkların kültürde bekletilmeden alıcıya aktarılmasının da adacık fonksiyonu yönünden daha avantajlı olabildiği bildirilmiştir [6]. Bunların yanısıra, transplantasyon işlemi sırasında sitokin aracılı doğal immun sistem aktivasyonu, ve transplantasyonu takiben, inflamasyonun da dahil olduğu farklı mekanizmalar aracılığıyla, nakledilen adacıkların önemli bir kısmı hasar görebilmektedir. Dolayısıyla pankreatik adacıkların, nakil öncesinde, nakil sırasında, ve nakil sonrasında sürekli olarak inflamatuar tehdit altında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, özellikle antienflamatuar yaklaşımlar, bu alanda önemli bir araştırma konusunu oluşturmaktadır.

TRAIL molekülü

Antienflamatuar özelliği ile dikkat çeken önemli bir molekül, 1995'te iki farklı araştırma grubu tarafından bir TNF ailesi üyesi olarak tanımlanan TNF-İlişkili Apoptoz-İndükleyici Ligand'tır (TRAIL). TRAIL, TNF-alfa'ya %23, FasL'a ise %28 homoloji gösterir [7,8]. Bir transmembran protein olan TRAIL'ın, bir veya iki reseptörü olan FasL veya TNF-alfanın aksine, bağlanabildiği 5 farklı reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerin ikisi (TR-1/DR4 ve TR-2/DR5) ölüm reseptörüdür, ve sitoplazmik bölgede ölüm birimleri bulundurduklarından, hücre içi kaspaz bağımlı apoptotik süreci aktive edebilirler. TR-3/DcR1 ve TR-4/DcR2 reseptörleri ise, hücre içi apoptotik yolları indükleme potansiyeli olmayan yalancı reseptörlerdir [9]. TRAIL'ın bağlanabildiği bir diğer reseptör, çözülebilir osteoprotogerin reseptörüdür. TRAIL, vasküler patolojilerle ilişkilendirilmiş olan bu reseptöre düşük afiniteyle bağlanır [10].

TRAIL'ın fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar, TNF ailesi üyesi olan diğer ölüm ligandlarından farklı olarak iki önemli özelliğini ortaya koymuştur: Birincisi, malignansilere karşı doğal immun sistemin kullandığı silahlardan biri olarak kabul edilen bu molekülün, kanser hücrelerinde seçici olarak apoptozu indüklerken normal hücrelerde genel olarak apoptotik etki göstermemesidir. TRAIL'ın bu özelliği, kansere karşı geliştirilebilecek yeni terapötik stratejiler açısından büyük bir umut kaynağı olmuştur, ve halen bu alanda birçok araştırma ve faz çalışmaları yürütülmektedir.

TRAIL'ın TNF süper ailesinin diğer üyelerinden farklı olan ikinci bir özelliği ise, diğer apoptotik moleküllerin ekspresyonları sıkı regülasyon altında tutulup sadece geçici olarak ifade edilirken, TRAIL ligand ve reseptörlerinin normal dokuların büyük çoğunluğunda ifade ediliyor olmasıdır. Bu durum, bu molekülün henüz tanımlanmamış farklı rolleri olabileceğini akla getirmektedir [11]. Nitekim, TRAIL'ın, primer insan vasküler endotel hücrelerinde (HUVEC) proanjiyogenik etki gösterdiği [12],

Akt ve ERK yollarını aktive ederek sağkalımı ve proliferasyonu indüklediği gösterilmiştir [13].

TRAIL'ın Diyabetteki Olası Koruyucu Rolü, ve Pankreatik Adacık Transplantasyonunun Etkinliğini Artırma Potansiyeli

Mevcut sonuçlar, TRAIL'ın diyabet gelişiminde de rolü olabileceğine, ve bu rolün koruyucu özelliğine işaret etmektedir. Buna uygun olarak, Mi ve ark., 3 haftalık NOD farelerden izole ettikleri pankreatik adacıkları farklı konsantrasyonlarda rekombinant çözülebilir TRAIL ile muamele ettiklerinde, TNF-alfa ve IFN-gama'nın aksine, TRAIL'ın bu hücrelerde apoptozu indüklemediğini göstermişlerdir [14]. Benzer şekilde, Min 6 fare beta hücre hatlarında da TRAIL, bahsedilen iki molekülün aksine apoptozu indüklememiştir. TRAIL'ın apoptozu indüklediği gösterilen hücre hatları da bulunmasına rağmen, primer adacıklarda apoptotik etki göstermemesi önemlidir. TRAIL'ın diyabetteki koruyucu rolüne işaret eden önemli bir çalışmada, TRAIL eksprese etmeyen C57BL/6 farelerde çoklu düşük doz STZ uygulaması sonrasında, normal farelere oranla T1D'in çok daha erken ve şiddetli geliştiği, ve pankreatik adacıklarda inflamasyon oranının çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir [15]. Di Bartolo ve ark., TRAIL-/- farelerin diyabet ile ilişkili birçok komplikasyon sergilediğini bildirmiştir [16].

TRAIL'ın yeni tanımlanan antienflamatuar özelliği, bu molekülün inflamatuar hastalıklarda kullanılabilme potansiyelini gündeme getirmiştir [17]. Bernardi ve ark., TRAIL'ın yüksek yağlı yemle beslenmiş farelerde adipositeyi ve sistemik inflamasyonu azalttığını göstermiştir [18]. Grubumuzun bir çalışmasında, NOD farelerde diyabeti hızlandırıcı ajan olarak kullanılan ve Treg hücrelerini baskılayarak otoimmun diyabeti tetiklediği bilinen Siklofosfamid'in, hastalığa yol açma sürecinde TRAIL ligandını da çok güçlü oranda baskıladığı görüldü [19]. Bunların yanında, TNF-alfa, IL1-beta, ve IFN-gama'nın pankreatik adacıklar üzerindeki hasar verici etkilerinin [20], henüz yayınlanmamış çalışma sonuçlarımıza göre, TRAIL uygulaması ile azaltılabildiğini gördük. Grubumuzun, adacık transplantasyonunun etkisinin artırılması amacıyla uyguladığı, Adenoviral vektörlerle aktarılan TRAIL-aracılı bir yaklaşımda, TRAIL'ın antienflamatuar özelliğinin alıcı ratların böbrek kapsülü altına nakledilen adacıkların sağkalımını artırıcı etkisi gözlendi. Çalışmada, rat pankreatik adacıklarında adenoviral vektörlerle yüksek TRAIL ekspresyonu sağlandıktan sonra, adı geçen adacıklar diyabetik alıcı ratlara aktarıldı, ve adacıklarda insülitis şiddetinin azaldığı, allograft ömrünün uzadığı, ve fonksiyonunun arttığı gözlendi [21]. TRAIL'ın bu etkisinin, özellikle adacıklara infiltre olan otoreaktif T lenfositlerde hücre döngüsünü bloke ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir [22].

Tüm bu veriler, hem Tip 1 hem de Tip 2 Diyabet'in gelişim mekanizmasında koruyucu etki gösterdiğine ve beta hücrelerini inflamatuar sitokin atağına karşı koruduğuna yönelik önemli bulgular olan, antienflamatuar özellik sergileyen ve genel olarak sistemik toksisiteye yol açmayan TRAIL molekülünün, deneysel rodent çalışmalarında gözlediğimiz üzere, adacık transplantasyonunun etkinliğini artırma potansiyeline işaret etmektedir (TÜBİTAK Proje Destek No: 112S450 ve 107S374).

Kaynaklar

1. Ballinger WF, Lacy PE (1972) Transplantation of intact pancreatic islets in rats. Surgery 72: 175-186.
2. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Steffes MW, Simmons RL, et al. (1977) Human islet transplantation: a preliminary report. Transplant Proc 9: 233-236.

3. Shapiro AM, Nanji SA, Lakey JR (2003) Clinical islet transplant: current and future directions towards tolerance. Immunol Rev 196: 219-236.
4. Kanak MA, Takita M, Kunnathodi F, Lawrence MC, Levy MF, et al. (2014) Inflammatory response in islet transplantation. Int J Endocrinol 2014: 451035.
5. Negi S, Jetha A, Aikin R, Hasilo C, Sladek R, et al. (2012) Analysis of beta-cell gene expression reveals inflammatory signaling and evidence of dedifferentiation following human islet isolation and culture. PLoS One 7: e30415.
6. Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, Shimoda M, Ikemoto T, et al. (2012) Fresh islets are more effective for islet transplantation than cultured islets. Cell Transplant 21: 517-523.
7. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, et al. (1995) Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. Immunity 3: 673-682.
8. Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, Donahue CJ, Moore A, et al. (1996) Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. J Biol Chem 271: 12687-12690.
9. Griffith TS, Lynch DH (1998) TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. Curr Opin Immunol 10: 559-563.
10. Blazquez-Medela AM, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Sanchez-Rodriguez A, et al. (2012) Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. Eur J Clin Invest 42: 548-556.
11. LeBlanc HN, Ashkenazi A (2003) Apo2L/TRAIL and its death and decoy receptors. Cell Death Differ 10: 66-75.
12. Secchiero P, Gonelli A, Carnevale E, Corallini F, Rizzardi C, et al. (2004) Evidence for a proangiogenic activity of TNF-related apoptosis-inducing ligand. Neoplasia 6: 364-373.
13. Secchiero P, Gonelli A, Carnevale E, Milani D, Pandolfi A, et al. (2003) TRAIL promotes the survival and proliferation of primary human vascular endothelial cells by activating the Akt and ERK pathways. Circulation 107: 2250-2256.
14. Mi QS, Ly D, Lamhamedi-Cherradi SE, Salojin KV, Zhou L, et al. (2003) Blockade of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand exacerbates type 1 diabetes in NOD mice. Diabetes 52: 1967-1975.
15. Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng S, Tisch RM, Chen YH (2003) Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. Diabetes 52: 2274-2278.
16. Di Bartolo BA, Chan J, Bennett MR, Cartland S, Bao S, et al. (2011) TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in Apoe / mice. Diabetologia 54: 3157-3167.
17. Bossi F, Bernardi S, Zauli G, Secchiero P, Fabris B (2015) TRAIL modulates the immune system and protects against the development of diabetes. J Immunol Res 2015: 680749.
18. Bernardi S, Zauli G, Tikellis C, Candido R, Fabris B, et al. (2012) TNF-related apoptosis-inducing ligand significantly attenuates metabolic abnormalities in high-fat-fed mice reducing adiposity and systemic inflammation. Clin Sci (Lond) 123: 547-555.
19. Dirice E, Kahraman S, Elpek GO, Aydin C, Balci MK, et al. (2011) TRAIL and DcR1 expressions are differentially regulated in the pancreatic islets of STZ- versus CY-applied NOD mice. Exp Diabetes Res 2011: 625813.
20. Wachlin G, Augstein P, Schroder D, Kuttler B, Kloting I, et al. (2003) IL-1beta, IFN-gamma and TNF-alpha increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. J Autoimmun 20: 303-312.
21. Dirice E, Sanlioglu AD, Kahraman S, Ozturk S, Balci MK, et al. (2009) Adenovirus-mediated TRAIL gene (Ad5hTRAIL) delivery into pancreatic islets prolongs normoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. Hum Gene Ther 20: 1177-1189.
22. Song K, Chen Y, Goke R, Wilmen A, Seidel C, et al. (2000) Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. J Exp Med 191: 1095-1104.

TÜRKİYE'DE KLİNİK ADACIK TRANSPLANTASYONUNA HAZIR MIYIZ?

Ali Osman GÜROL[*,**] Ayşe Ökten KURŞUN[*,**], Burçin ÖZGÜR[*,**], Pınar KASAPOĞLU[*,**], Çağdaş Uğur ADAŞ[*,**], Umut Can KÜÇÜKSEVER[*,**], M. Temel YILMAZ[*,**,***]

[*] *İstanbul Üniversitesi, Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi (DİYAM), Şehremini / İstanbul*

[**] *İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmünoloji A.D. Şehremini / İstanbul*

[***] *İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. Çapa/İstanbul*

Giriş

Diyabet, hızla ateroskleroz gelişebilen bir damar sistemi hastalığıdır [1,2]. Bu nedenle diyabet, nörolojik, kardiyovasküler, renal, oftalmik sistemler gibi hemen hemen tüm sistemlerde bozukluklara neden olabilen bir çoklu sistem hastalığıdır [3]. Hemodiyaliz hastalarının yarısında diyabete rastlanmaktadır. 20 yaş üstü kişilerdeki körlüğün baş sorumlusu diyabettir [4].

Tip 1 diyabette replasman tedavisi

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ortaya çıkan bir hastalıktır ve bunun sonucu olarak hastaların sağkalımı için ekzojen insülin verilmesi gerekmektedir [5,6]. Ancak, yoğun insülin tedavisine rağmen, hastalığın kronik komplikasyonları kaçınılmaz olup yüksek oranda morbidite ve mortalite görülmektedir [7].

Total pankreas veya adacık nakli yolu ile beta hücre replasmanı fizyolojik insülin salgılanmasını sağlayan tek yoldur. Total pankreas nakli glisemik kontrolü sağlamasına ve diyabet komplikasyonlarını önleyebilmesine rağmen [8], bu işlem genellikle böbrek nakli nedeniyle bir immünosüpresif rejim altında bulunan veya bulunacak tip 1 diyabetlilerde önerilmektedir. Ancak, pankreas transplantasyonunda cerrahi nedenlere bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite görüldüğünden, çok daha az riskli olan allojenik adacık naklinin yapılması daha uygun bulunmakta ve bu yöntemin brittle diyabetli hastalarda gerçekleştirilmesi önerilmektedir [7,9,10]. Bu çok önemli nedenden dolayı İstanbul Üniversitesi Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi (DİYAM) kurulmuş ve diyabet ile ilgili organ hasarlarının sınırlandırılması amacıyla araştırma projelerinin hayata geçirilmesi hedeflenmiştir.

Adacık transplantasyonu odaklı bir merkezin etkinlikleri neler olmalıdır?

Diyabet alanında ulusal ve uluslararası kuruluşlarla her türlü bilimsel işbirliği, araştırma ve faaliyeti yürütebilecek bir genel alan oluşturulmalı; konu ile uğraşan tüm birimleri kapsayan multidisipliner koordinasyon ve ortak çalışma disiplini geliştirilmelidir.

Diyabet alanında ulusal ve uluslararası bilimsel araştırma projelerine katılmalı, çeşitli bilimsel toplantılar düzenlenmeli, diyabet konusunda klinik ve temel bilimler alanında diğer özel ve kamu kurumlarıyla nitelikli çalışmalar yapılmalı, çalışmalara partner olarak katılınmalıdır.
Deneysel ve klinik Langerhans adacık izolasyonu, kültürü ve transplantasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmalı ve bu program yaşama geçirilmelidir.
Diyabetin radikal tedavisi amacıyla kök hücre laboratuvarı kurulmalı ve çalışmalar yürütülmelidir.
Çok disiplinli bir mükemmeliyet merkezi için uluslar arası kuruluşların koşul olarak öne sürdüğü şartlar tamamlanmalı ve diyabet alanında bu önemli kuruluşların mükemmeliyet merkezleri arasında yer almalı, son teknolojik araç ve gerecin merkeze kazandırılması için projelerden girdiler sağlanmalıdır.
Bu çalışmalara destek olmak üzere beta hücresi ve diğer Langerhans hücreleri ile ilgili moleküler ve biyokimyasal araştırma ve çalışmalar yapılmalıdır
Tip 1 diyabet immünogenetik etyopatogenezini araştırmak üzere beta hücre immünolojisi ve genetiği üzerine çalışmalar yapılmalı, projeler oluşturulmalıdır.
Deneysel diyabet modelleri geliştirmek üzere gerekli hayvan modelleri oluşturulmalı, bu modeller standardize edilmeli ve bilimsel çalışmalar yürütülmelidir.
Merkez bünyesindeki çalışma alanları içinde tüm bu alanda çalışan kuruluşlara mezuniyet sonrası (post-graduel) bilimsel toplantılar düzenlenmeli, kurslar sağlanmalıdır.

DİYAM etkinlikleri

DİYAM'da temel unsur olarak gerekli tüm altyapıya sahip bir araştırma laboratuvarı (temiz oda) bulunmaktadır (Şekil 1.), (Şekil 2.). Türkiye'de kadaverik insan pankreasından Langerhans adacıkları izole edilen (Şekil 3.) ilk birim olmasının yanı sıra deney hayvanlarında da deneysel adacık transplantasyonu çalışmalarına öncülük ederek birçok kurs düzenlenmiş ve böylece ülkemizde bu yöndeki araştırmalara öncülük edilmiştir.
Bugüne kadar DİYAM ve DETAE'de yapılan gerek hayvan gerekse insan pankreas dokularındaki deneysel adacık izolasyon (Şekil 4.) ve transplantasyon çalışmaları sonucunda, dünyanın bu konuyla ilgilenen diğer merkezlerinde de 1970'lerden beri başarı ile uygulanmakta olan adacık oto-transplantasyonları gerçekleştirilecek düzeye gelinmiş ve hayata geçirmek üzere yasal başvuru yapılmıştır. İnsan pankreasından adacık izolasyonunda allo-transplantasyon için ise dünya standartları çerçevesinde başarı elde edilmiş olmasına rağmen, deneysel açıdan donör sayısı ve niteliğine göre dünyada kabul edilen kriterlere ulaşılıp izolasyonlar tamamlandığı ve bu aşamadan sonra adacık transplante edilen hastaların uzun süreli post-op takipleri için ülkemizdeki uzman hekimler ile bir konsensus sağlandığı zaman da adacık allo-transplantasyon uygulamalarına geçilecektir [11].

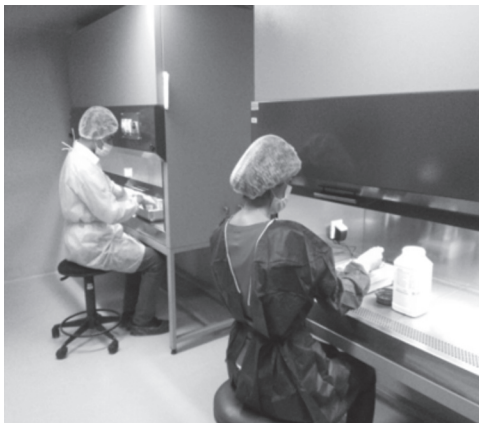
Kaynaklar:

1. Russell, M., Fleg, J.L., Galloway, W.J., et al. Examination of lower targets for low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure in diabetes--the Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study (SANDS). (2006) Am Heart J 152(5): 867-875.
2. Bornfeldt, K.E. Uncomplicating the Macrovascular Complications of Diabetes: The 2014 Edwin Bierman Award Lecture. (2015) Diabetes 64(8): 2689-2697.
3. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. (2013) Diabetes Care 36(Suppl 1): S67-S74.
4. Infeld, D.A., O'Shea, J.G. Diabetic retinopathy. (1998) Postgrad Med J 74(869): 129–133.
5. Kobayashi, N. The current status of islet transplantation and its perspectives. (2008) Rev Diabet Stud 5(3): 136-143.
6. Pugliese, A., Skyler, J.S. George S. Eisenbarth: insulin and type 1diabetes.

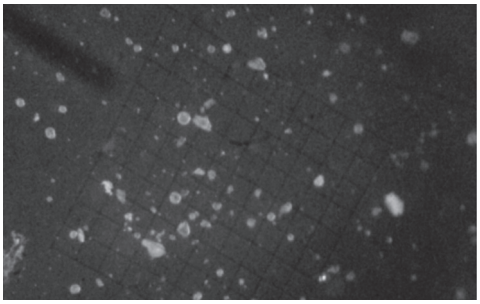
(2013) Diabetes Care 36(6): 1437-1442.
7. Rheinheimer, J., Bauer, A.C., Silveiro, S.P., et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. (2015) Arch Endocrinol Metab 59(2): 161-170.
8. Vardanyan, M., Parkin, E., Gruessner, C., et al. Pancreas vs. islet transplantation: a call on the future. (2010) Curr Opin Organ Transplant 15(1): 124-130.
9. Gruessner, R.W., Sutherland, D.E., Kandaswamy, R., et al. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. (2008) Transplantation 85(1): 42-47.
10. Ichii, H., Ricordi, C. Current status of islet cell transplantation. (2009) J Hepatobiliary Pancreat Surg 16(2): 101-112.
11. Diabetes Centers / National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases .

Resim 1: Temiz oda (DİYAM).

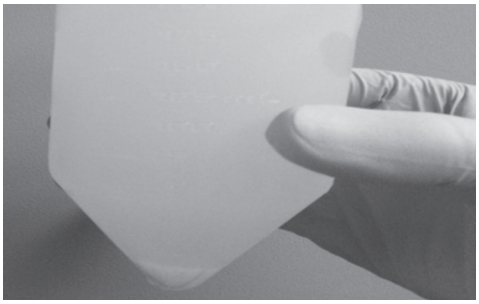
Resim 2: Temiz oda biyogüvenlik kabinlerinde adacık izolasyonuna hazırlanma safhası



Resim 1: Kadaverik insan pankreasından izole edilmiş Langerhans adacıkları



Resim 2: İnsan pankreasından izole edilip saflaştırıldıktan sonra konik tüpte toplanmış Langerhans adacıkları



DİYABET ve DERİ

Prof. Dr. Arzu KILIÇ
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD

Diyabetes mellitus (DM) kısmi veya tam insülin yokluğunun yol açtığı kronik hiperglisemi ve karbonhidrat-yağ metabolizması bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır.
Diyabetik hastaların %30 ile %70'inde deri bulguları gözlenebilir. Deri bulguları Tip 2 diyabetli hastalarda, tip 1 diyabetlilere göre daha sık izlenmektedir. Diyabette görülen deri bulguları ile ilgili olarak kabul görmüş uluslararası bir sınıflama bulunmamaktadır. Aşağıda DM'de gözlenen deri bulguları ve dermatolojik hastalıklara değinilecektir:

1) Diyabet mellitus ile güçlü ilişkili bulunan dermatolojik hastalıklar
2) Deri enfeksiyonları
3) Diyabet mellitus ile sık birliktelik gösteren dermatolojik hastalıklar
4) Tedavi komplikasyonlarına bağlı oluşan deri bulguları

1) Diyabet mellitus ile güçlü ilişkili bulunan dermatolojik hastalıklar

Bu başlık altında çok geniş bir spektrumda yer alan çeşitli dermatolojik hastalıklar bulunmaktadır ; Bunların içinde daha sık gözlenenler akantozis nigrikans (AN), akrokordonlar, karotenemi, diyabetik dermopati, rubeozis fasiyei, pruritus, ülserler (nöropatik, periferal hastalıklara sekonder) yer alırken; daha az sıklıkta diyabetik bül, diyabetik kalın deri, sklerödem diyabetikorum, erüptif ksantomlar, granuloma annülare ve nekrobiyozis lipodika yer almaktadır.

Aşağıda "Akantozis nigrikans", "diyabetik dermopati", sklerödem diyabetikorum " ve "nekrobiyozis lipoidika" dan söz edilecektir.

Akantozis nigrikans (AN)

Başlıca aksilla, ense ve diğer vücut kıvrımlarında gözlenen derinin kadifemsi kalınlaşması ve hiperpigmentasyonudur. İnsülin rezistansının göstergesi olarak sıklıkla tip 2 DM'de ve obezitede sık gözlenmektedir. AN'in insülin ile keratinosit ve fibroblastlarda bulunan insülin-like growth faktör-1 (IGF) reseptörünün etkileşimi sonucu kompleks mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Bu etkileşim sonucunda hiperkeratoz ve akantoz gelişmektedir.

Diyabetik dermopati

Diyabetin en sık görülen deri bulgularından birisidir. Diyabetli hastaların %40'ında görülebilir. Bacaklarda özellikle pretibiyal bölge ön yüzlerinde semptom vermeyen kırmızı-kahverengi papüller halinde başlayıp daha sonra ortası atrofik pigmente plaklar ile karakterizedir. Patogenezi tam açıklanamamakla beraber sıklıkla mikroanjiopati suçlanmaktadır. DM için patognomik bir bulgudur. Diyabetik dermopati ; DM'nin retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonları ile ilişkisine işaret etmesi açısından önem taşımaktadır.

Sklerödem diyabetikorum

Sırt üst kısmı, omuzlar ve boyunda

lokalize asemptomatik, endüre plaklarla karakterizedir. DM'lilerin yaklaşık %2.5-14'ünde görülür ve en yüksek sıklıkta obez ve tip 2 DM'lilerde gözlenmektedir. Yüksek glikoz düzeylerinin fibroblastlardan kollajen üretimini tetikleyerek oluşturduğu bağ dokusu bozukluğudur. Yeni lezyonların gelişimini engellemek için sıkı glisemik kontrol gerekmektedir.

Nekrobiyozis lipoidika (NL)

DM'li hastaların %0.3'ünde ortaya çıkmasına rağmen diyabet için spesifik, kronik granulomatöz bir deri hastalığıdır. Asemptomatik olan lezyonların karakteristik yerleşim yeri bacak ön ve yan yüzleridir. Lezyonlar keskin sınırlı, kırmızı-kahverenkli renkte, merkezi sarımsı ve atrofik görünümlü plaklar şeklindedir. Yüzeyinde telenjiektaziler ya da ülserler olabilir. Patogenezi tam bilinmemektedir. Kollajenin nekrobiyoze olduğu alanlardaki arterioler değişikliklere ve granulomatöz

NL gelişimi ile DM arasında ortalama 10 yıllık bir süre gerekir. Ancak DM; NL ile eş zamanlı olabilir ya da NL'den sonra da gelişebilir. Dolayısıyla normal glikoz düzeyli hastalarda da DM ya da insülin rezistansı açısından sıkı takip gerekir.

2) Deri enfeksiyonları

DM'li hastalar hem sistemik hem de kutanöz çeşitli enfeksiyonlara daha duyarlıdırlar: Hiperglisemi, değişmiş sellüler immünite ve vasküler yetmezlik nedeniyle risk altındadırlar. Bakteriyel, fungal ve viral olmak üzere çeşitli deri enfeksiyonları sıklıkla gözlenir. DM'lilerin metisilin rezistant suşlar dahil S.aureus ile kolonizasyonu artmıştır. Yumuşak doku enfeksiyonları; impetigo, selülit ve nekrotizan fasit, karbonkül, fronkül şeklinde olabilir. Fungal enfeksiyonlar arasında DM'liler özellikle mukokutanöz Candida enfeksiyonları ve dermatofit enfeksiyonlarına yatkınlık göstermektedir.

3) Diyabet mellitus ile sık birliktelik gösteren dermatolojik hastalıklar

Bu başlık altında liken planus, vitiligo ve alopesi areata sayılabilir.

4) Tedavi komplikasyonlarına bağlı oluşan deri bulguları

İnsüline bağlı reaksiyonlar

İnsülin enjeksiyonuna bağlı lipoatrofi, lipohipertrofi, keloid, hiperkeratotik papüller, purpura ve lokal renk değişiklikleri sayılabilir.

Oral hipoglisemik ajanlara bağlı reaksiyonlar

Makülopapüler ilaç reaksiyonları, likenoid ilaç reaksiyonları, eritema multiforme, fotosensitif ilaç reaksiyonları sayılabilir.

Kaynaklar

1. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. J Diabetes 2012;4:68-76.
2. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. Endocrinol Metab Clin North Am 2013;42:869-98.
3. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Clin Diabetes. 2015 Jan;33(1):40-8.
4. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. Clin Dermatol. 2006;24:237-46.

LİPODİSTROFİ GELİŞİMİNDE GENETİK ve MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Doç. Dr. Barış AKINCI
Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Lipodistrofiler, normal yağ dağılımı ve metabolizmasını etkileyen yağ kaybı ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır. Lipodistrofi doğuştan olabilir veya sonradan edinilebilir; ayrıca vücudu bütünüyle etkileyebileceği gibi kısmi ya da bölgesel de olabilir. Konjenital jeneralize lipodistrofi tüm vücut yağ dokusunun bütüne yakın yokluğu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Familyal parsiyel lipodistrofi ise selektif subkutan yağ kaybı ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Familyal parsiyel lipodistrofi'de yağ kaybı tipik olarak kollarda ve bacaklarda izlenir, bunun yanı sıra subkutan yağ dokusu yüz ve boyun gibi vücudun bazı bölgelerinde birikim gösterebilir. Bunun yanı sıra kazanılmış lipodistrofili hastalar yaşamın herhangi bir döneminde yağ kaybetmeye başlayabilmekte ve jeneralize veya parsiyel özellik gösterebilmektedirler.

Geçtiğimiz 15 yıl içerisinde lipodistrofilerin genetik temelleri konusunda çok önemli gelişmeler kaydedilmiş ve bu hastalardan öğrenilen bilgiler söz konusu genlerin fonksiyonları hakkında önemli bilgilerin gün ışığına çıkmasına vesile olmuştur. Konjenital jeneralize lipodistrofili hastalarda 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 (AGPAT2), Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (BSCL2), caveolin 1 (CAV1) ve polymerase I transcript release factor (PTRF) genlerindeki çeşitli mutasyonların klinik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde familyal parsiyel lipodistrofide lamin A/C (LMNA), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), perilipin 1 (PLIN1), V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2 (AKT2), cell death-inducing DFFA-like effector C (CIDEC), hormone sensitive lipaz ve phosphate cytidylyltransferase-1-alpha genlerinde saptanan mutasyonların klinik bulgular ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

Lipodistrofi sendromları nadir görülmekle birlikte hem lipid ve karbonhidrat metabolizmasının işleyişinin anlaşılmasında hem de tip-2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi sık görülen hastalıklar için model olarak önemli faydalar sağlayan bir hastalık grubudur. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalar bu nadir sendromların patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağladığı gibi, insülin direncine neden olan mekanizmaların anlaşılmasına da önemli katkılar sağlamaktadır.

ORAL İNSÜLİNLER

Prof. Dr. Canan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Diyabetin tedavisinde insülin en sık subkutan yolla uygulanmaktadır. Subkutan yol fizyolojik olmayan bir insülin uygulama şeklidir. Son yıllarda çalışmalar, oral yolla insülin uygulanması üzerine yoğunlaşmıştır. Oral insülinin en önemli avantajları; uygulama kolaylığı, endojen insülinde olduğu gibi karaciğerde insülinizasyonun sağlanması, periferik hiperinsülinemi oluşturmadan yeterli insülinin vücuda verilmesidir. İnsülinin midede asidik ve enzimatik yıkımı, intestinal lümende proteolitik enzimlerle inaktivasyonu, yüksek moleküler ağırlık ve hidrofilik özellikleri oral yolla verilmesini kısıtlamaktadır. Bu kısıtlamaları ortadan kaldırmak için değişik teknolojilerin kullanıldığı çalışmalar sürdürülmektedir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen oral insülinin klinik uygulamalara geçişi için daha uzun bir süreye ve daha fazla veri birikimine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, insülin, oral yol

ORAL INSULINS
ABSTRACT

Insulin is most frequently used via subcutaneous route in the treatment of diabetes. Subcutaneous route is not a physiologic way of insulin delivery. In recent years, studies are concentrated on oral insulin applications. The most prominent advantages of oral insulins are easy administration, ensuring hepatic insulinization as in endogenous insulin, providing enough insulin without peripheral hyperinsulinemia. Acidic and enzymatic degredation in the stomach, inactivation with proteolytic enzymes in the intestinal lumen, high molecular weight and hydrophilic nature restrict the delivery of insulin via oral route. Studies using different technologies are maintained to eliminate these restrictions. Despite all efforts, longer time and more data accumulation are needed for the clinical application of oral insulin.

Key words: Diabetes mellitus, insulin, oral administration

Diyabet sıklığı ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Beta hücre rezervinin hiç bulunmadığı tip 1 diyabetiklerde ve rezervin tükendiği, endojen insülinin vücutta yetersiz kaldığı tip 2 diyabetiklerde insülin tedavisinin uygulanması gerekir (1-3).

Diyabetik hastalarda insülin tedavisi için sıklıkla subkutan enjeksiyon yolu tercih edilir. Ancak, subkutan insülin verilmesi fizyolojik olmayan bir uygulama şeklidir. Subkutan yolla verilen insülin endojen insülinde olduğu gibi karaciğerden ilk geçiş etkisine sahip değildir. Oluşan periferik hiperinsülinizm, hipoglisemi ve kilo artışına yol açar. Bunun yanı sıra enjeksiyon yerinde ağrı, allerji, kaşıntı, lipodistrofi görülebilir. Uygulama

güçlüğü hasta uyumsuzluğuna, doz atlanmasına ve sonuçta etkin glisemik kontrolün sağlanamamasına neden olabilir (3,4). Yapılan çalışmalar, erken insülin tedavisinin ve etkin glisemik kontrolün tip 2 diyabette beta hücre rezervinin tükenmesini ve diyabete bağlı komplikasyon gelişimini geciktirdiğini göstermiştir (5,6).

Son yıllarda çalışmalar, diyabetik hastalarda oral yolla insülin verilmesinin etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır. Oral yolla uygulanan insülinin en önemli avantajları; uygulama kolaylığı nedeniyle hasta uyumunun iyi olması, endojen insülinde olduğu gibi karaciğerden ilk geçiş etkisiyle karaciğerde hızlı insülinizasyonun sağlanması, periferik hiperinsülinemi oluşturmadan yeterli insülinin vücuda verilmesidir. Periferik hiperinsülinemi oluşmaması potansiyel yan etkiler olan kilo artışı ve hipogliseminin görülmesini engellemektedir. Uyum kolaylığı ve fizyolojik salınıma uygunluğu etkin oral insülin tedavilerinin geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır (4,7).

Oral insülinlerin diyabetin patofizyolojisi üzerine olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir. Bu olumlu etkilerini fizyolojik portal-periferal oranı sağlayarak, tip 2 diyabette görülen birinci faz insülin salınımındaki küntleşmeyi düzelterek, beta hücrelerinin korunması sağlayarak gerçekleştirdiği bilinmektedir. Ayrıca immün modülasyonla otoimmün tip 1 diyabeti önleyebileceği düşünülmektedir (1,7).

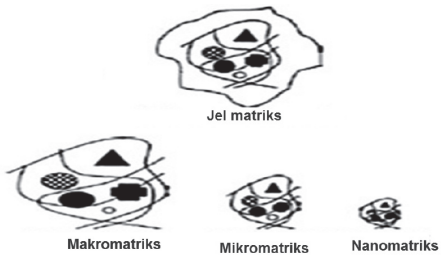
İnsülinin oral yolla verilmesi bütün avantajlarına rağmen kolay değildir. Bunun nedeni insülinin oral yolla verilmesinde bazı engellerin bulunmasıdır. Bunlardan ilki kimyasal engeldir. Protein yapısındaki birçok ilaç gibi insülin de gastrointestinal sistemdeki pH değişkenliğine duyarlıdır. Mide lümeninde pH asidik (pH: 1.2-3) iken barsak lümeninde baziktir (pH: 6.5-8). Bu değişkenlik pH tarafından uyarılmış protein oksidasyonu, deaminasyonu veya hidrolizine yol açarak protein yapısındaki ilacın aktivitesinin kaybolmasına neden olur. Bir diğer engel enzimatik engeldir. Gastrointestinal proteaz enzimleri oral yolla alınan proteinlerin %94-98'ini parçalayarak peptid fragmanları ve aminoasitlere ayrıştırırlar. Gastrointestinal proteaz enzimlerinden luminal proteazlar, pankreas tarafından yapılarak ince barsağa sekrete edilirler. Membran bağlı ve sitozolik proteazlar ise barsaktaki enterositlerce yapılır. Oral alınan protein yapıdaki ilaçlar midede pepsin, ince barsakta pankreatik enzimler olan tripsin, kimotripsin, elastaz ve karboksipeptidaz, enterositlerin fırçamsı kenar membranındaki aminopeptidazlar ve sitozoldeki spesifik enzimlerle yıkılır. Oral alınan insülinin gastrointestinal sistemdeki enzimatik yıkımı ise başlıca tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz ve insülin parçalayıcı enzim aracılığı ile gerçekleştirilir (8).

Oral yolla alınan insülin emilim sırasında da bazı engellerle karşılaşmaktadır. Absorbsiyondaki ilk engel mukus katmanıdır. Mukus katmanı hem difüzyonel hem de enzimatik bir engeldir. Büyük moleküllerin geçişine izin vermez. Negatif yüklüdür. Bu nedenle protein yapısındaki ilaçlarla arasında elektrostatik itilme vardır ve geçişi engeller. Absorbsiyondaki ikinci engel intestinal epiteldir. Epitelden ilaç geçişi transsellüler ya da parasellüler yolla olur. Parasellüler alan intestinal mukozal yüzeyin %1'inden azını oluşturur. Transsellüler yol pasif difüzyonla geçiş sağlar. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı [<700 dalton (Da)] ilaçlar için uygundur. Parasellüler yol ise hidrofilik ve düşük molekül ağırlıklı (<200 Da) ilaçlar için uygundur. İnsülin gibi protein yapısındaki ilaçlar hem hidrofilik hem de yüksek molekül ağırlıklı (>3000 Da) oldukları için hem transsellüler hem de parasellüler geçiş için uygun değildirler (7,8).

Oral yolla insülin verilirken meydana gelen midede hızlı asidik ve enzimatik yıkım, intestinal lümende proteolitik enzimlerle

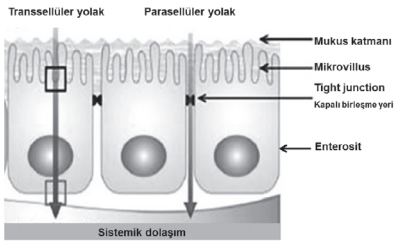
inaktivasyon, yüksek moleküler ağırlık ve hidrofilik özellik nedeniyle intestinel epitelden yetersiz emilim ve bunların sonucunda oluşan düşük biyoyararlılık, düşük plazma düzeyleri ve plazma düzeyinde yüksek değişkenlik insülinin oral yolla verilmesini kısıtlamaktadır (4). Bu engellerin ortadan kaldırılarak oral yolla insülin verilmesini sağlayacak başlıca yöntemler; insülinin fizikokimyasal özelliklerinin modifikasyonu ile lipofilisitesinin arttırılması, enzimatik yıkımının azaltılması ya da taşıyıcı sistemlerin geliştirilerek insülin emiliminin sağlanmasıdır (9). Bu yöntemler içerisinde üzerinde çalışmaların sürdürüldüğü en önemli alan insülin taşıyıcı sistemlerdir. İnsülin taşıyıcı sistemlerinde insülin dışında değişik stabilizör maddeler, proteaz inhibitörleri, penetrasyon kolaylaştırıcı maddeler ve matriks polimerleri yer almaktadır (Şekil 1). İnsülin taşıyıcı sistemlerinden başlıcaları hidrojeller, liposomlar ve nano taşıyıcılardır (10).

Şekil 1: Oral yolla insülin verilmesi için geliştirilen insülin taşıyıcı sistemler insülin yıkımını önleyen ve emilimini kolaylaştıran sistemlerdir (10)



Nanomatriks sistemi ile oluşturulan nanopartiküller, çapları <100 nanometre (nm) olan partiküllerdir. Yüzey/volüm oranlarının yüksek olması hücresel teması arttırarak biyoyararlılığı yükseltir. Partiküllerin enterositlerden transsellüler yolla geçişleri büyüklüklerine, yüzey yüküne ve mukoadhezivite özelliklerine bağlıdır. Transsellüler geçiş aktif endositozla gerçekleştirilir. Parasellüler geçiş <1 nm partiküller ve hidrofilik moleküller için uygundur. Nanopartiküllerin parasellüler geçişini gerçekleştirmek için sıkı bağlantı yerlerinin reversibl olarak açılması gereklidir (Şekil 2), (9,10).

Şekil 2: Partiküllerin enterositlerden transsellüler ve parasellüler yolla geçişleri (10)



İnsülin yüklü nanopartiküllerin etkinliği değerlendirilirken toksisite ilişkili durumlar kritik öneme sahiptir. İnsülin taşısın ya da taşımasın nanopartiküller hücresel çevrede biyoyıkıma uğrar ve hücresel yanıtları etkileyebilir. Yıkıma uğramış nanopartiküller hücre içinde birikerek organel bütünlüğünü bozabilir, gen değişikliğine ve ölümcül hücresel değişikliklere yol açabilir. Doğal olarak bulunmadıkları yerlere doğal olmayan miktarlarda taşınan moleküller, beklenmedik sonuçlara neden olabilir. Absorbsiyon kolaylaştırıcıların sürekli kullanılması patojen ve toksinlerin kolay geçişi ile sonuçlanabilir. Proteaz inhibitörleri diyetle alınan proteinlerin sindirim ve emilimini bozabilir.

Mukoadhezif sistemler mukus döngüsünü ve intestinal membran fizyolojisini etkileyebilir (10).

Son yıllarda değişik teknolojilerle farklı oral insülinler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları kısa etkili olup preprandiyal amaçlı kullanıma uygunken, bazıları daha uzun etkili olup bazal amaçlı kullanım içindir. Bu oral insülinlerin hepsi ile glisemik kontrol açısından etkinlik sağlanamamışsa da değişik moleküller ve yöntemler üzerinde çalışmalar sürmektedir (1). Özellikle nano taşıyıcılarla yürütülen çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Ancak bu çalışmaların çoğu deneysel ya da hayvan çalışmalarıdır (8). İnsanlarda oral insülinle yapılan klinik çalışmalar çok az sayıdadır. Yapılan klinik bir çalışmada tip 2 diyabetiklerde preprandiyal kısa etkili bir oral insülin ile subkutan regüler insan insülininin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya ortalama yaşı 55 yıl, ortalama hemoglobin A1c'si %7 ve ortalama beden kitle indeksi (BKİ) 28.3 kg/m2 olan 10 tip 2 diyabetik erkek hasta dahil edilmiştir. 300 IU oral insülin + taşıyıcı olarak 400 mg monosodium N-(4-chlorosalicyloyl)-4-aminobutyrate (4-CNAB) ile 15 IU subkutan regüler insan insülini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında oral insülinin açlıkta emiliminin iyi olduğu, etkinliğinin hızlı başladığı, kısa etki süresine sahip olduğu ancak emiliminde kişiler arası yüksek değişkenlik gözlendiği vurgulanmıştır. Emilim değişkenliğinin ve gıda alımının emilime etkisinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (11).

Bir başka klinik çalışmada kontrolsüz tip 1 diyabetiklerde oral insülinin (ORMD-0801) glukoz düşürücü etkisi değerlendirilmiştir. Tip 1 diyabet tanılı medyan yaşı 37 yıl (27-50), medyan hemoglobin A1c'si %9.4 (7.5-11) ve medyan diyabet süresi 16 yıl (10-26) olan 8 hasta (6 erkek, 2 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların mevcut subkutan insülin tedavisine ilave olarak günde 3 kez öğün öncesi 8 mg oral insülin başlanmıştır. Bu çalışma gerçek yaşam uygulamasına bir örnek olup hastaların oral insülini klinik olarak iyi tolere ettikleri gözlenmiştir. Hastalarda oral insülin uygulamasının subkutan insülin ile sinerjistik glukoz azalması sağladığı vurgulanmıştır (12). Ancak klinik çalışmalardaki hasta sayıları az ve oral insülin ile yapılan klinik çalışma sayısı yetersiz olduğundan bulguların klinik öneminin ortaya konulabilmesi için daha büyük gruplarda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Oral insülin kullanımı ile ilişkili olası klinik problemler bazı soruları beraberinde getirmektedir ve bu soruların yanıtlarının verilmesi gereklidir. Oral ilaçların emilim hızı ve miktarı gıda alımından etkilenir. Bu durumda oral insülin kullanımının öğüne göre optimal zamanının ne olacağı belirlenmelidir. Polipeptid ya da protein yapısındaki oral ilaçların biyoyararlılığı düşük, kişiler arası ya da aynı kişide farklı zamanlarda kullanıldığında değişkenlikleri belirgindir. Yapılan çalışmaların sonucunda, 30-100 IU/kg oral insülin ile 1 IU/kg SC insülinin kan glukozunu düşürmede benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Biyoyararlılığı arttırmak ve kişiler arası ya da aynı kişide değişkenlikleri azaltmak için molekül içindeki insülin miktarının arttırılmasına çalışılmaktadır. Öte yandan düşük biyoyararlılık sonucu emilmeyen insülinin gastrointestinal sistemde kalması peptidaz ve proteazlarla yıkılması ile sonuçlanmaktadır. Emilmeyen insülinin mitojenik özelliği ile kanserojen etki gösterip göstermeyeceği önemli bir başka sorundur. Ayrıca insülin taşıyıcı sistemlerin gastrointestinal sistem üzerine çeşitli etkileri bulunabilir. Bu maddelerin uzun dönem uygulamalarda güvenli olup olmadıkları da değerlendirilmelidir. Oral insülin kullanımı için güvenli ve uygulanabilir yöntemler konusunda

çalışmalar devam etmektedir (8,13-15).

Sonuç olarak, dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan diyabetin tedavisinde, ilk keşfedildiği günden bugüne önemini koruyan insülinin oral yolla verilebilir olmasının avantajları göz önüne alındığında, bu alanda çalışmaların değişik teknolojiler kullanılarak hızla sürdürüleceği görülmektedir. Ancak günümüzde yapılan tüm çalışmalara rağmen oral insülinin klinik uygulamalara geçişi için kat edilmesi gereken daha uzun bir süreç ve yanıtlanması gereken sorular bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Iyer H, Khedkar A, Verma M. Oral insulin - a review of current status. Diabetes Obes Metab. 12(3):179-85, 2010. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01150.x.
2. Li J, Wang Y, Han L, Sun X, Yu H, Yu Y. Time-action profile of an oral enteric insulin formulation in healthy Chinese volunteers. Clin Ther. 34(12):2333-8, 2012. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.11.004.
3. Card JW, Magnuson BA. A review of the efficacy and safety of nanoparticle-based oral insulin delivery systems. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 301(6):G956-67, 2011. doi: 10.1152/ajpgi.00107.2011.
4. Kinesh VP, Neelam DP, Punit BP, Bhavesh SB, Pragna KS. Novel approaches for oral delivery of insulin and current status of oral insulin products. Int J Pharm Sci Nanotech. 3(3):1057-64, 2010.
5. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet. 371(9626):1753-60, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 359(15):1577-89, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
7. Madhav M. Long awaited dream of oral insulin: Where did we reach? Asian J Pharm Clin Res. 4(2):15-20, 2011.
8. Chen MC, Sonaje K, Chen KJ, Sung HW. A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery. Biomaterials. 32(36):9826-38, 2011. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.087.
9. Verma A, Kumar N, Malviya R, Sharma PK. Emerging Trends in Noninvasive Insulin Delivery. J Pharm (Cairo). 2014:378048, 2014. doi: 10.1155/2014/378048.
10. Fonte P, Araújo F, Reis S, Sarmento B. Oral insulin delivery: how far are we? J Diabetes Sci Technol. 7(2):520-31, 2013.
11. Kapitza C, Zijlstra E, Heinemann L, Castelli MC, Riley G, Heise T. Oral insulin: a comparison with subcutaneous regular human insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 33(6):1288-90, 2010. doi: 10.2337/dc09-1807.
12. Eldor R, Arbit E, Corcos A, Kidron M. Glucose-reducing effect of the ORMD-0801 oral insulin preparation in patients with uncontrolled type 1 diabetes: a pilot study. PLoS One. 8(4):e59524, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0059524.
13. Al-Remawi M, Maghrabi I, Elsayed A, Hamaidi M, Jaber N. Oral delivery of insulin using a lipoamino acid nanocarrier system. Pharmazie. 69(9): 669-75, 2014.
14. Arbit E, Kidron M. Oral insulin: the rationale for this approach and current developments. J Diabetes Sci Technol. 3(3):562-7, 2009.
15. Neha P, Tanuj J. A review on novel approaches for oral delivery of insulin. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 5(4):61-70, 2015.

DİYABETTE AKRAN EĞİTMENLERİNİN ROLÜ: HASTADAN HASTAYA EĞİTİM TEKNİKLERİ

Yard. Doç. Dr. Müge Özsan YILMAZ, Uzm. Dr. Esra KARAKAŞ, Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Prof. Dr. Cumali GÖKÇE
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, HATAY

Akran Eğitimi Nedir?

Aynı sıkıntıları, aynı sorunları, aynı problemleri, aynı duyguları yaşayanlar birbirini daha iyi anlar, düşüncesiyle hazırlanan eğitim projesidir. Ortak özelliklere sahip, yaşı, iradesi, merakı, ilgisi, ihtiyacı aynı kaderdaş grupların veya hastaların yardımlaşıp iletişime geçmesi esasına dayanır. Farkındalıkları görüp, olumlu değişimi ve gelişimi sağlamak için, bilenlerin bilmeyenlerle işbirliği yaparak öğretmesi, öğrenenlerin de diğer bilmeyenlerle paylaşması "akran eğitimini" ifade eder.

Akran eğitimi projeleri (AEP), akranların ihtiyaçlarını karşılayacak, isteklerini uyandıracak, uygun ortam ve seçenekler sunacak, yaşama, gözleme, deneme, yapma çabalarıyla kazandıracağı olumlu davranışları pekiştirir. Daha sağlıklı ve daha kaliteli yaşamak için ulusal, sosyal sorumluluk projeleri bu konudaki en iyi uzmanlar tarafından hazırlanmalıdır. Projelerin yararına inandırılıp, öğrenme isteği ve hevesi uyandırılmalıdır. Gönüllü, meraklı, arzulu, azimli, gayret ve öğrenmeyle başarıya ulaşmanın temeli oluşturulmalıdır. Akran eğitimi (AE), olumsuz davranışların farkına varmaya, olumlu davranışlarla değiştirme fırsatını bulmaya yönlendirir. AE, birlikte öğrenme ve öğretme sistemini kullanarak doğruları bulmaya ve kullandırmaya yönlendiren bir eğitim sistemidir.

AE'de "Bir derdi çeken bilir" mantığı diğer akran için sağlık açısından önem arzeder. Yaşamın her evresinde daha sağlıklı, kaliteli yaşamak, karşılaşılacak sorunlarla mücadele etmek için hayat en büyük öğretmen olarak bilinir ve öğrenmeye çalışılır. İşbirliği ile yardımlaşma, öğrenme, öğrenilenleri davranışlara katma, yararına inanılanları "Öğrenen öğretir." ilkesine dayanarak akranlar birbirine öğretir. AE ile her sorunne kadar erken fark edilirse çözümü o kadar kolaylaşır. AE, de yaklaşımlar davranışlar konuşulur ve tartışılır. Olumlu tecrübeler daha sağlıklı bir yaşam için uygulamaya katılır.

Diyabette Akran Eğitimi Projesi (DAKE)

Yaşam boyu diyabetten korunma bilincini yaygınlaştırmak amacıyla Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı'nın himayesinde Türkiye Diyabet Vakfı'nın koordinatörlüğünde başlatılan 'Diyabeti Durduralım' projesi kapsamında Akran Eğitim Programı yapıldı. Bu kapsamda 2012 ve 2014 yılları arasında Türkiye genelinde toplam 30.616 katılımcıya ulaşılarak 1521 toplantı yapıldı. Hatay ilinde ise toplam 305 toplantı ile 5440 katılımcıya ulaşılarak Türkiye genelinde en yüksek veriler elde edildi (Tablo 1). Bu proje dünyadaki emsal projeler içerisinde en kapsamlı ve büyük projelerden birisidir.

Tablo 1: Diyabet akran eğitimi projesine katılan merkezler ve katılımcı sayıları

MERKEZLER	TOPLANTI SAYISI	KATILIMCI SAYISI
ADANA	44	575
ANKARA	99	2152
ANTALYA	183	2479
AYDIN	10	245
ÇANAKKALE	92	4555
DİYARBAKIR	2	16
EDİRNE	74	2746
ERZİNCAN	48	280
HATAY	***305***	***5440***
GAZİANTEP	10	143
İSTANBUL	146	4265
İZMİR	127	2526
KAYSERİ	27	367
KONYA	62	1041
K.MARAŞ	61	1012
MALATYA	26	150
MUĞLA	25	422
SAMSUN	90	393
TEKİRDAĞ	54	601
TOKAT	9	366
TRABZON	27	323

Akran Eğitmenlerinin Eğitimi

Proje için uygun olarak seçilen akran eğitmeni, proje uzmanları, proje ekibi, ilgili uzmanlar ve koordinatörler tarafından eğitime tabi tutulurlar. Diyabette Akran Eğitimi (DAKE) projesindeyer alan eğitmenler birden fazla yerde eğitim almışlardır. Bu eğitimlerde projenin amacı, önemi uygulanması ve kapsamı hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Bu eğitimler kapsamında diyabetin tanınması, tedavisi, egzersizin önemi, insülin ve diğer ilaç tedavileri, organ hasarları, diyabetik hastanın evde takibi ve vücut bakımı gibi konularda akranlara bilgilendirmeler yapılmıştır. Bu kapsamla değişik yerlerde eğitim toplantıları yapılmıştır.

Koordinatörün Organizatörlüğü

Koordinatör, projenin lokomotifi olarak görev yapmaktadır. Bu amaçla projeyi üstün başarıyla yürütebilecek akran eğitmenini görevlendirir, eğitilmesini sağlar. Eğitimin daha iyi yapılması için kullanılması gerekli her türlü kaynak, araç, gereç ve imkanı sağlar. Ulusal, sosyal projenin sorumluluğunu taşıyarak önemini, gerekliliğini, yararlarını uygulamada işbirliği yapacağı kişilere

anlatarak kavratır. Projenin yürütülmesi için vali, kurum ve kuruluş müdürleriyle görüşür, eğitim yapılacak yerlerde bulunan alt kurumların işbirliği ile yardım ve destek vermeleri için resmi tebliğ yapılmasını sağlar. Projenin uygulanmasında karşılaşılabilecek zorlukları aşmak için işbirliği ile her türlü yardım ve desteği sağlar.

Eğitim Yerlerin TespitindeYararlanılan Kurumlar

Eğitim yerlerinin tespitinde yararlanılacak kurumlar İlçe Kaymakamları (Alt kurumları),Milli Eğitim Müdürlüğü (Okullar, Öğretmenevi), Halk Eğitim Müdürlüğü (Meslek eğitimi salonları),Sağlık Müdürlüğü (Halk sağlığı, AÇSAP, Hastaneler),Müftülük (Camiler, Kuran kursu salonları),Mahalli İdareler Müdürlüğü (Muhtarlar, Belediye Başkanları) olarak sayılabilir. Akran eğitimini bu kurum yetkilileriyle birebir görüşerek projenin önemini kavratır. İlgililerin telefon numaraları ve listeleri alınır. Eğitimin yürütülebilmesi için gönderilen resmi yazıya dayanarak yardım ve destek isteğinde bulunur. Eğitim yapılacak yerler tespit edilir. Eğitime tahsis edilecek yerler köy odası, düğün salonu, kahve, müsait ev odası, park, bahçe, okulda müsait salon, sınıf, oda, halk eğitim, öğretmenevi, belediye ve kültür müdürlüğü salonları, kooperatif ve dernek salonları, camilerde müsait salon ya da eğitim odası, Kuran kursu yerlerinde müsait sınıf, oda olarak belirlendi. AE, muhtar, okul müdürü, cami imamı, Kuran kursu öğretmeni ile birebir görüşür ve eğitim yerlerini belirler.

Akranların Tespiti

Valilikten-ilçe kaymakamlarının, mahalli idareler müdürlüğünden-muhtarların, Milli Eğitim Müdürlüğünden-halk eğitimi, okul, öğretmenevi müdürlerinin, Müftüden-imamların, Kuran kursu öğretmenlerinin İl-Halk Sağlığı Müdürlerinin, AÇSAP, Hastane Başhekimlerinin telefon numaraları alınır. Akran Eğitmeni bunlarla irtibata geçer. Projenin önemini, faydalarını, gerekliliğini anlatarak eğitimin yürütülebilmesi için, her kurum kendi bünyesinde ilgi duyan herkese duyurarak eğitime katılacak akranların telefon ve isim listelerinin hazırlanmasında yardımcı olur. Akran eğitmeni AE listelerini alır Muhtar, okul müdürleri, cami imamı, Kuran kursu öğretmenlerine AE' nin yerini ve zamanını bildirir. Akranların çağrılmasını ister akran eğitmeni isim listesinde bulunan akranlarla telefonla birebir görüşür Eğitime yakın ve tanıdıklarıyla beraber katılmalarının gereği anlatılır.

Akran Eğitmenin Vasıfları

Eğitim projesine iyi hazırlanır ve akranlara, projenin amaçlarını ve ne kazandıracağını iyi kavratır. Projeye gönüllü, sorumlu, yardımsever, dayanışma içinde paylaşımcı, gayretli, çalışkan, severek, azim, hırs, sabır, özveri, nezaket, hoşgörü ve sempatiyle akranlarda ilgi, ihtiyaç, merak, heves ve istek uyandırır. Bilgi alış verilişinde akranı iyi dinler, anlattıklarını tekrarlayarak aşağılamadan morali yükseltir, saygın, etkili iletişimiyle akranın güvenini ve cesaretini arttırır Ömür boyu bildiklerine eğitimle yeni bilgiler katarak davranışlarını yeni doğrularla değiştirir, geliştirir, akranlara aktarır, olumsuz davranışlarının farkına vardırır, daha doğrularıyla ve yenileriyle değiştirmeye yönlendirir. Sürekli yenilikleri takip eder, daha sağlıklı, daha mutlu ve daha kaliteli yaşar ve yaşadıklarını herkese yaşatmayı teşvik etme vasıflarını taşır.

Akranın Motivasyonu

Akranı öğrenmeye hazırlamak için ilgi, ihtiyaç ve isteğini uyandırır. Yaşamında olumsuz davranışların farkına vardırır, bunları doğrularıyla değiştirmek, sorunları çözmek için ilgisini çeker. Güdümleyerek, merak, arzu ve deneme yapma isteğini uyandırır, uygulama ortamını hazırlar, seçenekleri araştırır, tartışır, doğru

bulduğuyla eylemi başlatır. İhtiyaçlarını giderecek, sorunlarını çözecek davranışlara yönlendirir,olumlu davranışları denemeye teşvik eder. Niçin eğitim yapılacağını, yaşanılan sorunların hangi problemlerden kaynaklandığını öğretir, beklentilerin neler olduğunu kavratır. Dikkatini canlı tutarak, davranışları değiştirmeye tetikler, yönlendirme ve azimle yılmadan sonuç alana kadar çabalarını sürdürmelerinin sonucunda kazandıklarının zevkini tattırır. İhtiyacın farkına vardırır, emek vererek ihtiyaçlarını giderir. Kazandığı başarılarla tatmin olmanın anlayışını kazanır.

Akran Eğitiminde Yararlanılacak Kaynaklar

Projeyi hazırlayan uzmanlar-koordinatörler, akran eğitmeni yazılı, görsel ve işitsel kaynaklar eğitim rehberi kitapçıklar, broşürler, afişler, slaytlar, projektörler, CD'ler, Bellekler (USB), radyo, televizyon, bilgisayar, internet kullanılmasını iyi öğrenir ve akranların nasıl yararlanması gerektiğini kavratır.

Akran Eğitimi

Sunum için AE eğitim yerine erken gelir. Slayt sunumu için hazırlığını ve provasını yapar. Eğitim yerine yerleşen akranları güler yüzle selamlar. Kendisini tanıtır. Herkesle sevgi ve ilgi ile tanışırken telefonlu isim listesini hazırlar ve imzalatır. Proje eğitiminin amaçları, hedefleri, neden nasıl yapılması gerektiği, akrana neler kazandıracağı açık ve net anlatır. Eğitimi dikkatle dinleyenler yaşamlarında karşılaştıkları sorunların farkına varır, öğreneceği daha doğru davranışlarla değiştirme ve geliştirme imkanı bulur. Gelişimle bilgilerin yenilenmesi için sürekli öğrenme, uygulama, kazandığı yararlı bilgilerin bilmeyen akranlarla paylaşılması gerektiğini anlatır. Akranları isteklerine, ihtiyaçlarına göre ilgi, sevgi gösterilerek akranlar arası uygun, uyumlu, tutarlı iletişim kurulur. Akranların sorunlarıyla ilgili bilgi seviyesini ölçen testler uygulanır. Sunumda görsellik ön plana alınarak açık, net, doyurucu bilgilerle yumuşak bir ses tonu, uygun jest ve mimiklere dikkat edilerek konuya uygun benzetme ve öykülerle sunum uygulanır. Sunum sırasında soru izni verilmez. Not almaları istenir. Sunum sonunda sorunlar dinlenir. Bilgi alış verişinde soru soranla cevap vereni hoş karşılayarak teşekkür etmekle güven verilip cesaretlendirilir. Eğitim sonrası bu projede kazandırılması gereken bilgileri içeren test uygulanır. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası test değerlendirmeleri projenin başarısını gösterir. Öğrendiklerini yaşam tarzlarına katarak ailesi ve çevresiyle paylaşması istenir. Bilgilerini sürekli taze kılmak için proje eğitim rehberi kitapçığı ve broşür verilir. Eğitim sonunda törenle katılım sertifikası verilir.

Sonuç olarak, Diyabeti Durduralım Projesi (DAKE), Dünyadaki en kapsamlı ve büyük bir proje olup, "Türk Diyabet Vakfı" tarafından "Cumhurbaşkanlığı" himayelerinde yürütülmüştür. Katılımcı sayısı oldukça yüksektir. Özellikle, bu projede yer alan ve büyük emekleri olan akran eğitmenlerim, Nesrin Öz ve Süleyman Nayman' a içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

BARİATRİK CERRAHİDE UZUN DÖNEM POSTOPERATİF BESLENME TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Dilek YAZICI
Koç Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bariatrik cerrahi denildiği zaman restriktif ve malabzorbtif olmak üzere çeşitli prosedürler akla gelmektedir. Restriktif prosedürler arasında sleeve gastrektomi (SG), laporoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB) ve vertikal bandlı gastroplasti yer almaktadır. Malabzorbtif prosedürler esas olarak jejunoileal bypas ve biliyopankreatik diversiyondur (BPD). Restriktif-malabzorbtif birlikte operasyonlar arasında da Roux-en-Y gastrik baypas (RYGB) ve duodenal swiçli biliyopankreatik diversiyon (BPD-DS) yer almaktadır.

Bariatrik cerrahinin amaçları maksimum kilo kaybı sağlamanın yanında, besin dengesini kurmak ve idame ettirmektir. Ayrıca mikrobesin veya protein kaybının önlenmesi de amaçlanmaktadır [1]. Obezitenin kendisi malnütrisyon ve mikrobesin kayıpları için bir risk faktörü olduğundan tüm hastalar cerrahi öncesi eksiklikler açısından taranmalı ve eksiklikler operasyon öncesi yerine konmalıdır. Cerrahi öncesi tarama içinde bakılması önerilen besin maddeleri demir, demir bağlama, ferritin, vitamin B12, folik asit ve 25 (OH) Vitamin D'dir. Hastanın belirti ve risklerine göre başka taramalar da yapılabilir[1].

Bariatrik cerrahiyi takiben beslenme dört evrede gerçekleşmektedir. Bunlar Evre 1-(1-2 hafta)-berrak sıvılar-posasız gıdaların; Evre 2-(3-4 hafta)-yumuşak-pürelenmiş gıdaların; Evre 3-(5-6 hafta)-yumuşak katı gıdaların ve Evre 4-(7-8 haftadan sonra)-normal gıdaların alındığı dönemler şeklinde sıralanabilir.

Cerrahiyi takiben ilk 24 saatte düşük karbonhidrat içeren içecekler verilmelidir. Saat başı 30-60 gr kadar alınması önerilen şekersiz, gazsız, kafeinsiz içeceklerle günlük toplam 750-1000cc kadar sıvı alımı sağlanmalıdır. İkinci günden itibaren alınan sıvı miktarının günlük ortalama 1500-2000cclere çıkartılması planlanmalıdır [1]. Sıvılara aynı şeklide postoperatif tüm evrelerde devam edilmesi ve sıvıların katı yiyeceklerle birlikte tüketilmemesi, mümkünse araya 30 dakikalık bir zaman dilimi konulması önerilir. İkinci günden itibaren protein takviyesine başlanmalıdır. İlk günlerde protein alımı protein tozlarının sıvılara katılması şeklinde olabilir. Burada günlük protein ihtiyacı yaklaşık en az ortalama 40-60 gram/gün (1.5g/kg) olacak şekilde hastaya özel olarak diyetisyen tarafından hesaplanmalıdır [2].

İkinci haftanın sonundan itibaren yani Evre 2'de, püre edilmiş ve pürüzsüz yiyeceklerden 1 veya 2 küçük porsiyon diyete eklenebilir. Evre 3'te yumuşak katı gıdalara (pürelenmiş/küçük parçacıklı) geçilir. Yedinci haftadan itibaren Evre 4'te ise normal beslenmeye geçilebilir. Burada iki veya üç ana öğün ve üç ara öğün alınması önerilir. Hastaların tüm bu evrelerde konsantre şeker içeren yiyeceklerden kaçınmaları gerekir.

Yeterli miktarda protein alınması çok önemlidir. Bu dönemde hastaların kronik olarak almakta oldukları bir ilaç varsa, ilaçların ezilmiş olarak veya sıvı şeklinde verilmesi ve uzun salınımlı preparatlardan kaçınılması önerilir.

Hastalara yemeği yavaş yemeleri, çok fazla çiğnemeleri ve doyar doymaz yemeyi bırakmaları öğütlenmelidir. Gıda çok hızlı alınırsa veya hastanın mide poşunun alabileceğinden daha fazla yemesi durumunda kusma ve epigastrik rahatsızlık meydana gelir. Hastalar buna göre ne kadar yiyebileceklerini kendileri belirlerler.

Bariatrik cerrahi sonrası erken dönemde hastalar enerji gereksinimleri için esas olarak yağ depolarını kullanmaktadırlar. Bu dönemde gerekli besin ve mikrobesin ihtiyaçlarının ve hidrasyonun sağlanmasına çalışılır. Ancak daha sonradan kilo stabilize oldukça hastalar enerjilerinin içeriklerini diyetten elde etmektedirler ve gıda gereksinimleri genel popülasyonunkiyle benzerdir. Protein alımı günlük kalorinin %10'unu oluşturmalıdır. Protein ihtiyacı genel olarak 0.8-1.2g/kg vücut ağırlığı olarak hesaplanır. Karbonhidratlar total alımın %50'sini oluşturmalıdır ve meyve, sebze ve tahıl ürünleri gibi kompleks karbonhidratların tüketimi teşvik edilmelidir.

Vitamin ve mineral düzeylerinin cerrahi öncesinde bazal değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Takipte de bu değerlerin belirli aralıklarla bakılması ve eksiklerin tamamlanması gerekmektedir. Bunun yanında eksik olduğuna bakılıp bakılmaksızın RYGB ve SG hastalarına ilk 3-6 ay boyunca günde 2 tablet olmak üzere çiğnenebilir multivitamin ve mineral tableti (K vitamini, biotin, çinko, tiamin, vitamin B12, folik asit, demir ve bakırdan günlük önerilen miktarlar kadar içeren preparatlar) vermek gerekmektedir. RYGB ve SG için uzun dönemli vitamin, mineral ve makrobesin desteği benzerdir. LABG geçirmiş olan hastalarda multvitamin preparatının günde 1 kez verilmesi yeterlidir. Bunun yanında 1200-1500mg elemental kalsiyum bölünmüş dozlarda, en az 3000IU vitamin D ve vitamin B12 düzeyinin normal sınırlarda tutulmasını sağlayacak kadar B12 vitamini vermek gerekmektedir [3,4].

Vitamin ve mineral supplementasyonu ömür boyu devam edilmelidir. Yıllık laboratuvar testleriyle tarama yapılmalıdır. SG ve RYGB için uzun dönemli vitamin, mineral ve makrobesin desteği benzerdir.

Postoperatif dönemde gastrointestinal sistemini kullanmayı 5-7 günlüğüne tolere edemeyen hastalarda parenteral beslenme düşünülebilir. Aynı şekilde ciddi protein malnutrisyonu veya hipoalbuminemisi olan hastalarda parenteral beslenme yapılmalıdır[5] [6].

Bariatrik cerrahinin en önemli komplikasyonu besin eksiklikleridir. Bununla ilişkili olarak anemi, sekonder hiperparatiroidi, ostepeni, osteoporoz, nöropati, nefrolitiazis, depresyon gibi durumlar görülebilir. Diğer komplikasyonlar arasında da gastroözofalial reflü veya disfaji, Dumping sendromu, marjinal, gastrojejunal ülserler, kolelitiazis mevcuttur.

Besin eksiklikleri:

Protein ve mikrobesinlerde yetersizlikler şeklinde kendini gösterir. Yetersiz alım, dijestif anatomide değişiklikler, emilim sorunları, ince bağırsakta bakteri üremesi gibi nedenlerden dolayı gelişir [7].

Besin yetersizliğinin görülmesindeki en önemli faktör cerrahinin tipidir. Prosedür daha komplike hale geldikçe (LABG, SG, RYBG, BPD) malabzorsiyon olasılığı artmaktadır. Özellikle bypass prosedürlerini takiben görülebilir. RYBG, BPD-DS ve nispeten daha az olmakla birlikte SG'nin mikrobesin malabzorsiyonuyla seyrettiği bilinmektedir [8-11]. RYBG ve BPD-DS'de duodenumun ve ince barsakların belli kısımları uzaklaştırılır. Bu bölgeler yağda ve suda çözülebilen vitaminler (folat, vitamin B12 ve vitamin D gibi)

ve minerallerin (demir kalsiyum gibi) emiliminden sorumludur[12]. BPD-DS en az sıklıkta uygulanan cerrahi işlem olup ciddi makro ve mikrobesin kaybıyla gitmektedir. Malabzorsiyon sonucunda diyare, protein kalori malnutrisyonu, özellikle yağda çözünebilen vitaminlerde eksikliklerle birlikte gider.

Restriktif prosedürler sonrasında nütrisyonel eksiklik görülmesi hastanın diyetine ve yeme alışkanlıklarına bağlıdır. Gıda alımının azalması, kötü yemek seçimi, gıda intoleransı, aşırı kusma ve porsiyonların sınırlı olmasına bağlı olarak yetersizlikler görülebilir. Aşırı kusma olması akut tiamin eksikliğine neden olabilir. Yine tamamen restriktif prosedürler sonrasında azalmış gıda ve özellikle et alımına bağlı olarak demir alımı da azalabilir.

Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LABG)— Bu hastalarda genellikle cerrahiden kısa süre sonra normal yemek düzenine geçebilir. İlk etapta band şişirilmez. Band ilk olarak cerrahiden 6 hafta sonra şişirilir. İlk 1-2 yılda 4 ile 6 haftalık aralıklarla yapılan band sıkıştırmalarında, hastalar daha küçük yemek porsiyonlarıyla doymaya başlarlar ve yemekleri daha fazla çiğnerler. Zaman içinde akalazyada olduğu gibi özofagusta genişleme meydana gelebilir. Bunun dışında hastalar bandın çok sıkı olmasından dolayı sağlıklı katı gıdaları hiç almayıp, yumuşak veya sıvı gıdalarla veya bisküvi cips gibi küçük parçalar halinde yenilebilen gıdalarla idare edebilir. Bu gıdalar fazla kalori içermelerinin yanında, poştan kısa bir sürede geçtikleri için doygunluk sağlamamaktadır. Bu da genel olarak kilo vermenin yetersiz olmasına neden olabilir. Bandın yeteri şişlikte olup olmadığını belirleyen faktörler yemeklerden önce hissedilen açlığın ve yemek sonrası hissedilen doygunluğun derecesi, kaybedilen veya alınan kilonun miktarı, bir oturuşta hastanın yiyebileceği gıda miktarı ve hastanın kusup kusmadığıdır. LABG sonrası genel olarak vitamin ve mineral eksiklikleri görülmezken folat eksikliği bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda folik asit açısından tarama yapılmalıdır [13].

Protein eksikliği:

Genelde ilk 3-6 ayda görülmektedir. RYBG sonrası %13'lere, BPD sonrası %18'lere kadar bildirilmiştir [7]. BPD/DS hastalarında protein malnutrisyon riski mevcuttur. Operasyondan 24-36 ay sonrasında proteinin emiliminin ortalama %27 oranında azaldığı görülmektedir. [14]. Protein içeren gıdaların tolerasyonunun zor olmasının etkisi vardır. İlk belirtisi saç dökülmesi olabilir. Onun yanında kas kaybı, ödem, anemi ve hipoalbuminemi de görülebilir.

Mikrobesinler ve eksiklikleri:

Kalsiyum-D Vitamini:

Kalsiyum en iyi duodenum ve proksimal jejunumdan abzorbe edilir, ancak tüm gastrointestinal yoldan pasif olarak abzorbe olmaktadır. Kalsiyum abzorbsiyonu D vitaminine bağımlıdır. D vitaminin ise emilimi en iyi jejunum ve ileumdan meydana gelmektedir ve bu bölgeler RYGB ve BPD-DS gibi operasyonlarla atlanır [15]. BPD-DS hastaları özellikle yağ malabzorbsiyonu da olduğu için D vitamini eksikliği için ek olarak risk altındadır [16]. Bunun yanında gastrik asiditenin azaldığı durumlar olan RYGB, SG ve BPD-DS de kalsiyum malabzorbsiyon riskini artıran durumlardır. Postoperatif dönemde sekonder hiperparatiroidi gelişebilir[17,18]. RYBG sonrası 193 Afrika kökenli Amerikalı hastada sekonder hiperparatiroid gelişmiştir [18]. RYGB, BPD, veya BPD/D geçirmiş olan hastalarda kalsiyum sitrat veya D vitamini (ergokalsiferol [vitaminD2] veya kolekalsiferol [vitaminD3]) replasmanının belirgin hiperkalsiüri yapmayacak kadar yapılması gerekmektedir. Kalsiyum sitrat gastrik poşun azalmış asiditesinden

dolayı daha iyi emilmektedir. Kalsiyum karbonat, daha yaygın olarak bulunmasına rağmen, asidite azalan durumlarda emilememektedir. SG gibi kısmi olarak asit üreten hücrelerin korunduğu durumlarda kalsiyum karbonat verilebilir. Ciddi D vitamini malabzorbsiyonu olması durumunda haftada 1-3 kerelik 50000IU vitamin D2 veya D3 verilebilir. Dirençli vakalarda tedaviye kalsitriol da eklenebilir. Hipofosfatemi (1.5- 2.5 mg/dL) de varsa oral fosfat replasmanı yapılabilir [1].

Demir:
Tüm bariatrik cerrahi ameliyatlarından sonra demir durumu değerlendirilmelidir ancak özellikle RYGB ve SG BPD-DS sonrası demir için rutin tarama yapılmalıdır [19]. Demir duodenum ve proksimal jejunumdan abzorbe edilir. Demir supplementleri olarak ferrus sülfat, fumarat veya glukonat ile günlük ortalama 150-200mg elemental demir sağlanmalıdır.
Demir emilimini artırmak için eş zamanlı olarak C vitamini verilmelidir. Oral demiri tolere edemeyenlerde veya ciddi malabzorsiyonu olan hastalarda intravenöz demir infüzyonu (ferrik glukonat veya sukrozla) yapılabilir [20,21].

Vitamin B12:
Vitamin B12 eksikliği özellikle RYGB gibi prosedürler sonunda görülebilir. Bu durum postoperatif hastaların üçte biri veya daha fazlasında görülmektedir [22,23]. Vitamin B12 eksikliği gastrik asit sekrete eden olan parietal hücrelerin ve intrinsik faktörün azalması sonucu meydana gelmektedir.[24]. Risk SG'de RYBG'ye göre daha düşüktür [46]. Vitamin B12 eksikliği kalıcı bir durum olup hayat boyu replasman gerektirmektedir [12].
LSG,RYGB gibi prosedürlerden öncesinde ve sonrasında yıllık olarak vitamin B12 taraması yapılmalıdır. Normal Vitamin B12 düzeylerinin sağlanması için günlük 1000mg verilmesi gerekebilir. Vitamin B12 preparatları parenteral, sublingual, intramüsküler veya yeteri kadar emildiğinden emin olunabiliyorsa oral olarak verilebilir. Oral dozlarla normal değerlere ulaşılamıyorsa, intramüsküler veya subkütan B12 supplementasyonu aylık 1000mg veya 6-12 aylık 1000-3000mg olarak yapılabilir. Vücuttaki B12 vitamini depoları 18 ay yetecek kadar mevcuttur. Bundan dolayı vitamin B12 eksiklik belirtileri postoperatif geç dönemde görülür.

Folat:
Eksikliğinde vitamin B12 eksikliğinde olduğu gibi megaloblastik anemi görülür. Folik asit tüm gastrointestinal yol boyunca emilebildiği için eksikliği vitamin B12 eksikliğine göre daha nadir görülür. Ancak suda eriyen bir vitamin olup vücutta depolanmadığı için yetersiz oral alımı sonucunda eksiklik meydana gelebilir. Aynı zamanda Vitamin B12'nin folatı aktif formuna dönüştürmek gibi bir görevi olduğundan vitamin B12 eksikliğinde folat eksikliği de olabilir. RYBG sonrası daha nadir görülse de BPD sonrası sıktır [1].
Replasman için folik asit günlük 400mg olacak şekilde multivitaminin içerisinde verilebilir. Bunun yanına 1mg folat içeren prenatal tabletler de kullanılabilir [25].

Selenyum:
Selenyum duodenum ve proksimal jejunumdan emilmektedir [26]. Selenyum eksikliğinde çizgili kas disfonksiyonu ve kardiyomiyopati gelişebildiği gibi duygu durum değişiklikleri, immun fonksiyon bozuklukları, süregelen diyare, metabolik kemik hastalığı ve makrositoz da görülebilir. Bariatrik cerrahi sonrasında rutin selenyum taraması önerilmemektedir. Selenyum için alınması gereken miktarın önerilen aralığı çok dardır, toksik dozlar önerilen dozlara çok yakındır. RYGB ve BPD-DS prosedürü geçiren kişilerde sırasıyla %14 ve %22 oranında selenyum eksikliği bildirilmiştir [27].
Çinko:

Çinko emilimi duodenum ve proksimal jejunumdan olmaktadır ve yağ emilimiyle ilişkilidir. Çinko eksikliği için BPD/ BPD-DS gibi malabzorbtif prosedürler sonrasında tarama yapılmalıdır. Saç dökülmesi, pika, tat almada ciddi bozukluk, immun yetmezlik görülenlerde ve hipogonadism veya erektil disfonksiyonu olan erkeklerde çinko eksikliği düşünülmelidir. Çinko eksikliği için günlük 100mg çinko içeren tabletler verilmesi yeterli olur. Çinko eksikliği bypas ameliyatları ve malabzorbtif bariatrik operasyonlar sonrasında görülebilir [28]. BPD ve BPD-DS geçiren hastalarda cerrahiden 2-3 yıl sonra %11 hastada çinko eksiliği geliştiği gösterilmiştir [27]. RYGB sonrası %6-40 arasında çinko eksikliği bildirilmiştir [28,29].

Bakır:

Bakır mide ve proksimal duodenumda emilmektedir [30]. Alyuvar ve akyuvar üretimi ve merkezi sinir sisteminin normal fonksiyonu için gereklidir [26]. Bakır supplementasyonu multivitaminin içinde yapılmalıdır. Bakır için rutin tarama önerilememektedir ancak anemi, nötropeni, ataksi, miyelonöropati ve yara iyileşmesinde gecikme olan kişilerde bakır eksikliği akla getirilmelidir. Bakır eksikliği demir preparatlarıyla daha belirgin hale gelir. Hematolojik problemler iki aylık tedaviye cevap vermekle birlikte, nörolojik problemler daha uzun süre tedavi sonunda düzelebilir. Ciddi eksiklikte, intravenöz bakır (2-4mg/ gün) ile 6 gün boyunca destek tedavisi yapılabilir. Takipte oral bakır sülfat veya glukonat (3-8mg/gün) verilebilir. Çinko yetersizliği için takviye alan hastalarda her 1mg bakır için 8-15mg çinko verilmelidir, çünkü çinko replasmanı bakır yetersizliği yapabilir. RYGB ve BPD-DS ameliyatları sonrasında bakır eksikliği bildirilmiştir [31]. RYGB geçiren 136 hastanın retrospektif taramasında %10'unda bakır eksikliği tespit edilmiştir [32].

Yağda-çözünen vitaminler:

Bunlar vitamin A, D, E ve K'dır. Bu vitaminlerin esas olarak emildikleri bölge jejunum ve ileumdur [16]. Özellikle RYGB operasyonu [12] [22] ve BPD-DS operasyonu [33,34] sonrasında görülmektedir. Obezitede bariatrik cerrajhi olmaksızın D vitamini eksikliği ve buna sekonder hiperparatiroidi görülmektedir [35,36]. E vitamini ve K vitamini eksiklikleri için rutin tarama önerilmemektedir. BPD veya BPD/DS gibi malabzorbtif prosedürler sonrasında A vitamini eksikliği görülebilir [37,38].

Vitamin B1 (Tiamin) — Emilimi primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir [39]. RYGB ve BPD-DS geçiren hastalarda özellikle risk artmıştır. Bariatrik cerrahiyi takibeden 3 hafta içinde özellikle süregelen kusması ve/veya ciddi şekilde kısıtlanmış oral alımı olan hastalarda görülebilir [40]. Tiamin eksikliği RYGB'nin takibinde barsak flora değişiklikleriyle ilişkili olarak bildirilmiştir [41]. Vitamin B1 eksikliğinin en sık rastlanan şekli ensefalopti, okulomotor disfonksiyon ve yürüme ataksisi şeklinde kendini gösteren Wernicke ensefalopatisidir [40,39]. Hızlı kilo kaybı ve süregelen kusması olan, parenteral beslenme yapılan, aşırı alkol tüketmekte olan, nöropati, ensefalopati veya kalp yetersizliği olan hastalarda tiamin yetersizliği açısından tarama yapılmalıdır. Tiamin yine multivitamin tabletinin içerisinde verilebilecek bir maddedir. Bariatrik cerrahiyi takiben rutin taraması önerilmemektedir. Ciddi tiamin yetersizliği olan hastalarda 3-5 gün boyunca günde 500mg tiamin intravenöz verilmeli; belirtiler ortadan kalkana kadar 3-5 gün 250mg/gün intravenöz tedaviye devam edilmeli ve sonrasında da günlük 100mg olmak üzere oral tabletle idame edilmelidir. Tekrar eden ve düzeltilemeyen tiamin eksiliklerinde, tedaviye bağırsakta bakteri aşırı üremesini engelleyecek antibiyotik tedavisi eklenmesi planlanabilir. Oral

antibiyotikler (metronidazol, amoksisilin veya rifaksimin 2 ay boyunca her ay 7-10 gün boyunca) kullanılmalıdır [41].
Replasmanlar konusunda bilinmesi gereken önemli bir nokta replasmanı herkese aynı şekilde vermek yerine kişisel ihtiyaçların biyokimyasal değerlendirme sonucunda belirlenmesi gerektiğidir.

Besin eksiklikleri açısından monitorizasyon:
Bariatrik cerrahiyi takiben 3., 6. Aylarda ve takiben yıllık olarak biyokimyasal değerlendirmeler yapılmalıdır [1]. Tam kan sayımı, elektrolitler, glukoz, demir, demir bağlama, transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B12, aminotransferazlar, alkalen fosfotaz, bilirubin, albümin, lipid profili, 25 hidroksi vitamin D, paratiroid hormon, tiamin, folat, çinko, bakır bakılmalıdır [13]. Ayrıca 6. Ayda ve daha sonra yıllık 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılması önerilmektedir [1]. Bunun dışında belirgin bir eksiklik tanımlanmışsa onun takibi yapılmalıdır [11]. RYGB ve BPD-DS sonrasında bu takipler rutin olarak yapılır. Ancak Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği/ Obezite Cemiyeti/Amerika Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Birliği (AACE/ TOS/ASMBS)'nin rehberinde LABG ve SG sonrasında vitamin B12, folik asit, demir, demir bağlama, ferritin, 25(OH) vitamin D ve PTH, A vitamini, bakır, çinko ve selenyum taramasının rutin olarak yapılmasına gerek olmadığı belirtilmektedir. [1].

Anemi:
Kan kaybı olmaksızın görülen anemi nedeni araştırılmalıdır. Esas olarak demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği nedeniyle anemi görülmektedir. Bunlar yoksa nutrisyonel aneminin nedeni olarak protein, bakır, selenyum ve çinko yetersizliği için tarama yapılmalıdır [42].

Osteoporoz:
Bariatrik cerrahi sonrasında majör olarak kalsiyum, D vitamini eksikliği ve buna sekonder hiperparatiroidiye bağlı osteoporoz görülebilmektedir. RYGB ve Sg geçiren hastalarda kemik dansitesinde azalma ve kırıklar bildirilmiştir [43].
Kötü kokulu dışkılama ve ishal:
Protein, yağ, kalsiyum, demir ve B12, A, D, E, K vitaminlerinin malabzorsiyonu sonucunda görülür.
Dumping sendromu: Pilorun intakt olmasından dolayı BPD-DS sonunda görülmesi nadirdir. BDP sonrasında yemeğin hemen sonunda mide bulantısı, halsizlik, terleme, bayılma hissi ve ishal görülebilir. Bu belirtiler özellikle iyi işlenmiş, yüksek kalorili gıdalar alındığında daha fazla görülüp, aşırı halsizlik ve güçsüzlüğe neden olabilir [13].

Yemeğe karşı isteksizlik:
Sıvılardan yumuşak gıdalara ve normal diyetle beslenmeye geçme sırasında gelişebilir. Cerrahi öncesi yemek çeşitliliğinden hoşlanan kişiler için yemek çeşitliliğinin azalması öfkeye ve hayal kırıklığına neden olabilir. Bu durumda hastayı ikna etmek ve empati yapmak gerekmektedir. Altıncı aya gelindiğinde çoğu hasta çoğu yemeği tolere edebilecek hale gelir. Mide bulantısı devam ederse, anatomik bozukluklar (ülser, tıkanıklık gibi) için araştırma yapılmalıdır [13].
Yemeğe karşı intolerans:
Özellikle kırmızı ete karşı intolerans gelişebilir. Hastalar daha vejeteryan bazlı bir diyet tercih edilebilir.
Sonuç olarak cerrahi tipine göre değişmekle birlikte bariatrik cerrahi sonrasında hastaların beslenme düzeni oldukça karmaşıktır. Çeşitli basamaklarla yavaş yavaş normal beslenme düzenine geçilmektedir. Bu sürede hastalar özellikle besin yetersizliklerine ve bunların komplikasyonlarına maruz kalabilmektedirler. Dolayısıyla beslenme tedavisinin belirlenmesinde makro ve mikro-besin düzeyinde çok iyi bir planlama yapılmalıdır. Eksiklikler cerrahi

öncesi belirlenip yerine konduğu gibi cerrahi sonrasında da belirli aralıklarla takip edilmelidir. Rutin olarak yapılan destek tedaviler dışında bazı besinler için eksiklik tespit edildiğinde yerine koyma tedavisi gerekir.

Kaynaklar

1. Mechanick, J.I., Youdim, A., Jones, D.B., Timothy Garvey, W., Hurley, D.L., Molly McMahon, M., Heinberg, L.J., Kushner, R., Adams, T.D., Shikora, S., Dixon, J.B., Brethauer, S.: Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery 9(2), 159-191 (2013). doi:10.1016/j.soard.2012.12.010
2. Bellanger, D.E., Greenway, F.L.: Laparoscopic sleeve gastrectomy, 529 cases without a leak: short-term results and technical considerations. Obesity surgery 21(2), 146-150 (2011). doi:10.1007/s11695-010-0320-y
3. Chowbey, P.K., Dhawan, K., Khullar, R., Sharma, A., Soni, V., Baijal, M., Mittal, T.: Laparoscopic sleeve gastrectomy: an Indian experience-surgical technique and early results. Obesity surgery 20(10), 1340-1347 (2010). doi:10.1007/s11695-009-9973-9
4. Behrens, C., Tang, B.Q., Amson, B.J.: Early results of a Canadian laparoscopic sleeve gastrectomy experience. Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie 54(2), 138-143 (2011). doi:10.1503/cjs.041209
5. Fried, M., Ribaric, G., Buchwald, J.N., Svacina, S., Dolezalova, K., Scopinaro, N.: Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m2: an integrative review of early studies. Obesity surgery 20(6), 776-790 (2010). doi:10.1007/s11695-010-0113-3
6. Breznikar, B., Dinevski, D.: Bariatric surgery for morbid obesity: pre-operative assessment, surgical techniques and post-operative monitoring. The Journal of international medical research 37(5), 1632-1645 (2009).
7. Bloomberg, R.D., Fleishman, A., Nalle, J.E., Herron, D.M., Kini, S.: Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? Obesity surgery 15(2), 145-154 (2005). doi:10.1381/0960892053268264
8. Topart, P., Becouarn, G., Salle, A., Ritz, P.: Biliopancreatic diversion requires multiple vitamin and micronutrient adjustments within 2 years of surgery. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery 10(5), 936-941 (2014). doi:10.1016/j.soard.2014.02.007
9. Dalcanale, L., Oliveira, C.P., Faintuch, J., Nogueira, M.A., Rondo, P., Lima, V.M., Mendonca, S., Pajecki, D., Mancini, M., Carrilho, F.J.: Long-term nutritional outcome after gastric bypass. Obesity surgery 20(2), 181-187 (2010). doi:10.1007/s11695-009-9916-5
10. Gong, K., Gagner, M., Pomp, A., Almahmeed, T., Bardaro, S.J.: Micronutrient deficiencies after laparoscopic gastric bypass: recommendations. Obesity surgery 18(9), 1062-1066 (2008). doi:10.1007/s11695-008-9577-9
11. Tucker, O.N., Szomstein, S., Rosenthal, R.J.: Nutritional consequences of weight-loss surgery. The Medical clinics of North America 91(3), 499-514, xii (2007). doi:10.1016/j.mcna.2007.01.006
12. Ledoux, S., Msika, S., Moussa, F., Larger, E., Boudou, P., Salomon, L., Roy, C., Clerici, C.: Comparison of nutritional consequences of conventional therapy of obesity, adjustable gastric banding, and gastric bypass. Obesity surgery 16(8), 1041-1049 (2006). doi:10.1381/096089206778026415
13. Kushner RF, C.S., Herron DM: Bariatric surgery: Postoperative nutritional management. Uptodate (2016).
14. Scopinaro, N., Gianetta, E., Adami, G.F., Friedman, D., Traverso, E., Marinari, G.M., Cuneo, S., Vitale, B., Ballari, F., Colombini, M., Baschieri, G., Bachi, V.: Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. Surgery 119(3), 261-268 (1996).
15. Johnson, J.M., Maher, J.W., DeMaria, E.J., Downs, R.W., Wolfe, L.G., Kellum, J.M.: The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. Annals of surgery 243(5), 701-704; discussion 704-705 (2006). doi:10.1097/01.sla.0000216773.47825.c1
16. Clements, R.H., Katasani, V.G., Palepu, R., Leeth, R.R., Leath, T.D., Roy, B.P., Vickers, S.M.: Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a

university hospital setting. The American surgeon 72(12), 1196-1202; discussion 1203-1194 (2006).
17. Coates, P.S., Fernstrom, J.D., Fernstrom, M.H., Schauer, P.R., Greenspan, S.L.: Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 89(3), 1061-1065 (2004). doi:10.1210/jc.2003-031756
18. Youssef, Y., Richards, W.O., Sekhar, N., Kaiser, J., Spagnoli, A., Abumrad, N., Torquati, A.: Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. Surgical endoscopy 21(8), 1393-1396 (2007). doi:10.1007/s00464-007-9228-6
19. Munoz, M., Botella-Romero, F., Gomez-Ramirez, S., Campos, A., Garcia-Erce, J.A.: Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: causes, diagnosis and proper management. Nutricion hospitalaria 24(6), 640-654 (2009).
20. Lakdawala, M.A., Bhasker, A., Mulchandani, D., Goel, S., Jain, S.: Comparison between the results of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in the Indian population: a retrospective 1 year study. Obesity surgery 20(1), 1-6 (2010). doi:10.1007/s11695-009-9981-9
21. Abbatini, F., Rizzello, M., Casella, G., Alessandri, G., Capoccia, D., Leonetti, F., Basso, N.: Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. Surgical endoscopy 24(5), 1005-1010 (2010). doi:10.1007/s00464-009-0715-9
22. Brolin, R.E., LaMarca, L.B., Kenler, H.A., Cody, R.P.: Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 6(2), 195-203; discussion 204-195 (2002).
23. Skroubis, G., Sakellaropoulos, G., Pouggouras, K., Mead, N., Nikiforidis, G., Kalfarentzos, F.: Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. Obesity surgery 12(4), 551-558 (2002). doi:10.1381/096089202762252334
24. Marcuard, S.P., Sinar, D.R., Swanson, M.S., Silverman, J.F., Levine, J.S.: Absence of luminal intrinsic factor after gastric bypass surgery for morbid obesity. Digestive diseases and sciences 34(8), 1238-1242 (1989).
25. Saltzman, E., Anderson, W., Apovian, C.M., Boulton, H., Chamberlain, A., Cullum-Dugan, D., Cummings, S., Hatchigian, E., Hodges, B., Keroack, C.R., Pettus, M., Thomason, P., Veglia, L., Young, L.S.: Criteria for patient selection and multidisciplinary evaluation and treatment of the weight loss surgery patient. Obesity research 13(2), 234-243 (2005). doi:10.1038/oby.2005.32
26. Shankar, P., Boylan, M., Sriram, K.: Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. Nutrition 26(11-12), 1031-1037 (2010). doi:10.1016/j.nut.2009.12.003
27. Dolan, K., Hatzifotis, M., Newbury, L., Lowe, N., Fielding, G.: A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion with and without duodenal switch. Annals of surgery 240(1), 51-56 (2004).
28. Balsa, J.A., Botella-Carretero, J.I., Gomez-Martin, J.M., Peromingo, R., Arrieta, F., Santiuste, C., Zamarron, I., Vazquez, C.: Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y Gastric bypass and biliopancreatic diversion. Obesity surgery 21(6), 744-750 (2011). doi:10.1007/s11695-011-0389-y
29. Gehrer, S., Kern, B., Peters, T., Christoffel-Courtin, C., Peterli, R.: Fewer nutrient deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. Obesity surgery 20(4), 447-453 (2010). doi:10.1007/s11695-009-0068-4
30. Wapnir, R.A.: Copper absorption and bioavailability. The American journal of clinical nutrition 67(5 Suppl), 1054S-1060S (1998).
31. Griffith, D.P., Liff, D.A., Ziegler, T.R., Esper, G.J., Winton, E.F.: Acquired copper deficiency: a potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. Obesity 17(4), 827-831 (2009). doi:10.1038/oby.2008.614
32. Gletsu-Miller, N., Broderius, M., Frediani, J.K., Zhao, V.M., Griffith, D.P., Davis, S.S., Jr., Sweeney, J.F., Lin, E., Prohaska, J.R., Ziegler, T.R.: Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en-y gastric bypass surgery. International journal of obesity 36(3), 328-335 (2012).

doi:10.1038/ijo.2011.159
33. Schweitzer, D.H., Posthuma, E.F.: Prevention of vitamin and mineral deficiencies after bariatric surgery: evidence and algorithms. Obesity surgery 18(11), 1485-1488 (2008). doi:10.1007/s11695-008-9489-8
34. Pereira, S., Saboya, C., Chaves, G., Ramalho, A.: Class III obesity and its relationship with the nutritional status of vitamin A in pre- and postoperative gastric bypass. Obesity surgery 19(6), 738-744 (2009). doi:10.1007/s11695-008-9478-y
35. Sanchez-Hernandez, J., Ybarra, J., Gich, I., De Leiva, A., Rius, X., Rodriguez-Espinosa, J., Perez, A.: Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. Obesity surgery 15(10), 1389-1395 (2005). doi:10.1381/096089205774859182
36. Hamoui, N., Anthone, G., Crookes, P.F.: Calcium metabolism in the morbidly obese. Obesity surgery 14(1), 9-12 (2004). doi:10.1381/096089204772787211
37. Benedix, F., Westphal, S., Patschke, R., Granowski, D., Luley, C., Lippert, H., Wolff, S.: Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin: comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding. Obesity surgery 21(5), 616-624 (2011). doi:10.1007/s11695-011-0374-5
38. Leyba, J.L., Aulestia, S.N., Llopis, S.N.: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study of 117 patients. Obesity surgery 21(2), 212-216 (2011). doi:10.1007/s11695-010-0279-8
39. Sechi, G., Serra, A.: Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. The Lancet. Neurology 6(5), 442-455 (2007). doi:10.1016/S1474-4422(07)70104-7
40. Iannelli, A., Addeo, P., Novellas, S., Gugenheim, J.: Wernicke's encephalopathy after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a misdiagnosed complication. Obesity surgery 20(11), 1594-1596 (2010). doi:10.1007/s11695-010-0116-0
41. Lakhani, S.V., Shah, H.N., Alexander, K., Finelli, F.C., Kirkpatrick, J.R., Koch, T.R.: Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. Nutrition research 28(5), 293-298 (2008). doi:10.1016/j.nutres.2008.03.002
42. Omana, J.J., Nguyen, S.Q., Herron, D., Kini, S.: Comparison of comorbidity resolution and improvement between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding. Surgical endoscopy 24(10), 2513-2517 (2010). doi:10.1007/s00464-010-0995-0
43. Scibora, L.M., Ikramuddin, S., Buchwald, H., Petit, M.A.: Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. Obesity surgery 22(4), 654-667 (2012). doi:10.1007/s11695-012-0596-1

TİP 1 ve TİP 2 DİYABETTE KANITA DAYALI BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

Doç. Dr. Emine YILDIZ
HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Diyabet Diyetisyenliği Derneği

Diyabet tedavisi, diyabetli bireyi karar alma, hedef saptama sürecine dahil eden, diyabetli bireyin merkezde yer aldığı, multidisipliner, eşgüdümlü bir ekip çalışmasını gerektirir. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), diyabetin önlenmesi (birincil korunma), diyabetin tedavisi (ikincil korunma) ve diyabetle ilişkili komplikasyonların geciktirilmesi ve tedavisi (üçüncül korunma) olarak hedeflenen diyabetle ile ilişkili 3 korunma düzeyinde tedavinin en önemli bölümünü oluşturmaktadır.1 TBT'nin metabolik kontrol üzerindeki olumlu etkisi çeşitli medikal tedavi protokolleri ile benzer hatta daha fazladır. Diyetisyenler tarafından sağlanan TBT, Tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %0.3-%1, Tip 2 diyabetlilerde %0.5-%2 azalma sağladığı bildirilmektedir. TBT ile kan hiperlipidemisi olan bireylerde yağ alımı %5-8, doymuş yağ alımı %2-4 ve enerji alımı 232-710 kkal azalmakta ayrıca trigliserid düzeyleri %11-31, LDL-kolesterol düzeyleri %7-22, ve total kolesterol düzeyleri %7-21 oranında azalmaktadır.2,3

Tıbbi Beslenme Tedavisi:
Tıbbi beslenme tedavisi değerlendirme, beslenme ile ilişkili tanı koyma ve hedef saptama, beslenme eğitimini içeren beslenme müdahalesi ve izlem olmak üzere dört aşamayı kapsayan bir tedavi sürecidir. Besin seçimini ve medikal durumu etkileyecek beslenme, medikal ve sosyal davranışları saptar, medikal gereksinimlerine ve beslenme alışkanlıklarına göre beslenme programını geliştirir, tedavi değişikliklerini önerir, kendi kendine bakım eğitimini sağlar ve tedavi sonuçlarını değerlendirir.1
Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde TBT'nin amaçları: 1-3
-Metabolik kontrolü sağlamak; kan glukoz düzeylerinin normal veya normale yakın seviyelerde tutulmasını sağlamak, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltacak lipid profilinin normal veya normale yakın seviyede kalmasını sağlamak, kan basıncı (KB)'nın normal veya normale yakın seviyede kalmasını sağlamak ve korumak,
-Besin öğesi alımını yaşam tarzına uygun şekilde modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek veya komplikasyonların gelişme oranını azaltmak,
-Bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini, beslenme alışkanlıklarında yapması muhtemel değişiklikleri yapabilirlik durumunu ve istekliliğini, eğitim düzeyini, engellerini dikkate alarak, besin ve beslenme gereksinimlerini belirlemek,
-Besin seçiminde kanıtlarla desteklenmiş sınırlamalar yaparken olumlu mesajlar vererek yemek yemenin zevkini sağlamak,
-Tip 1 diyabetliler, tip 2 diyabetliler, diyabetli gebe ve emzikli kadınlar, gestasyonel diyabetliler, prediyabetliler için gerekli enerji ve besin öğesi gereksinimlerini karşılamak,
-İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç

kullananlarda, akut hastalıklarda, diyabet tedavisi, hipogliseminin tedavisi ve önlenmesi, egzersiz konusunda kendi kendine diyabet yönetim eğitimi sağlamaktır.

-Diyabet riski altındaki bireyler için; orta düzeyde ağırlık kaybı veya ağırlık artışına engel olmaya yardımcı olan fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme ile riski azaltmaktır.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, gestasyonel diyabetlilerin ise tanıyı izleyen ilk bir hafta içinde medikal tedavi, laboratuar bulguları, tedavi hedefleri kayıtları ile birlikte TBT için diyetisyene sevk edilmesi önerilmektedir. TBT değerlendirme, beslenme ile ilişkili tanıyı koyma ve tedavi hedefini saptama, beslenme eğitimini içeren beslenme müdahalesi (girişim) ve izlem olmak üzere dört aşamayı kapsayan bir tedavi ve bakım sürecidir.1

Değerlendirme: Diyabetli bireye verilecek TBT için ilk planda diyabet tipi, komplikasyon varlığı, kan glukoz kontrolünü sağlama durumu, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, verilen tıbbi tedavi, 24 saatlik besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, diğer hastalıkların varlığı ve tedavisi, beslenme davranışında yapması gerekecek muhtemel değişikliklere hazır olma durumu, motivasyonu v.b. parametreler bireysel olarak değerlendirilir ve kayıt edilir. 1,4

Beslenme tanısı ve hedef saptama: Değerlendirme sonucunda beslenme tanısı belirlenir, beslenme davranışı ile ilişkili mevcut sorunlar saptanır. Beslenme tanısı gereksinime uygun olmayan karbonhidrat alımı, yağ tüketiminin gereksinim düzeylerinden fazla olması, öğünden öğüne değişen karbonhidrat tüketimi, glisemik indeksi yüksek besinlerin tüketim sıklığının fazlalığı şeklinde belirlenir. Tedavi hedefi bireyden bireye değişir. Her diyabetli için hedef kan şekeri kontrolünü sağlamak olmayabilir. Bazı bireyler için hedef kan şekeri kontrolünü sağlamak iken bir başkası için kan lipid profili kontrolünü sağlamak bir başkası için ise vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak olabilir. Beslenme tanısına ve bireysel tedavi hedeflerine yönelik ulaşılabilir ve uygulanabilir spesifik davranışlar diyetisyen ve diyabetli birey tarafından birlikte belirlenir.1,4

Beslenme müdahalesi, eğitim: Tedavinin en önemli bölümünü oluşturan beslenme müdahalesi bireyin beslenme davranışını değiştirmesine odaklıdır. Bireye uygun öğün planlama yöntemi (beslenme piramidi, tabak modeli, değişim listeleri, karbonhidrat sayımı) belirlenir. Sunulan öneriler prediyabetli veya diyabetli kişinin bireysel gereksinimlerine, beslenme alışkanlıklarına, yaşam tarzına, gerekli değişiklikleri yapabilirlilik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır. Eğitim, saptanan hedefe ulaşmayı kolaylaştıracak, öğün planlama yönteminin uygulanmasını destekleyecek, diyabet ve beslenme tedavisi konusunda bilgi ve uygulama becerisi kazandıracak içerikte olmalıdır.1,4

İzlem: Bu aşama uygulamaların, tedaviye uyumun ve laboratuar bulgularının değerlendirilmesi, mevcut sorunların saptanması ve saptanan sorunların çözümüne odaklıdır. Besin tüketim kayıtları ile açlık ve tokluk kan glukozu izlem sonuçları arasındaki ilişki diyabetli bireye açıklanarak, birlikte değerlendirilir. Tıbbi tedavide mevcut değişikliklere göre gerekirse öğün zamanı ve öğün içeriği yeniden planlanır. Uygulamaların değerlendirilmesinde beslenme tanısı, tedavi hedefi değişebilir. Tanı ve tedavi hedefine uygun beslenme müdahalesine karar verilerek gerekli öneriler ve eğitim verilir ve hedefe ulaşım izlenir.1,4

Enerji dengesi: Prediyabetli veya diyabetli obez bireylerde ağırlık kaybı önerilmektedir. Enerji alımının azaltılması ve orta düzeyde (%5-7) ağırlık kaybının kısa dönemde insülin direncini ve glisemiyi iyileştirdiği, uzun dönem metabolik kontrol üzerine olumlu etkisi olduğu

bildirilmektedir. Tip 2 diyabet gelişme riski olan bireylerin beslenme alışkanlıklarında sağlanan değişim (enerji alımının azaltılması, yağ tüketiminin azaltılması) ve fiziksel aktivitenin artırılması (150 dak./hafta) vücut ağırlığında %7 azalma sağlayarak, Tip 2 diyabet gelişme riskini azaltmaktadır. Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde %5 civarındaki ağırlık kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere kilo kaybı önerilir.1,3 (Kanıt düzeyi A). Obez bireylerde bireyin diyete uyumunun sağlanması ve hızlı ağırlık kaybından korunması için alınan enerjide beslenme öyküsü ile hesaplanandan 500-750 kkal azaltma önerilmektedir. Fiziksel aktivite (150 dakika/hafta) ve davranış değişikliği zayıflama programlarının en önemli bileşenleri olup, ağırlık kaybının korunmasına yardımcıdırlar.1,3,5,6

Makro besin ögeleri: Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan sağlanacak oranları metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin beslenme alışkanlıklarına göre değişebilir. Makro besin öğeleri için standart bir dağılım yapmak ve bu dağılıma uygun beslenme önerileri vermek doğru değildir. Enerjinin makro besin öğelerinden karşılanma oranları, kabul edilebilir makro besin öğesi dağılım aralığı değerlerine, bireysel alışkanlıklara ve metabolik hedeflere göre bireyselleştirilmelidir.(Kanıt Düzeyi A)1,3

Karbonhidratlar ve Posa: Diyabetin tıbbi beslenme tedavisinde karbonhidratın türü ve miktarının etkisi önemlidir. Tüketilen karbonhidrat miktarı ve insülin dozu öğünden sonra kan glukoz düzeylerini etkileyen en önemli faktörlerdir ve öğün planının geliştirilmesinde göz önüne alınmalıdır.(Kanıt Düzeyi A) Toplam karbonhidratı 130 g/ gün altındaki diyetler önerilmemektedir. Çok düşük karbonhidratlı diyetler vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırmaktadır. Karbonhidrat sayımı veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile karbonhidrat alımının izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında temel stratejidir. Sadece TBT alan veya TBT ile birlikte oral antidiyabetik (OAD) veya insülin kullanan bireylerde karbonhidrat alımı ana ve ara öğünlere bireye özgü olarak dağıtılmalı, günden güne değişmemeli, benzer miktarlarda olmalıdır.1,3

Fruktoz, yavaş emildiği için postprandiyal glukoz ve insülin yanıtı düşüktür. Diyabetik bireylerde %15-20 fruktoz tüketimi, açlık total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini artırmaktadır. Diyetle früktoz alımı değerlendirildiğinde 2/3'ü tatlandırıcı amaçlı katılan fruktozdan, sadece 1/3'ünün doğal kaynaklardan (meyvelerden) geldiği düşünülmektedir. Meyvelerde doğal olarak bulunan fruktoz eşdeğer enerjide sukroz veya nişasta tüketimine kıyasla daha iyi glisemik kontrol sağlayabilmektedir. Diyabetli bireyler vücut ağırlığının artma riski ve kardiyometabolik risk profilinin kötüleşme riskini azaltmak için şeker (sukroz veya yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi enerji içeren tatlandırıcılar) ile tatlandırılmış içeceklerin tüketiminden sakınmalı veya miktarını sınırlandırmalıdır. 1,3-7

Karbonhidrat içeriğinin yanı sıra diyetin posa içeriği de büyük önem taşımaktadır. Karbonhidrat içeriği yüksek (% 70-80) ve posadan zengin diyet tüketiminin bozuk glukoz toleransı olan bireylerde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir. Yüksek posalı diyetin insülin ve kan glukozu üzerine yararlı etkileri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.8,9 Çözünür posa olan guar-pektin suplementi glukoz kontrolünü iyileştirirken, buğday kepeği ve sellüloz gibi çözünmez posa önemli bir değişiklik oluşturmamaktadır.10 Diyabetli bireylerin sağlıklı beslenmede önerildiği gibi 14 g/100 kkal/gün diyet posası önerilmekte (yetişkin kadın için 25 g/gün, yetişkin erkek için 38 g/gün) ve tahıl tüketiminin yarısı tam taneli tahıllardan karşılanması sağlanmalıdır. Diyetin karbonhidrat içeriği, bireyin beslenme alışkanlıklarına,

hedeflenen kan glukoz ve lipit düzeylerine göre bireysel olarak enerjinin %45-60'ını sağlayacak şekilde olması, karbonhidrat kaynağı olarak tam taneli tahıllar, kurubaklagiller, sebzeler, meyveler, süt, yoğurt önerilmektedir. 1,3, 11,12 (Kanıt Düzeyi B)

Protein: Diyabetli bireylerin protein alımında, genel populasyondan daha yüksek veya daha düşük protein alımını destekleyen veriler yetersizdir. Tip 2 diyabetiklerde orta düzeyde hiperglisemi protein turnover'ını arttırarak protein gereksinimini arttırabileceği ileri sürülmektedir. Genel olarak yetişkinler için 0.8-1 g/kg/gün protein alımı önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur. Renal fonksiyonları normal olmayanlarda, glomerüler filtrasyon hızı düşmeye başladığında renal replasman tedavisi almayan hastalarda 0.6-0.8 g/kg, hemodiyalize giren hastalara 1.0-1.2 g/kg, periton diyalize giren hastalara 1.2-1.4 g/kg protein alımı önerilmektedir. 6,16 Diyabetik nefropati gelişen bireylerde diyet protein miktarının 0.8g/kg/gün (ideal vücut ağırlığı) altına indirilmesi önerilmemektedir.13 Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindirimi kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle proteinler, akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.1,3 (Kanıt Düzeyi B) Ağırlık kaybı sağlamak için yüksek proteinli diyetler önerilmez. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabet tedavisi ve komplikasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tip diyetler kısa dönemde ağırlık kaybı sağlayabilir ve glisemiyi iyileştirebilir. Ancak bu faydaların uzun dönemde de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca protein alımındaki artış, doymuş yağ alımını da artırmaktadır.1,3,12

Yağlar: Diyabetli bireyler için ideal olan toplam yağ alımı ile ilişkili kanıtlar tartışmalıdır. Hedefler bireyselleştirilmelidir. Diyetin yağ türü ve miktarı metabolik kontrol ve komplikasyonların gelişimi açısından büyük önem taşımakla birlikte tüketilen yağın cinsi toplam yağ miktarından daha önemlidir. LDL kolesterolün 100 mg/dL' nin altında tutulması hedefine ulaşmada diyetle doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması büyük önem taşımaktadır. Tekli doymamış yağlardan zengin diyetin insülin direnci üzerine olumlu etkisi vardır. Tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz tipi beslenme, tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme modeli glisemik kontrol, kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etkili olabilir ve bu nedenle düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı beslenme modeline alternatif olarak önerilebilir. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler olayların önlenmesi ve tedavisi için rutin n-3 (EPA-DHA) takviyesi önerilmesini destekleyen kanıtlar yetersizdir. Diyabette günlük yağ alımı, enerjinin %30'unu geçmeyecek şekilde olması önerilmektedir. Doymuş yağ alımı enerjinin % 7'sinin altında, çoklu doymamış yağ alımı % 10'un altında, tekli doymamış yağ alımı % 12-15 olmalıdır. Toplam kolesterol 200 mg /gün altında alınması önerilmektedir. n- 3 serisi yağlar; balık ve deniz ürünlerinden doğal olarak sağlanmalı, haftada en az 2 porsiyon alınması önerilmektedir. LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve HDL-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile "trans yağ" alımı günlük enerji alımının <%1'i olacak şekilde azaltılmalıdır.1,3,12,13 (Kanıt Düzeyi B,A)

Mikro besin ögeleri: Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda da olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur. Oksidatif stres, diyabetik komplikasyonlardaki patojenik mekanizmalardan biridir. Son yıllarda diyabette artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan durumunun belirlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve

metabolik kontrolün iyileştirilmesinde E ve C vitamini gibi antioksidan vitaminlere olan ilgiyi artırmıştır. Uzun dönemli kullanımının güvenirliliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmemektedir. Glisemik kontrolü iyileştirmek için krom, magnezyum ve D vitamini gibi mikronutrientlerin diyabetli bireylerde rutin kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bireyselleştirilmiş öğün planı ile optimal beslenme sağlanarak günlük gereksinmelerin diyetle karşılanması önerilmektedir.1,3,14 (Kanıt Düzeyi C)

Sodyum: Diyette sodyumun en önemli kaynağı tuzdur. Genel popülasyona önerilen <2300mg/gün sodyum (5-6 g sofra tuzu) tüketimi diyabetli bireyler için de uygundur. Hipertansiyonu olan diyabetli bireylerde sodyum alımında ilave azaltma bireye göre yapılmalıdır. 1,3,14 (Kanıt Düzeyi B)

Alkol: Alkol alımı glisemik kontrolü bozuk, hipoglisemi riski yüksek veya kontrolsüz hiperlipidemisi olan diyabetli hastalarda çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoz, akut kardiyovasküler olaylar, pankreatit, karaciğer yağlanması vb gibi) sağlık sorunlarına yol açabilir. İnsülin veya insülin salgılatıcı ajan kullanan diyabetli bireylerde alkol alımı gecikmiş hipoglisemi riskini artırır. 1,3,14(Kanıt Düzeyi B, C)

Kaynaklar

1. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi -2014, Yayın No:1, İstanbul, 2014
2- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care 2014;37 (Suppl 1): S120-S143.
3- ADA, Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S23–S35
4- Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastor J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice, J Am Diet Assoc 2008;108:S52-S58.
5- Franz M, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diab Care 2002; 25(1): 148-98.
6- Morris SF, Wylie-Rosset J. Medical nutrition therapy:a key to diabetes management and prevention. Clin Diab. 2010;28(1): 12-18.
7- Powers AM. Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy, An Aspen Publication, Maryland, 1996.
8- Marshall JA, Bessesen DH, Hamman RF. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinemia in a non-diyabetic population: the San Luis Valley Diabetes. Diabetologia 1997;40 (4):430-8.
9- Pick M, Hawrysh ZJ, Gee MI, et al. Oat bran concentrate bread products improve longterm control of diyabetes: a pilot study. JADA 1996; 96(12): 1254-61.
10- Powers AM. Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy, An Aspen Publication, Maryland, 1996.
11- ADA, Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, pyschosocial care, and immunization. Diabetes Care 2015;38 (suppl 1): S20-S30.
12- Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ et al. Macronutrients, food groups and eating patterns in the management of diabetes. Daibetes Care 2012; 38: 434-445.
13- ADA, Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2015; 38(suppl 1): S58-66.
14- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care 2014;37 (Suppl 1): S120-S143.

DİRENÇLİ OBEZ HİPERGLİSEMİK TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Prof. Dr. Engin GÜNEY
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Diabetes Mellitus prevalansı giderek artarken bu artıştan büyük oranda tip 2 diyabet sorumludur. Bu nedenle diyabetik olguların büyük bölümünü oluşturan tip 2 diyabet hızla artan bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 diyabet artışının nedenleri arasında obezitenin artışı önemli yer tutmaktadır. Sağlıklı olmayan beslenme alışkanlıkları ve fizik aktivitenin azalması gibi nedenlerle obezite görülme oranları belirgin olarak artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verileri obezite prevalansının 1980'den 2014'e kadar 2 kattan fazla arttığını ortaya koymaktadır. Obezite vücutta sağlığı bozacak şekilde aşırı veya anormal yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle artan visseral yağın etkisiyle metabolik sorunlar ortaya çıkar. TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin ve serbest yağ asitlerinin artışı ile seyreden insülin direnci bunların başında gelir. İnsülin direnci, diyabet başta olmak üzere birçok soruna yol açar ve hastalar metabolik sendrom tablosu ile karşımıza çıkar. Sonuç olarak obez tip 2 diyabetik hasta en sık karşılaştığımız hasta profillerinden birini oluşturur. Bu hastalar için birçok yazar tarafından obezite ile ilişkili diyabet ya da diyabezite tanımlaması da kullanılmıştır1,2. Obezite ve diyabet, tedavi başarı oranlarının düşük olduğu hasta gruplarıdır, bu nedenle obez tip 2 diyabetik hastalar tedavide hedefe ulaşmada güçlük çekilen hastalar olarak karşımıza gelir.

Tüm diyabetik hastalarda, ciddi morbidite ve mortalite artışına yol açan komplikasyonların önlenmesi için öncelikli hedef glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Bu amaçla, bireysel olarak hastanın özellikleri dikkate alınarak belirlenen A1C hedefine ulaşmaya yönelik olarak tedavi planlaması yapılmalıdır. Obez tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına yönelik planlanacak tedavide hastanın kilosu da göz önüne alınmalıdır ve kilo kaybı sağlanması ana tedavi hedeflerinden biri olmalıdır. Her iki hedefe yönelik olarak ilk uygulanması gereken tedavi yaklaşımı yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliği tanımlaması içinde sağlıklı beslenme ve fizik aktivitenin planlanması yanı sıra sigara ve alkol kullanımının bırakılması gibi uygulamalar yer alır. Sağlıklı beslenme, enerji içeriklerinin dağılımı ve toplam kalorisi planlanmış, glisemik indeksi düşük besinlerin tercih edildiği düzenli öğünler ve ara öğünleri içermelidir. Diyetin toplam kalorisi günlük harcanan kaloriden 500-1000 kalori eksik olmalıdır. Planlanmış fizik aktivite de yaşam tarzı değişikliğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Haftada en az 3 gün, yürüyüş başta olmak üzere aerobik egzersiz uygulanmalıdır. Hastanın günlük yaşamda daha aktif olması için de motive edilmesi gereklidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yararları birçok çalışmada gösterilmiştir. 2015 yılında yayınlanan, bu zamana kadar yapılan obez hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin etkilerinin incelendiği çalışmaların

değerlendirildiği meta-analizde literatürde 3170 makale bulunmuş, kriterlere uygun 49 makale meta-analize dahil edilmiştir3. Çalışmalarda izlem süreleri 3 hafta ile 61.5 ay arasında değişmekte olduğundan sonuçlar değerlendirilirken izlem sürelerine göre 3'e ayrılmıştır. Yaşam tarzı değişikliği ile kısa süreli çalışmalarda 7.20 kg, orta süreli çalışmalarda 7.96 kg ve uzun süreli çalışmalarda 11.33 kg kaybı elde edildiği bildirilmiştir. Bel çevresi de kısa süreli çalışmalarda 4.78 cm, orta süreli çalışmalarda 6.26 cm ve uzun süreli çalışmalarda 7.52 cm azalmıştır. Sonuç olarak bu meta-analizde de yaşam tarzı değişikliğinin olumlu etkileri net olarak ortaya konmuştur ve bu etkilerin beklendiği şekilde süreyle birlikte artarak devam ettiği görülmüştür.

Yaşam tarzı değişikliğinin olumlu sonuçları tartışmasız olmakla birlikte bu hastalarda tek başına yeterli olması söz konusu değildir. Tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarının tümü, tedavi yaklaşımının ilk basamağında yaşam tarzı değişikliği ile birlikte (kontrendikasyon ya da tolere edememe söz konusu olmayan tüm hastalarda) metformin uygulanmasını önermektedir. Kılavuzlarda metforminin tip 2 diyabet tedavisinin her aşamasında kullanılmasının önerilmesinde düşük hipoglisemi riski ile elde edilen iyi etkinlik, laktik asidoz riskinin çok düşük olduğunun anlaşılmasıyla gastrointestinal yakınmalar dışında ciddi bir yan etkisinin olmayışı ve düşük maliyet gibi olumlu özellikleri yanı sıra kilo üzerine etkileri de rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olan metforminin ılımlı kilo kaybı yapıcı etkisi olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Diyabet önleme çalışmasında metformin başlanan hastaların uzun süreli izlemlerine devam edilmesi ile plasebo grubuna göre daha fazla kilo kaybı sağladığı bildirilmiştir (metformin grubunda %2.06 ± 5.65, plasebo grubunda %0.02 ± 5.52, $p<0.001$). Bununla birlikte bel çevresi üzerine olumlu etkileri de görülmüştür (metformin grubunda 2.13 ± 7.06 cm, plasebo grubunda 0.79 ± 6.54 cm, $p<0.001$)4.

Tip 2 diyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisiyle hedefe ulaşılamayan hastalarda tedaviye 2. ilaç eklenmelidir. Yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisiyle hedefe ulaşılacağı düşünülmeyen A1C düzeyi %8.5 üzerindeki hastalarda ise 2. ilacın başlangıçta eklenmesi önerilmektedir. Tedaviye eklenecek ilacın seçiminde beklenen etkinlik, olası yan etkiler, hipoglisemi riski, kilo durumu, komorbiditeler, maliyet ve hasta tercihleri dikkate alınmalıdır. Obez tip 2 diyabetiklerde bu seçimde ilacın kilo üzerine etkilerine özellikle önem verilmelidir. İnsülin, sulfonilüreler, glinidler ve pioglitazonun kilo almaya yol açtığı bilinmektedir. Pioglitazonun metabolik olarak daha fazla olumsuz etkileri bulunan visseral yağı azaltmasına karşın subkutan yağı artırarak kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda öncelikli hedefimizin glisemik kontrolü sağlamak olduğu göz önüne alındığında, kilo alımına yol açan ilaçların glisemik kontrolü sağlamak için gerekli olduğu durumlarda kullanılması kaçınılmazdır. Buna karşın glisemik kontrolü sağlamaya yönelik yapılacak girişimlerde kilo kaybı sağlayacak ilaç seçimi şansımız olduğunda öncelikli olarak tercihimizin bu ilaç grupları lehine olması gerektiği açıktır. Ülkemizde yakın dönemde kullanıma girmesi beklenen SGLT2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladığı bildirilmektedir. Böbrekte filtre edilen glukozun yaklaşık %90'ının SGLT2 tarafından, geri kalan %10'unun ise SGLT1 tarafından geri emildiği bilinmektedir. SGLT2 inhibitörleri glukoz atılımında artış sağlayarak kan şekerini düşürmeleri yanı sıra kilo kaybına da yol açmaktadırlar. Bu grupta yer alan ilaçların kilo üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir5,6.

İnkretin sistemi üzerine etki eden ilaçların kilo üzerine olumlu etkileri de

bilinmektedir. GLP-1 üzerine etki eden ilaçların glukoza bağımlı olarak insülin salgılanmasını uyarıcı ve glukagon salgısını baskılayıcı etkileri yanı sıra gastrik boşalmayı geciktirme ve doygunluk hissini artırma etkileri söz konusudur. Bu grupta yer alan ilaçlardan DPP-4 inhibitörlerinin kilo üzerine etkileri nötral iken, GLP-1 analogları en etkili kilo kaybı sağlayan ilaç grubunu oluşturmaktadır. Bu farkın, DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1'in yıkımını önleyerek fizyolojik düzeylerde GLP-1 düzeyleri sağlamasına karşın, GLP-1 analoglarının farmakolojik GLP-1 düzeyleri sağlaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Halen ülkemizde kullanımda olan GLP-1 analogları eksenatid ve liraglutid yanı sıra dünyada bu grupta yer alan çok sayıda molekül geliştirildiği bilinmektedir ve bunların bir bölümünün yakın dönemde ülkemizde kullanıma girmesi beklenmektedir. Geliştirilmekte olan uzun etkili GLP-1 analoglarının da daha kolay ve etkili tedavi sağlaması beklenmektedir7-9. Bu bilgiler ışığında obez tip 2 diyabetik hastalarda metforminden sonra eklenecek ilaç seçiminde GLP-1 analogları en uygun seçenek olarak görünmektedir. Tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında, kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda tedavinin daha ileri basamaklarında da GLP-1 analoglarına yer verildiği ve son basamakta bazal insülin ile birlikte kullanılmasının da önerildiği görülmektedir.

Uygulanan antidiyabetik tedavilerle hasta için belirlenen A1C hedefine ulaşılmasına karşın kilo kaybı konusunda yeterli sonuç alınamayan hastalarda, diyabetik olmayan hastalarda da uygulanan obeziteye yönelik tedavi yaklaşımları göz önüne alınmalıdır. Davranış tedavileri hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan hastalarda uygulanması gereken yöntemleri içerir. 675 kcal (%59 yağ, %33 karbonhidrat, %9 protein) içeren bir besinin 2 eşit parçada (5 dk arayla toplam süre 5 dk) ve 7 eşit parçada (5 dk arayla toplam süre 30 dk) alınması arasındaki farkın incelendiği bir araştırmada, yavaş beslenmenin doygunluk hissini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir10. Davranış tedavileri bu ve benzeri birçok farklı uygulamayı içermekte ve olumlu sonuçları bildirilmektedir. Obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve davranış tedavileri ile sonuç alınamadığında obeziteye yönelik farmakolojik tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla birçok ilaç geliştirilmiş ve halen geliştirmeye çalışılmaktadır. Santral sinir sisteminde serotoninerjik, dopaminerjik ve gabaerjik sistemler üzerine etki eden ilaçlar yanı sıra, yağ dokusu ya da barsaklar üzerinden etki eden birçok ilacın kullanımı söz konusudur. Ancak obezite farmakoterapisi, birçok umut verici ilacın çıkışı ve kabul edilemeyecek güvenlik sorunları nedeniyle kullanımdan kaldırılması nedeniyle çok sayıda iniş-çıkışa tanıklık etmiştir. Günümüzde kullanımı onaylı ilaçlar orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramat kombinasyonu, naltrekson/bupropion kombinasyonu ve liraglutiddir.

Obezitede kullanımı 1999 yılından beri onaylı olan orlistat, gastrointestinal lipazı inhibe ederek bağırsaktan yağ emilimini azaltır, trigliseridlerin %30'unun emilmesini engeller. 3305 hastayı kapsayan XENDOS çalışmasında orlistatın 4 yıllık izlemde hem normal hem de bozulmuş glukoz toleransına sahip hastalarda anlamlı kilo kaybı sağladığı ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda tip 2 DM gelişiminde azalma sağladığı gösterilmiştir11. 531 hastanın 54 hafta izlendiği çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da orlistatın kilo kaybı sağlaması yanı sıra, sistolik kan basıncı($p<0.01$), diastolik kan basıncı($p<0.01$), total kolesterol($p<0.0001$), LDL kolesterol($p<0.0001$), açlık glukoz düzeyi($p<0.05$) ve bel çevresinde($p<0.0001$) anlamlı azalma sağladığı ve kardiyovasküler riski azalttığı saptanmıştır12. Ancak orlistatın kilo kaybı üzerine etkisi ılımlıdır, plaseboya göre %2-4 daha fazla kilo kaybı sağladığı bilinmektedir13. Serotonin tip 2C reseptör

agonisti olan lorcaserinin kullanımı 2012'de onaylanmıştır. Lorcaserinin serotonin reseptörü üzerine selektif etki göstermesi nedeniyle selektif olmayan serotonin reseptör agonistlerinin yol açtığı valvulopatiye yol açmadığı düşünülmektedir. BLOOM-DM çalışmasında günde bir kez lorcaserin 10 mg kullanımı ile %5.0 ± 0.5, placebo ile %1.5 ± 0.36 kilo kaybı sağlanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.001). Ayrıca A1C düzeylerinde de anlamlı azalma elde edilmiştir (lorcaserin: %1.0 ± 0.09, plasebo: %0.4 ± 0.06, p<0.001)14. Bir sempatomimetik olan fentermin ve GABA reseptörleri üzerine etkisinden yararlanıldığı düşünülen antikonvülzan bir ilaç olan topiramatın yavaş salınımlı formunun kombinasyonun obezite tedavisinde kullanımı da 2012'de onaylanmıştır. 676 hastanın 108 hafta izlendiği çalışmada, plasebo ile %1.8, fentermin 7.5 mg/ topiramat 46 mg ile %9.3 ve fentermin 15 mg/ topiramat 92 mg ile %10.5 kilo kaybı elde edilmiştir(p<0.0001)15. Opioid antagonisti olan naltrekson ile dopamin ve noradrenalin gerialım inhibitörü ve nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti bupropion kombinasyonu da 2014'te kullanıma girmiştir. COR-I ve COR-II çalışmaları benzer sonuçlar vermiştir, naltrekson 32 mg/bupropion 360 mg yavaş salınımlı formlarının kombinasyonu ile %8.1 ve %8.2, plasebo ile %1.4 ve %1.8 kilo kaybı sağlanmıştır16. Antidiyabetik tedaviler içinde söz edilen liraglutidin de obezite endikasyonunda kullanımı 2014'te onaylanmıştır.

Obezite tedavisinde en başarılı sonuçlar ise bariatrik cerrahi ile elde edilmektedir. 2 yılda %25 kilo kaybı ve kardiyometabolik risk faktörlerinde düzelme sağladığı bilinmektedir. Ancak peri ve post-operatif komplikasyonlar kullanımını sınırlamaktadır. %5.4 peri-operatif komplikasyon oranı saptanmakla birlikte, bu oranın hastanelere göre ciddi değişkenlik gösterdiği ve %11'e kadar çıktığı, ciddi komplikasyon oranının da %1.2 olduğu bildirilmiştir17. Ayrıca uzun süreli sonuçları hakkında da yeterli veri yoktur. Bariatrik cerrahi uygulanan diyabetik hastaların %52.2'sinde glikozile hemoglobin düzeylerinin %6'nın altına düştüğü saptanmıştır18. Bu etkinin asıl olarak gıda alımını kısıtlayıcı etki ve kilo kaybından kaynaklandığı düşünülmekle birlikte, GLP-1 düzeylerindeki artışın da bu sürece katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir19. Tedavi kılavuzları, bariatrik cerrahinin VKİ>35 kg/m2 olan tip 2 diyabetik erişkinlerde, özellikle diyabet ya da eşlik eden komorbiditelerin yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavilerle kontrol altına alınmasında güçlük çekildiği hastalarda düşünülebileceğini bildirmektedir.

Sonuç olarak, sık karşılaştığımız hasta profilini oluşturan obez tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlanmaya çalışılırken hastanın kilo vermesini sağlayacak yaklaşımlara öncelik verilmelidir. Bu amaca yönelik uygulayabileceğimiz tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte başarı oranları yeterli değildir, bu nedenle tedavi yaklaşımlarının hedefe yönelik olarak daha doğru kullanılmasına ve bu alanda yeni gelişmelere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? Obes Rev 2000;1:57-59.
2. Joost HG, Schürmann A. The genetic basis of obesity-associated type 2 diabetes (diabesity) in polygenic mouse models. Mamm Genome 2014;25:401-412.
3. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, Valiquette L, Chakra CN, Avignon A, Langlois MF. Effects of lifestyle interventions that include a physical activity component in class II and III obese individuals: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(4):e0119017.
4. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes

Study. Diabetes Care 2012;35:731-737.
5. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013;11:43.
6. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375:2223-2233.
7. Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabesity. Bioorg Med Chem Lett 2013;23:4011-4018.
8. Feng P, Yu DM, Chen LM, Chang BC, Ji QD, Li SY, Zhu M, Ding SH, Zhang BZ, Wang SL, Li HT, Lin JN, Wang MJ, Guo JC, Liu J, Liu ZD, Wu ST, Yang JH. Liraglutide reduces the body weight and waist circumference in Chinese overweight and obese type 2 diabetic patients. Acta Pharmacol Sin 2015;36:200-208.
9. Blonde L, Pencek R, MacConell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2015;14:12.
10. Angelopoulos T, Kokkinos A, Liaskos C, Tentolouris N, Alexiadou K, Miras AD, Mourouzis I, Perrea D, Pantos C, Katsilambros N, Bloom SR, le Roux CW. The effect of slow spaced eating on hunger and satiety in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care 2014;2(1):e000013.
11. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-161.
12. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N; UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. Int J Clin Pract 2002;56:494-499.
13. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European orlistat obesity study group. Obes Res 2000;8:49–61.
14. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. Obesity (Silver Spring) 2012;20:1426-1436.
15. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr 2012;95:297-308.
16. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacol Res 2014;84:1-11.
17. Pradarelli JC, Varban OA, Ghaferi AA, Weiner M, Carlin AM, Dimick JB. Hospital variation in perioperative complications for laparoscopic sleeve gastrectomy in Michigan. Surgery 2016;159:1113-1120.
18. Lee WJ, Almulaifi A. Recent advances in bariatric/metabolic surgery: appraisal of clinical evidence. J Biomed Res 2015;29:98-104.
19. Madsbad S, Holst JJ. GLP-1 as a mediator in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass and sleeve gastrectomy surgery. Diabetes 2014;63:3172-3174.

DİYABETLİ HASTA EĞİTİMİNDE MULTİ-DİSİPLİNER ROLLER
Diyabet hemşiresinin rolü

Feride GÖRÜRGÖZ
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Diyabet Eğitim Hemşireliği, İstanbul.

Diabetes Mellitus, bireyin ve ailesinin yaşamını çeşitli boyutları ile etkileyen, zorunlu yaşam tarzı değişikliklerini gerektiren, komplikasyonları nedeni ile yaşam kalitesini azaltan kronik bir hastalıktır. Diyabet her yaş grubunu etkiler.Çocukların ve gençlerin normal psikolojik ve sosyal gelişimlerini engelleyebilir, aile düzeninin işleyişini bozabilir. Diyabetli bireyler verilen tıbbi öneriler doğrultusunda diyabetlerini yönetmek, planlanmış bir bakımı ve tedaviyi sürdürürken normal yaşamlarına da devam etmek zorundadırlar. Diyabetli bu süreci iyi yönetebilmesi için uzman yardımı almalı ve eğitilmelidir (5,6).

Diyabet hemşiresi, bireysel hastalık yönetiminde ve hastaların desteklenmesinde önemli bir role sahiptir. Hastaların öz-yönetimini güçlendirmek ve diyabetin komplikasyonlarını önlemek için diyabetli hasta eğitiminde anahtar bir konuma sahiptir. Diyabet hemşiresi;

- Diyabetli bireyleri sağlıklı bir yaşam tarzına teşvik etmeli,
- Hastanın öz-yönetimini desteklemeli ve hasta eğitimine kapsamlı bir şekilde bakmalı,
- Hastaların yanı sıra ailesinin ve diğer sağlık profesyonellerinin eğitimine de destek olmalı,
- Hasta için diğer sağlık profesyonelleri ile birlikte bakım planı oluşturmalıdır (1).

Hasta eğitiminin amacı, bireye bakımda motive edici ve aktif karar almasını sağlayıcı bilgi sağlamak ve öz yönetim için gerekli olan yeteneği kazandırmaktır. Aile üyeleri, partnerler ve bakım vericiler uygun olan her yerde eğitime dahil edilmelidir (6).

Diyabet tanısı konan bir hastada hastalığın kontrolü ve tedavinin başarısı için hastaya diyabet nedenleri, tedavi seçenekleri, beslenme ve egzersizin önemi, özbakım, kan glukoz düzeylerinin takibi, tedavi uyumu, beklenmeyen durumlarla başa çıkma, komplikasyonları tanıma ve önleme gibi konularda eğitim verilmesi önemlidir (4,6).

Hasta eğitimi planlanmış bir süreç olmalıdır.

Bu süreç şunları içermelidir; hasta ya da hasta grubunun eğitim ihtiyaçları belirlenmeli, hastanın algıları, öncelikleri ve amaçları göz önünde bulundurulmalı ve bunlara partnerler dahil edilmelidir. Hastaya verilecek bilgiler kendi çevresine uygun olan koşullar belirlenerek verilmelidir (2,3).

Eğitimin üç bölümde organize edilmesi yararlıdır:

Tanı konulduğunda ve tanıdan kısa bir süre sonra: Burada amaç; hastaya yeni durumu üzerinde kontrol sağlayabilmesinde minimum becerileri kazandırmaktır. Örn, diyabet ve sonuçları hakkında doğru ve destekleyici bilgi, kendine enjeksiyon yapma, kendini izleme, hipoglisemi, diyette karbonhidrat dağılımı vb. konuları içermelidir (3)

Tanıyı izleyen aylarda: Eğitim bireysel veya grup eğitimi olarak verilebilir. Bireyin gereksinimine özel eğitim bireysel olarak verilebilirken, diğer hastalarla etkileşimi

ve akrandan öğrenme fırsatını getirecek grup eğitimleri ve akran eğitimi de uygun yöntemler olarak tercih edilebilir. Grup eğitimi, sorunları açıklayan ve çözüm sağlayan ve akranlar yoluyla davranışsal değişiklik sağlamada güçlü bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, adölesan gruplarda oldukça yararlıdır (3).

Diyabetlinin eğitiminde hastalıkla başa çıkma, insülin tedavisi, diyabetle uyumlu ve sağlıklı beslenme, diyabetin komplikasyonları ve korunma, ayak bakımı, diyabetlilere tanınan özel haklar, cinsel sağlık ve gebelik gibi konulara yer verilmelidir.

Uzun dönemde ulaşılmak istenen hedef: 1 ve 2. bölümün düzenli olarak pekiştirilmesi ve hasta eğitiminin yıllık değerlendirilmesidir (3).

Kaynaklar

1. Boström E. ve ark. Diabetes specialist nurses' perceptions of their multifaceted role. EDN 2012; Vol. 9 No. 2 .
2. DHD. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. İçinde Erdoğan S, editör. Diyabet Eğitimi ve Danışmanlık. Diyabet Hemşireliği Derneği, İstanbul: 2004.S.N. 163-181.
3. IDF. Diyabet Sağlık Profesyonelleri İçin Uluslararası Eğitim Rehberi, Uluslararası Diyabet Federasyonu (internette) 2008. Erişim: 27 Şubat 2015, http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20Curriculum_Final%20071108_Turkish.pdf
4. Mensing C. At all. National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care, Volume 32, Supplement 1, January 2009. Erişim: 27 Şubat 2015, http://care.diabetesjournals.org/content/23/5/682.long
5. TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara. TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (internette) 2014. Erişim: 27 Şubat 2015. http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyediyabetprogrami.pdf
6. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler: 2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dokümanı (internette) 2010, İstanbul. Erişim: 27 Şubat 2015. http://www.tsn.org.tr/folders/file/Diyabet_2020_Sonuc_Dokumani.pdf

UZMANINDAN DİNLEYELİM 5- YAŞLILARDA DİYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dünya Sağlık Örgütü; yaşlılık dönemini 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üzerini çok yaşlı olarak tanımlamaktadır. Ayrıca, yaşlılık; 65-74 yaş arası genç yaşlı, 75-84 yaş arasını orta yaşlı ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık olarak sınıflandırılmıştır (1, 2). Diyabet prevalansı; ileri yaş hasta grubunda giderek artmaktadır (3). TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7 olarak saptandığı sırada; 65- 69 yaşta %19.7 ve ≥70 yaşta %18.8'e ulaştığı görülmüştür (4).

Yaşlanmaya bağlı olarak birçok fizyolojik değişiklik gelişir. Total vücut suyu azalırken (5); kas kitlesi, kuvveti, kontraksiyon hızı, mitokodrial fonksiyon ve oksidatif enzim kapasitesi de azalır (6). Sistolik ve diastolik kan basıncı (7), visseral yağ kitlesi, total vücut yağı ve intramüsküler yağ birikimi artar (8). Diş sayısında azalma, reflü sayısı ve süresinde artış, hidroklorik asit ve pepsin sekresyonunun azalma vardır. Ayrıca, demir, vitamin B12, B6 ve bakır absorbsiyonunda azalma görülür. Mide boşalmasında yavaşlama ve gastrik motilite azalma vardır (9).

Yaşa bağlı olarak gelişen en önemli fizyolojik özelliklerden bir diğeri; renal fonksiyonlarda azalmanın görülmesidir. Tübüllerin boyutu, sayısı ve kalınlığında azalma görülürken; tübüler divertikül ve interstisiyel dokuda artış gözlenir. Yirmi yaş sonrasında; kan akımı, her dekad da %10 azalma gösterirken; glomerüler filtrasyon hızında (GFR), her dekadda 10 mL/dk azalma görülür (10). Karaciğerde; 65 yaş sonrasında, kan akımında %33 oranında azalma vardır (11).

Pankreasın, ekzokrin fonksiyonunun korunmasına rağmen; pankreas ağırlığında azalma, duktal epitelyal hiperplazi, interlobuler fibrosis (12) ve asiner hücrelerde degranülasyonuyla birlikte amiloid materyali ve lipofusin granüller görülür (13). Beta hücre fonksiyonu, yaş artışıyla birlikte, yıllık olarak %1.1 oranında azalır (14). Yaşın artışıyla birlikte hücre insülin sekresyon azalması, genetik, çeşitli ilaçlar, birlikte olan çeşitli hastalıkların varlığı, fiziksel aktivitenin azalması ve yağ dokusundaki karşılıklı etkileşimiyle diyabet gelişimi kolaylaşır.

Yaşam beklentisinin artışıyla birlikte; yaşlılarda diyabetin varlığı en önemli sorunlar arasında yer almaya başlamıştır. Yaşın artışıyla birlikte birçok hastalığın bir arada görülme sıklığı da artar (15). Altmış beş yaş ve üzeri grupta, diyabet sıklığı %25 üzerindeki düzeylerinde bildirilmektedir. Geriatrik hasta grubu; heterojenite gösterir. Örneğin, yeni tanı tip 2 diabetes mellituslu (DM) 65 yaşında bir erkek hasta; orta düzeyde hipertansiyon ve hiperlipidemiye sahip durumda olabilir. Ancak, uzun yıllardır tip 2 DM hikayesi olan 86 yaşında olan bir kadın hastada; A1c düzeyi %8.6 olup hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, artrit, görme ve duyma bozuklukları gibi birçok ek hastalık görülebilir (16).

Yaşlanmaya özgün değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik

özelliklerde değişiklik gösterir. Yaşlı kişilerde; antihiperglisemiklerin glikoz düşürücü etkilerine veya antihipertansiflerin ortostatik etkilerine karşı aşırı duyarlılık vardır. Ancak, bazılarında da sempatik sinir sistemi cevaplarında azalmaya yatkınlık görülür. Böylece, β-blokerlere veya β–agonistlere cevapta düşüklük görülebilir (17). Ayrıca, diyabetik yaşlılarda; santral sinir sistemi cevaplarındaki azalmaya bağlı olarak, hipoglisemiye farkındasızlık önemli bir sorundur. Hipoglisemiyi önlemede en etkili yol hastanın eğitimidir. Yaşlı hastanın hem kendisi hem de ona bakım veren yakınları; beslenme, egzersiz, ilaç kullanımı, kan şekeri takibi ve hipoglisemi semptomlarına karşı bilgilendirilmelidir (18).

Diyabet, yaşlı kişilerde fonksiyonel durumu etkileyen önemli bir hastalıktır. İnsülin kullanımından bağımsız olarak düşme sıklığında artış vardır. Hiperglisemi ve hipoglisemiler fonksiyonel durumun bozulmasını kolaylaştırıcıdır. Kognitif fonksiyonlar ve diyabet ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. Demans, yaşın ilerlemesiyle sıklığı artan bir hastalıktır. Ancak, diyabetik kişilerde; olmayanlara göre daha yüksek oranda görülür (1.47 kat fazla) (19). Yaşa bağlı gelişen kas kaybına "sarkopeni" denir. Kas kitlesindeki ve gücündeki kayıp; yaşlı kişilerin günlük aktivitelerinde yetersizlikle ilişkilidir (20). Azalmış metabolik aktiviteye sahip yağsız doku ve düşük fiziksel aktivite glikoz metabolizma bozukluğunu kolaylaştırıcıdır. Karın içi yağ dokusunda artışla, insülin duyarlılığında azalma belirginleşir. İler yaşta, hiperglisemiye yol açan ilaç (diüretikler, glukokortikoidler, östrojen, nikotinik asid, fenotiazin, fenitoin, izoniazid, lityum vb) kullanımı artar (15).

Klinik Bulgular

Yaşlıda diyabet semptomları; atipik olabilir. Poliüri, polifaji, görmede azalma, yorgunluk, inkontinans ve konfüzyon gibi çeşitlilikte olabilir. Böbrek glikoz eşiği yaşlanmayla artar ve susama mekanizması da yaşla bozulduğu için poliüri ve polidipsi görülmeyebilir. Yaşlıda diyabet yıllarca tanı almadan gidebilir ve ilk başvuru diyabetin komplikasyonları (retinopati, nöropati, nefropati veya kardiyovasküler hastalık) şeklinde olabilir. Kilo kaybı veya sık kronik infeksiyonlar (özellikle genitoüriner, cilt veya ağız) görülüyorsa diyabet araştırılmalıdır. Bakım evlerinde yaşayan düşkün "kırılgan" yaşlılarda; nonketotik hiperozmolar koma, diyabetin ilk işareti olabilir (21). Yaşlıda, diyabet; klasik ozmotik semptomların varlığıyla görülebilirken; depresyon, apati, mental konfüzyon,: kas güçsüzlüğü, kognitif bozukluk, üriner inkontinans, açıklanamaz kilo kaybı, unutkanlık, görme bozukluğu, tekrarlayan infeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikmeyle de kendini gösterebilir. Orta ve ileri yaşta diyabet başlayan kişilerde; kardiyovasküler hastalık veya periferik nöropati prevalansı farklı değildir. İleri yaşta diyabet hastalarında; diyabet süresi kısa olup, düşük ortalama HbA1c düzeyleri, düşük insülin kullanımı ve düşük retinopati insidansı görülür (22). Hiperglisemiye bağlı olarak; dehidratasyon, görmede azalma ve kognitif fonksiyonlarda bozulma vardır. Hipoglisemi sıklığında arrtış belirgindir. Bununla birlikte; düşme sıklığında artış, komorbid hastalıklarda kötüleşme ve kardiyovasküler olaylarda artış vardır (23).

Glisemik Kontrol

Kognitif bozukluk, fiziksel yetersizlik, hipoglisemi riski, polifarmasi ve çeşitli komorbid hastalıklar nedeniyle tedavi oldukça zor olabilir (24). Bu nedenle, tedavi; hastanın bilinç durumu, komorbidite, hastanın yaşam beklentisi, diyabet tanısını ne zaman aldığı, kronik komplikasyonların varlığı, hipoglisemi gibi akut metabolik komplikasyonların gelişme riski, hastanın tedavisini uygulayacak kişinin özellikleri ve düşkünlük durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Genel durumu, kognitif fonksiyonları iyi olan hastalarda; gençlerdeki hedefler geçerlidir. Ancak bu gruba girmeyen yaşlı hastalarda hedefler daha esnek olabilir (Tablo 1).

Yaşlılarda diyabet tedavisinin amaçları; hiperglisemi semptom ve belirtilerinin

Tablo 1: Yaşlı hasta grubunda glisemik hedefler.

	HbA1c (%)	Bazal veya preprandiyal kan glikozu (mg/dl)	Yatak başı kan glikozu (mg/dl)
Yeterli fonksiyonel ve kognitif fonksiyonlar uzun yaşam beklentisi	<7.5	90- 130	90- 150
Kırılganlığa yatkınlık (komorbid hastalık) azalmış yaşam beklentisi	<8.0	90-150	100- 180
Şiddetli komorbidite ve kısa yaşam beklentisi	<8.5	100- 180	110- 200

ortadan kaldırılması, akut hiperglisemik komplikasyonların önlenmesi, hipogliseminin önlenmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, sağlıklı yaşlıda normal yaşam beklentisinin sağlanması, kırılgan yaşlıda akut metabolik komplikasyonların önlenmesi olmalıdır (25). Sıkı glisemik kontrol; demans, kronik böbrek yetmezliği, siroz, otonom nöropati, ileri makrovasküler hastalık, sosyal izolasyonla kombine fiziksel yetersizlik ve uygun beslenememe durumlarında önerilmez (26).

Diyabet ve Geriatrik Sendromlar

Diyabetik populasyonda; fonksiyonel yetersizlik, depresyon, düşme, idrar inkontinansı, ağrı ve demans gibi geriatrik sendromların prevalansı yüksek orandadır. Bu yüzden tüm diyabetik hastalar; geriatrik sendromlar açısından birçok testi de içeren kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır (Tablo 1). Belirgin hiperglisemi; birçok geriatrik sendrom formuna direkt neden olabilir. Genel yorgunukla fonksiyonel yetersizlik, poliüriye bağlı idrar inkontinansı, artmış protein katabolizması ve kognitif bozulmayla malnütrisyon gelişebilir (27).

Fonksiyonel yetersizlik: Diyabetik hastalarda; en sık görülen geriatrik sendromlardan biridir. Kesitsel çalışmalarda; diyabet, günlük aktivitelerin yerine getirilmesinde 2 kat risk oluşturduğu görülmüştür (28, 29). Toplumda yaşayan 60 yaş ve üzeri 6588 yaşlınıın arasında, diyabetik grupta; %32 kadın ve %15 erkekte yürümede, ev işlerinde veya merdiven çıkmada güçlük tanımlanmıştır. Ancak, diyabetik olmayan grupta; bu işlevlerin yetersizliği %14 kadın ve %8 erkekte gösterilmiştir (28). Benzer olarak; diyabetin, günlük temel yaşam aktiviteleri açısından (banyo yapmak, yataktan sandalyeye geçmek, tuvalete gitmek, giyinmek ve yemek yemek) 1.6 kat ve yürüme sınırlılık açısından 2.3 kat risk oluşturduğu saptanmıştır (29). Koroner kalp hastalığı, obezite (kadın), inme (erkek), periferal arter hastalığı, nöropati, artrit ve depresyonun; diyabet ilişkili fonksiyonel yetersizliğin oluşmasında önemli faktörler olarak kabul edilir (30).

Depresyon: Diyabetik hastalarda; diyabetik olmayanlara göre, depresif semptomların prevalansı ve insidansı yüksektir. Diyabetik hastaların, %30'unda depresif semptomlar görülürken; %5-10'unda majör depresyon varlığı tespit edilmiştir (31). Çalışma

popuasyonunun, 70-79 yaş arası olduğu bir grupta; diyabetik kişilerin, olmayanlara göre daha yüksek oranda depresif semptomlar gösterdiği bildirilmiştir (%23 ve %19) (32). Ayrıca, diyabetik yaşlı hastalarda; depresyon, artmış mortalitenin önemli bir göstergesi olup, fonksiyonel yetersizlik, makro ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (33).

Düşmeler: Diyabetik yaşlılarda; düşmeler, glisemik kontrolün sıkılaştırılmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, Kırıklara, yaşam kalitesinin azalmasına ve düşme sonrası sendrom gelişimine (anksiyete, sosyal ve fiziksel izolasyon) neden olur (34).

İdrar inkontinansı: Diyabet, stres inkontinansı ve urge inkontinsı ile ilişkilidir (35- 37). Ayrıca, taşma inkontinansı; diyabetik hastada otonom nöropatinin bir komplikasyonu olarak oluşabilir. Diyabetik kadınlarda; Urge inkontinans prevalansı 3 kat artarken, stres inkontinans 2 kat artar (35).

Malnütrisyon: Diyabetik yaşlılar, olmayanlara göre daha yüksek risk taşırlar. Toplumda yaşayan diyabetik hastalarda; diyabetik olmayanlara göre; mininutrisyonel değerlendirme (MNA) skorları daha düşük bulunmuştur (38). Yaşlı diyabetiklerde; morbiditeye bağlı (infeksiyon, son dönem böbrek yetmezliği, malignite) anoreksi, ilaç yan etkisi veya aşırı derecedeki diyet kısıtlılıkları nedeniyle malnütrisyon gelişebilir. B grup vitaminlerin (B1, B2, B12, B6 ve folat) subklinik eksikliği; kognitif bozulma veya azalmayla ilişkilidir (39). Obez diyabetikler veya metabolik sendromlu hastalarda; malnütrisyon varlığı söz konusu olabilir (40). Sarkopenik obezite; yağsız vücut kitlesinin kaybıyla birlikte yağ kitlesinin artışı olarak tanımlanır. Diyabetiklerde önemli bir sorun olup, fonksiyonel yetersiziğe yol açar (41). Sarkopenik diyabetikte; inflamatuar adipokinlerin artışı; insülin duyarlılığını, kas kitlesi ve gücünü değiştirebilir (27).

Kognitif bozukluk: Diabetes mellitus; psikomotor beceri, açıklama hızı, hafıza ve öğrenmeyi kapsayan çeşitli spesifik kognitif fonksiyonlarda orta derecede yetersizlikle ilişkilidir (42). Epidemiyolojik çalışmalarda (43, 44); diyabetik popülasyonda, Alzheimer tipi ve vasküler demans 1.6- 3 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Hiperglisemi (42), ileri glikasyon son ürünleri (43), tekrarlayıcı şiddetli hipoglisemiler (44), semptomatik/ asemptomatik serebrovasküler hastalık (42), polinöropati (45), insülin tedavisi (43), hiperinsülinemi veya insülin direnci (46), depresyon ve düşük serum albümin düzeyleri (47) kognitif bozulmayla ilişkilidir. Azalmış kan akımı ve hiperglisemi aracılıklı metabolik düzenlemeler; santral sinir sistemi komplikasyonlarıyla ilişkili olara düşünülmektedir (42).

Şekil 5: Diabetes Mellitus ve geriatrik sendromlar

Sendrom	Ne zaman değerlendirelim	Tarama yöntemi
Düşme	Başlangıçta	Hikaye
Kronik ağrı	Başlangıçta	Hikaye
İdrar inkontinansı	Başlangıçta ve yıllık	Hikaye
Kognitif bozukluk	Başlangıçta ve beklenmedik değişiklikte	Mini-Mental Durum Değerlendirmesi
Depresyon	Başlangıçta ve beklenmedik değişiklikte (sık hipoglisemi) Tedaviye uyumsuz (hiperglisemi)	Geriatrik Depresyon Skalası
Polifarmasi	Düşme, idrar inkontinansı, kognitif bozulma veya depresyon	İlaçların gözden geçirilmesi

Diyabet Tedavisi

Eğitim: Diyabetik yaşlılar için; anlaşılabilir ve sürdürülebilir bir eğitim programı sağlanmalıdır. Görmelerini kolayca sağlayacak, büyük ölçütlere sahip eğitim materyali uygun olacaktır. Diyabet hakkında bilgilendirme; hemşire, diyetisyen ve rehabilitasyon terapistinden oluşan bir grup tarafından, hastanın haricinde, ailenin diğer bireylerine ve bakıcılara da verilmelidir (48, 49).

Tıbbi beslenme programı ve egzersiz: Diyetteki kolesterol oranı 200 mg/dl altında ve satire yağ oranı; total kalorinin %7'sinden az olmalıdır. Total kalorinin; %25-35'i total yağ, %50-60'ı karbonhidrat ve yaklaşık olarak %15'i proteinden oluşur. Ayrıca, total kalorinin %10'dan fazlasını poliansatüre yağ oluştururken; %20'den fazlasını monoansatüre yağ oluşturmalıdır. Eriyebilir lif oranı; 10-25 gram/gün olarak önerilir (50). Obez yaşlı diyabetiklerde, fiziksel aktiviteyle birlikte enerji kısıtlaması yapıldığında; kardiyak risk faktörleri üzerindeki iyileştici etkiler gençlerdekine benzerdir (51). Egzersiz önerileri bireye özgü verilmelidir. Hipoglisemi, fiziksel hasar ve kardiyak olay gelişimi açısından potansiyel riskler göz önünde bulundurulmalı ve aktivite reçetesi buna göre düzenlenmelidir (24). Haftada 150 dakika orta şiddette aerobik egzersiz; lipidler, hipertansiyon ve diyabet üzerine olumlu etkiler yaratır. Haftada 3 kez yaklaşık 20 dakikalık direnç egzersizleri; kas kitlesini/gücünü, kemik mineral yoğunluğunu ve fonksiyonel kapasitenin korumasına yardımcı olur. Ayrıca, fiziksel aktivitenin, psikolojik fonksiyon üzerine de iyileştirici etkisi vardır (52- 54). Uygun beslenme ve egzersiz programıyla birlikte kan şekeri regülasyonu sağlanamazsa ilaç tedavisi başlanır.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Karbonhidrat emilimini azaltanlar; α-glukozidaz inhibitörleri,
- İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar; metformin, pioglitazon,
- İnsülin sekresyonunu artıran ilaçlar; sülfonilüreler, meglitinid analogları,
- İnkretin bazlı tedaviler; gliptinler: Glukagon-likepeptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ve dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 Inh),
- Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ),
- İnsülin olarak sayılır.

Metformin; hepatik glukoneogenezi azaltır, periferal glikoz kullanımını kolaylaştırır. Böylece, insülin duyarlılığını arttırır ve birçok metabolik olayda yararlı etki gösterir. Kilo kaybı ve hipoglisemi için düşük risk taşıması; obez diyabetik yaşlılarda avantaj sağlar. Tedaviye başlamadan önce kreatinin klirensi ölçümü yapılmalıdır. Serum kreatinin düzeyi, yaşlılarda düşük kas kitlesi nedeniyle; böbrek fonksiyonlarını iyi yansıtmayabilir. Sıklıkla, gastrointesinal kaynaklı nedenli olup dispepsi, şişkinlik, ağızda metalik tad, kramp ve diyaredir. Konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon, renal ve hepatik yetmezlik durumlarında metformin tedavisi uygun olmaz. Serum kreatinin düzeyi; kadınlarda ≥1.5 mg/dl, erkeklerde ≥1.4 mg/dl olduğunda kullanılmasının sakıncalı olduğu bildirilmiştir. Kreatinin klirensi <60 ml/dk'da kullanımı kontrendikedir. Laktik asidoz, hipoksik durumlarda metformin kullanımıyla ilişkilidir. B grup vitaminleri ve folat absorbsiyonunu bozar. Çok yaşlı kişilerde (≥80 yaş), renal fonksiyonlardaki azalma olabileceği için önerilmez (55). Pioglitazon; insülin duyarlılığını iyileştirir. Distal nefronda sodyum kanallarının aktivasyonundan dolayı; sıvı retansiyonu ve kilo artışı riski yüksektr. İleri yaşta, özellikle kadınlarda; periferal kemik fraktürleriyle ilişkilidir. İnsülin ile birlikte kullanıldığında; sıvı retansiyonu riski yüksektir ve makula ödemiyle bağlantılıdır. Aktif veya geçirilmiş mesane kanseri öyküsü bulunan veya sebebi belli olmayan makroskopik hematürisi olan diyabet hastalarında pioglitazon kullanılmamalıdır (56).

Sülfanilüre kullanımıyla görülen en sık yan etkiletr; hipoglisemi ve kilo artışıdır. Özellikle hipoglisemi gelişme ihtimalini en aza indirmek için gliklazid, glipizid ve glimeprid tercih edilir (57). Repaglinid; sülfanilürelere benzer olarak pankreatik inslin sekresyonunu arttırır. Ancak, kısa yarı ömürleri ve düşük hipoglisemi etkileri ile farklıdırlar (58). İnkretinler, pankreatik adacık hücre fonksiyonu üzerine etkili olan ve bağırsaktan salınan peptid hormonlardır. GLP-1 analogları; gastrik boşalmanın yavaşlaması nedeniyle yiyecek alımında azalmaya neden olur (59). Geriatrik hastalarda; beslenmede yetersizliğe neden olabileceği için dezavantaj oluşturabilir. Ayrıca ilaç dozları; kreatinin düzeylerinin, düşük kas kitlesi nedeniyle böbrek fonksiyonlarını gerçek olarak yansıtmayabileceği için glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre değerlendirilmelidir. GLP-1 analoğu olan Eksenatid; GFR <30 ml/dk ise kontrendike, GFR 30-50 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalıdır. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin) GLP-1'in parçalanmasını önler. Oral kullanımları olup gastrik boşalımı ve doygunluğu etkilemez (12). Sitagliptin; GFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmazken; GFR 30-50 ml/dk aralığındaysa, doz %50 oranında azaltılmalıdır. Vildagliptinin; GFR <15 ml/dk ise kullanılması önerilmez. Benzer olarak; saksagliptinin kullanımı; GFR <15 ml/dk ise kontrendikedir. GFR 15-50 ml/dk aralığındaysa; doz %50 oranında azaltılmalıdır (60). Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ); tedaviye yeni girmiş ilaçlardır. Kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürme gibi avantajları vardır. Genitoüriner (özellikle kadınlarda) infeksiyonlara yatkınlık, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, vertigo, düşük

dansiteli kolesterol (LDL-kolesterol) ve (başlangıçta geçici olarak) serum kreatinin düzeyinde yükseltmeler görülebilir. Sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) diyabetik ketoasidoz gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır (61).

İleri yaştada, progresif beta hücre kaybı için; insülin tedavisi en iyisidir. Oral adntidiabetiklerle, kan şekeri istenilen hedefe ulaşılamadığı zamanda veya erken dönemde (insülin sekresyon kapasite kaybı) başlanabilir. Ancak, hipoglisemi gelişimi en önemli risktir.

İnsülin tedavisi başlamadan önce; dozların doğru olarak yapılabilmesini sağlayacak injeksiyon için kognitif ve fiziksel yeterlilik açısında iyi bir değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca, düzenli glikoz ölçümü ve hipoglisemi tedavisi konusunda yeterli bilgi verilmelidir. Belirgin hiperglisemik ve semptomatik olgularda; oral antidiyabetiklerle beraber bazal insülin eklenebilir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa; kognitif ve fiziksel fonksiyonlar göz önünde bulundurularak; bazal ve bolus (preprandiyal) insülin tedavisi önerilir (62, 63).

Diyabetik nefropati ve retinopati gibi komplikasyonların önlenmesi için glisemik kontrol; gençlerde olduğu kadar yaşlılarda da önemlidir. Ancak, hipoglisemi açısından yeterli önlemlerin alınması gereklidir. Yılda en az bir kez veya görme bozulduğu durumlarda da göz muaynesi yapılmalıdır. Görmede bozulma; düşmelere, sosyal izolasyona, glikoz ölçüm ve diyabet tedavisinin yapılması güçlüğüne neden olur. İdrar albümin ekskresyonu; yıllık olarak tüm hastalarda kontrol edilmelidir. Yüksek değerler saptandığında; 65 yaş üzeri hastalarda da anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör blokerlerinden fayda sağlanır. Her diyabetik hasta, ayak bakımı açısında değerlendirilerek; ülser oluşumu ve ampütasyon önlenmiş olur. Diyabetik nöropatinin yaşlılarda prevalansı %50'den fazla olup, ayak lezyonlarının gelişiminde çok önemlidir (64). Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dislipidemi açısından değerlendirilerek, tedavi altına alınmalıdır (65).

Kaynaklar

1. WHO Psychogeriatric, report of a WHO Scientific Group, Technical Reports Series 507, Geneva. Cited in Davise AM. Epidemiology 1972; 14(1): 9- 21.
2. WHO The uses of epidemiology in the study of the elderly. WHO, Technical Reports Series 1984; 706, Geneva:8-9.
3. Kezerle L, Shalev L, Barski L. Treating the elderly patient: speial considerations. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7: 391- 400.
4. Satman İ, TURDEP Calışma Grubu. TURDEP-II Calışması ilk sonuclar, 32.TEMH Kongresi,13-17 Ekim 2010, Antalya.
5. Fulop T Jr, Worum I, Csongor J, Foris G, Leovey A. Body composition in elderly people. I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects. Gerontology 1985; 31: 6– 14.
6. Czarkowska-Paczek B, Milczarczyk S. Przegl Lek. Age-related muscle mass loss. Przegl Lek 2006; 63(8): 658- 61.
7. Lakatta EG. Heart and circulation. In Handbook of the Biology of Aging, 3rd edn, eds. Schneider, EL, Rowe, J. New York, Academic Press 1990, 181–216.
8. Zamboni M, Armellini F, Harris T, et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. Am J Clin Nutr 1997; 66: 111– 5.
9. Blechman MB, Gelb AM. Aging and gastrointestinal physiology. Clin Geriatr Med 1999; 15: 429– 38.
10. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Haller H, Lynch DF. Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine? Nephrol Dial Transplant 2003; 18(7): 1245- 8.
11. Lynch D. Geriatric pain. In: Raj P, ed. Practical Management of Pain. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby, 278, 2000.
12. Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Klöppel G. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. Virchows Arch2005; 447(5) :800- 5.
13. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Hughes SJ, Walker JN, Cnop I, Clark A. Longevity of human islet α- and β-cells. Diabetes Obes Metab. 2011; 13 Suppl 1: 39- 46.
14. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ,van Haeften TW, Meyer C,Mitrakou A, Pimenta W, Gerich JE. Effect of aging on

glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2008; 31(3): 539- 43.
15. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284(1): 7- 12.
16. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2011. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
17. Gates B, Walker K. Physiological changes in older adults and their effect on diabetes treatment. Diabetes Spectrum 2014; 27; 20-29.
18. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. Circulation 1994; 90(3):1225-38.
19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009; 15;301(15):1565-72.
20. Morley J. E. Sarkopeni in the elderly. Family Practice 2012; 29 (suppl 1): 44-48.
21. Kirkman MS, Briscole VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2002; 35: 1- 15.
22. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. Diabetes Care 2006; 29(11) :2415-9.
23. Williams J. Diabetes and the older adult: What care do they need and what do they receive? Journal of Diabetes Nursing 2009; Vol 13 No 8.
24. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc 2012; 60(12): 2342– 56.
25. Kesavadev JD, Short KR, Nair KS. Diabetes in old age: an emerging epidemic. J Assoc Physicians India 2003; 51: 1083- 94.
26. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med 2014; 370(16): 1514– 23.
27. .Araki A, Ito H. Diabetes mellitusand geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int 2009; 9(2):105-14.
28. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. Diabetes Care 2000; 23: 1272–77.
29. Volpato S, Blaum C, Resnick H et al. Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower extremities disabilities. Diabetes Care 2002; 25: 678– 83.
30. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. Diabetes Care 2002; 25: 61–67.
31. Black SA. Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans. Results from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey. Diabetes Care 1999; 22: 56– 64.
32. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the Health, Aging, and Body Composition Study. Arch Intern Med 2007; 167: 1137– 44.
33. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicted increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2822– 28.
34. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. Diabetes Care 2002; 25: 1749– 54.
35. Brown JS, Vittinghoff E, Lin F et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2002. Diabetes Care 2006; 29: 1307– 1312.
36. Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1851– 57.
37. Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, Abraham L, Fihn SD. Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women. Diabetes Care 2005; 28: 1730– 38.
38. Turnbull PJ, Sinclair AJ. Evaluation of nutritional status and its relationship with functional status in older citizens with diabetes mellitus using the mini nutritional assessment (MNA) tool–a preliminary investigation. J Nutr Health Aging 2002; 6: 185– 9.
39. La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging

sample: a 6-y reassessment. Am J Clin Nutr 1997; 65: 20–29.
40. Bonin-Guillaume S, Herrmann FR, Boillat D et al. Insulinemia and leptinemia in geriatric patients: markers of the metabolic syndrome or of undernutrition? Diabetes Metab 2006; 32: 236– 43.
41. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disabilities in the elderly. Obes Res 2004; 12: 1995–2004.
42. Perlmuter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C et al. Decreased cognitive function in aging non-insulindependent diabetic patients. Am J Med 1984; 77: 1043–1048.
43. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996; 39: 1392–1397.
44. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia 2005; 48: 2460–2469.
45. Araki A, Ito H. Glucose metabolism, advanced glycation endproducts, and cognition. Geriatr Gerontol Int 2004; 4: 108– 110.
46. Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, Frier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in man. Diabetologia 1991; 34: 337–344.
47. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchaed TJ. Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. Diabetes 1992; 41: 107–113.
48. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Wasberg E, American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus. 2nd ed. New York, NY, American Geriatrics Society, 2013
49. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl): 11- 66.
50. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486- 97.
51. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008;31 Suppl 1:S61–S78.
52. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/ exercise and type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(10): 2518– 39.
53. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients (≥75 years of age). An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation. 2002; 105:1735.
54. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in a large elderly cohort. Am J Cardiol. 1995; 76: 177-179.
55. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacolgical treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes 2005; 51: 2796–2803.
56. Diabetes Mellitus çalışma grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, oral antidiyabetik (OAD) ve insülinomimetik ilaçların kullanım ilkeleri, Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 7. Baskı, Mayıs 2015.
57. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonynlureas and serious hypoglycemia in older people. J Am Geriatr Soc 1996; 44(7):751–755.
58. Tronier B, Marbury TC, Damsbo P. A new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, minimises the risk of hypoglycaemia in well controlled NIDDM patients. Diabetologia1995; 38 (Suppl 1): A195.
59. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696– 1705.
60. Campbell RK. Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2007;41(1):51–60.
61. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis

of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014;16: 457– 66.
62. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364– 79.
63. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: An algorithm for glycemic control. Endocr Pract 2009; 15(6): 540– 59.
64. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993;36(2): 150– 54.
65. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011; 123(21): 2434–2506.

AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLARDA BESLENME

Prof. Dr. Gül KIZILTAN
Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Diyabet, dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan önemli bir kronik hastalıktır. İnsan ve toplum sağlığını tehdit etmesi yanında, gerek bireylere gerekse de ülkelere önemli bir mali yük getirmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir1. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2015'de dünyada 415 milyon insanın diyabet olduğunu ve 2040'a kadar bunun 642 milyona kadar artacağını öngörmektedir. Global sağlık harcamalarının %12'sinin (673 milyar dolar) diyabet için harcandığı bildirilmektedir2. Ülkemizde Türk erişkin toplumunda diyabet görülme sıklığı, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması TURDEP-I'e göre % 7.2 olarak rapor edilirken, TURDEP-II'ye göre bu oranın %13.7'ye ulaştığı belirtilmiştir3,4. Diyabet, yol açtığı komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Diyabetin özellikle kronik komplikasyonlarına bağlı makrovasküler hastalıklar (inme ve iskemik kalp hastalıkları) önlenebilir ölüm nedenleridir. Bu hastalıkların 2030 yıllarında daha belirgin olarak artması beklenmektedir2. Diyabetik hastalar için yaşam süresi beklentisi kadınlarda 6.4 yıl, erkeklerde ise 5.3 yıl azalmaktadır 5.

Diyabetin Komplikasyonları ve Oluşum Mekanizmaları

Diyabet tanısını izleyen ilk yıllarda bile komplikasyonlar başlayabilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde hiperglisemi, obezite, dislipidemi, endotel ve intima değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin dienci gibi faktörler rol oynamaktadır. Birçok faktör etkili olmakla birlikte komplikasyonların gelişimi ve prognozunda glisemik kontrol en önemli parametre olarak değerlendirilmektedir. Tip 1 diyabetli bireylerde yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışmasında, HbA1c'deki %1 oranındaki düşme, retinopati riskini %35, nefropati riskini %24-44, nöropati riskini %30 oranında azalttığı belirtilmiştir6. Tip 2 diyabetli bireylerde gerçekleştirilen Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çalışmasında ise sıkı kan şekeri kontrolü ile diyabete bağlı ölümlerde %25, tüm nedenlere bağlı mortalitede %7, miyokard enfarktüsü riskinde %18 ve mikrovasküler komplikasyon riskinde %35'lik azalma sağlandığı bildirilmiştir7.

Diyabette gözlenen sürekli hiperglisemi, tüm dokularda glukozdan oto-oksidasyon ve protein glukozilasyonuna neden olarak oksidatif stres gelişimine neden olur8. Bunun da diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarına neden olduğu vurgulanmaktadır9. Kronik hiperglisemiye bağlı oluşan değişiklikler:

A) Biyokimyasal

1-Glikozilasyon- İleri glikasyon son ürünü (AGE) üretimi

2-Polyol (sorbitol) yolunun aktivasyonu
3-Hekzosamin yolu
4-Diaçil gliserol-protein kinaz C aktivasyonu
5-Oksidatif stres
6-Gen ekspresyonizmin değişmesi
B) Fonksiyonel
1- Sinirsel iletimin bozulması
2-Kapiller sızıntı
3-Büyüme faktörlerinin artışı
C) Yapısal
1-Matriks değişimi
2-İntimal proliferasyon
3-Endotel değişiklikleri

Polyol yolu; Normoglisemi sırasında glukozun çok az bir kısmı sorbitol ve fruktoza dönüşürken, hiperglisemide hücre içinde sorbitol ve fruktoz giderek artar ve bunun sonucunda; ozmotik hasar, myoinositolde azalma, anormal fosfoinositid metabolizması ve azalmış Na/K ATPaz aktivitesi ortaya çıkar. Sorbitol yolu; aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı biyokimyasal bir yoldur. Hiperglisemi durumunda aldoz redüktaz, glukozu sorbitole çevirir. Sorbitol, daha sonra sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon yavaş gelişen bir reaksiyondur. Bu nedenle sorbitol konsantrasyonu hücre içinde yüksek düzeylere çıkabilir. Sorbitol ve galaktitolün neden olduğu hücre içi artmış olan ozmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hücrenin yaşamsal fonksiyon-larına devam edebilmesine engel olur. Sorbitol yolunun aktivasyonu, hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede neden olduğu fonksiyonel ve yapısal bozukluklara benzer değişikliklere neden olur. Hücre içinde artan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), başta serbest oksijenradikallerinin yapım artışı olmak üzere, diabetik retinopatinin patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen, birbiriyle ilişkili ve karmaşık mekanizmalı pek çok yolun aktive olmasına zemin hazırlar10.

Hekzosamin yolu; Fruktoz-6-P'dan hekzosamin yolu ile sentezlenen UDP-N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc), nükleusa girerek proteinlere serin/teronin rezidülerinden O-GlcNAc eklenir. IR/IRS/PI-3K yolunun uyarılmasını bozar ve İnsülin direnci, glukozun aşırı tüketimi, mitojenik yolların aktivasyonuna neden olur. Böylece; eNOS aktivitesi azalır, vasküler hücre büyümesi artar, endotelin-1 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-PAI-3 , myokardial apoptozisi tetikler, karaciğerde de novo lipid sentezine etki ederek LDL-kolesterolü yükseltir11.

AGE oluşumu; Kanda yüksek seyreden glukoz düzeyleri sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end-products, AGE); proteinler, lipoproteinler ve/veya nukleik asidlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile nonenzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. AGE oluşumunun artması sonucu; çapraz bağlanma proteinlerin esnekliğini, elastikiyeti ve fonksiyonları bozulur, glikasyon ve çapraz bağlanma inflamatuar yanıtı ve otoimmün yanıtı başlatır. Özellikle arteriyel kolojen, böbrek glomerüler membran, göz lensi, sinir miyelin proteini etkilenir 12.

Diaçil gliserol-protein kinaz C (PKC) aktivasyonu; Diyabette özellikle PKC'nin beta (, kalsiyum-bağımlı)- ve delta (, kalsiyum-bağımsız) intraselüler izoformları daha fazla aktive olur Yapılan çalışmalarda, hiperglisemik durumda hücre içi sorbitol konsantrasyonu artan birçok hücrede protein kinaz C aktivitesinin arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Bunun sonucu olarak da serbest oksijen radikali üretiminde artış, nitrik oksit sentezinde azalma, prostaglandin metabolizmasında bozukluk, kanın hücresel elemanlarında fonksiyonel değişiklikler gibi diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarına yol açabilecek bozukluklar meydana gelmektedir 13.

Diyabetik hastalarda gelişen komplikasyonlar, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere 2 grupta değerlendirilmektedir. Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz,

hipoglisemi, laktik asidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum iken, kronik komplikasyonlar mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati, diyabetik ayak) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar) olarak değerlendirilmektedir.

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), diyabetin önlenmesi (birincil korunma), diyabetin tedavisi (ikincil korunma) ve diyabetle ilişkili komplikasyonların geciktirilmesi ve tedavisi (üçüncül korunma) olarak hedeflenen diyabetle ile ilişkili 3 korunma düzeyinde tedavinin en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi diyabeti önlemek, yönetmek ve kişisel-yönetim eğitiminin tamamlayıcı ögesidir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmeye çalışılmasının oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da çalışmalarla kanıtlanmıştır. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) verileri de diyabetin tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde diyetisyenler tarafından sağlanan beslenme eğitiminin ve TBT'nin etkinliğini göstermiştir.

Komplikasyonlarda Tıbbi Beslenme Tedavi Yaklaşımı

Diyabetin akut komplikasyonları içerisinde yer alan hipoglisemi; kan glukoz yoğunluğunun 50 mg/dl altında olması olarak ifade edilir14. Değerlendirmesinde kan glukoz düzeyinin <70mg/dL olması hafif hipoglisemi, 50-70 mg/dL olması orta derece hipoglisemi, <50 mg/dL ise ciddi hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır 15. İnsülinle veya oral hipoglisemik ilaclarla tedavi edilen bütün diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişme ihtimali vardır. Hipogliseminin ciddi sonuçları beynin etkilenmesiyle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, Tip 1 diyabetli hastalarda oluşan diyabetik hipoglisemik atak ve koma, Tip 2 diyabetli hastalarda daha sık fakat daha tehlikeli seyreder. Tip 1 diyabetli hasta ölümlerinin %3-5'i hipoglisemik komaya bağlıdır. Tip 2 diyabetli ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalardaki hipoglisemilerde mortalite oranı ise oldukça yüksek olup %10-20 arasındadır. Hipoglisemi, insülin dozunun fazla yapılması, insülin uygulama zamanlamasında ve şeklinde hata yapılması, hasta için uygunsuz insülin seçimi ve uygulaması, yüksek doz oral antidiyabetik ilaç alımı, yetersiz karbonhidrat alımı, gastroparezi, insülin ihtiyacının azalması, duyarlılığının artışı, glukoz kullanımının arttığı durumlar (aşırı egzersiz vb.), hepatik glukoz üretiminin azalması (alkol alımı), glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği, yüksek dozda sülfonilüre kullanımı, insülin klirensinde azalma (nefropatipoglisemi), adrenal yetmezliğe bağlı gelişebilmektedir15,16.

Tedavisinde; hafif hipoglisemide öncelikle, 15 g karbonhidrat (150-200 ml meyve suyu, 4-5 adet kesme şeker ya da 3-4 glukoz tableti) verilerek, 15 dakika beklenir, eğer <70 mg/dl ya da semptomlar devam ediyor ise tedaviye devam edilir. Kan glukoz düzeyi ≥70 mg/dl ve belirtiler azaldı ise, ara veya ana öğün zamanına ≥30 dakikadan fazla bir süre varsa karbonhidrat ve protein içeren öğün önerilir. Orta derecede hipoglisemi durumunda; 30 g hızlı etkili karbonhidrat, (meyve suyu, glukoz tablet vb gibi) verilir. Ciddi hipoglisemi durumunda ise; Glukagon SC, İM 1 mg ve 1 İV 50 ml %20 dekstroz veya 100ml %5-10, dekstroz 100 ml/st stabilleşinceye kadar devam edilir 15,16.

Diyabetin diğer bir akut komplikasyonu olan diyabetik hiperozmolar hiperglisemik durum; ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır15,16.

Diyabetik ketoasidoz ise, diyabetin bir diğer akut komplikasyonu olup, hayatı tehdit eden acil bir tablo oluşturur ve mortalite hızı yaklaşık %5'tir. İnsülin ile

insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur dağınıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle Tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıkarsa da bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) Tip 2 diyabetiklerde degörülmektedir15,16.

Laktik asidoz ise; serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoztablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır15,16.

Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken dört önemli husus bulunmaktadır; hipergliseminin kontrolü, hiperlipideminin kontrolü, hipertansiyonun kontrolü ve vücut ağırlığı kontrolüdür. Bu çerçevede, kanıta dayalı TBT önerileri, Amerikan Diyetisyenler Birliği, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve İngiliz Diyabet Birliği tarafından yayınlanmıştır. Mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında Diyabet Diyetisyenliği Derneği tarafından TBT geliştirilmiştir17.

Enerji: Diyabet riski taşıyan bütün bireyler ile obez veya kilolu Tip 2 diyabetli bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ile %5-7 ağırlık kaybı sağlandığında, insülin direncinin azaldığı, kısa dönemde glisemik düzeyde düzelme, uzun dönemde ise metabolik kontrolün iyileştiği görülmektedir18. Bu nedenlerle, bireyin beslenme programı hazırlanırken, diyet enerjisinde orta düzeyde enerji kısıtlaması (beslenme öyküsü ile hesaplanandan 500–1000 kkal azaltma) önerilmektedir. Bu şekilde haftada 0.5–1 kg arası bir ağırlık kaybı sağlanabilmektedir. Sağlıklı vücut ağırlığına sahip diyabetik bir bireyin enerji ihtiyacı ise, normal bir bireyinkinden farklı değildir. Bireyin günlük enerji gereksiniminin yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivitesine göre düzenlenmesi önerilmektedir17.

Makro Besin Ögeleri: Kanıtlara göre tüm diyabetli bireyler için enerjinin makro besin ögelerinden sağlanacağı ideal oranlar yoktur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yetişkin diyabetli bireylerde tedavi hedefleri ve bireysel tercihlere dayalı olarak bireyselleştirilmiş toplam enerji gereksiniminin %45-60'ı karbonhidratlardan, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan karşılanabileceği rapor edilmiştir 19.

Karbonhidratlar: Diyabetli bireylerin beslenme programlarında uzun bir süre, basit karbonhidratlardan kaçınılması, yerine kompleks karbonhidratların tüketilmesi görüşü benimsenmiştir. Ancak glisemik değişmelerin tek başına tüketilen karbonhidratın molekül yapısı ile ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir. Besinin yeme hızı, miktarı, besinin işleme ve pişirme şekli, yenen besinlerin kombinasyonları, besinin glisemik indeks ve glisemik yük değerleri gibi faktörlerin de major etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Tıbbi beslenme tedavisinde, karbonhidrat sayımı veya değişim listeleri ile karbonhidrat tüketiminin izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında temel stratejidir. Bireyin günlük karbonhidrat gereksinmesi DRI değerleri esas alınarak belirlenebilir (toplam enerjinin %45-60'ı). Ancak, ADA 2008 önerilerine göre, diyetteki toplam karbonhidrat miktarının 130 gr/ gün altında olmamasına dikkat edilmelidir, çünkü düşük karbonhidrat tüketimi ile ilgili yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır20.

Tıbbi Beslenme Tedavisinde (TBT) karbonhidrat içeriğinin yanı sıra diyetin posa içeriği de büyük önem taşımaktadır. Yüksek posalı diyetin insülin, kan glukozu ve kan lipidleri üzerine yararlı etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir21,22. Genelde

çözünür posa kan lipitlerini ve postprandiyal kan glukoz eğrisini çözünmez posaya göre daha etkin bir şekilde düşürmektedir23. Bazı çalışmalar hiperinsülinemisi, glisemisi ve lipemisi olan Tip 2 diyabetli veya Tip 1 diyabetli bireylerde kan şekerinin kontrol edilebilmesi için yüksek posalı (50 gram/ gün posa) diyet tüketimini önermektedir24. Ancak, diyabetli bireylere diyabetli olmayanlardan daha fazla posa tüketmesini önermeyi gerektirecek kanıtlar yetersizdir. Genel popülasyona önerildiği gibi diyabetlilere de çeşitli posa kaynaklarından 14 gram/ 1000 kkal olacak şekilde beslenme programları düzenlenmesi önerilmektedir20. Yapılan çalışmalarda ve otoritelerin (Amerikan Diyabet Birliği, Kanada Diyabet Birliği, Avustralya Diyabet, Birleşik Krallık Diyabet, Avrupa Diyabet Çalışma Grubu) kılavuzlarında düşük glisemik indeksli (Gİ) diyetlerin diyabetiklerde glisemik kontrolün sağlanmasında ek bir yararı olduğu gösterilmiştir25. Düşük Gİ'li besinlerin seçimi ile tüketilen karbonhidrat miktarında değişiklik olmadan besinlerin emilim süresi uzayarak, kan glukoz, insülin ve trigliserit seviyelerinde düşüş sağlanmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalara benzer besin ögelerine sahip yüksek ve düşük Gİ'e sahip besinler verildiğinde, düşük Gİ'li besinlerin glukoz ve lipid metabolizmalarında düzelme sağladığı da ortaya konulmuştur26. Araştırmalarda düşük Gİ'li diyetin daha düşük postprandiyal plazma glukozu ve insülin profili oluşturduğu belirlenmiştir. EURODIAB çalışmasının sonuçlarına göre, diyabetli bireylerde düşük Gİ'li beslenmenin posa alımından bağımsız olarak daha düşük HbA1c'ye neden olduğu, düşük Gİ'li diyetlerin HbA1c'yi %0.43-0.9 arasında azalttığı bulunmuştur27.

Yüksek Gİ'li öğün, yüksek insülin ve düşük glukagon konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu hormonal değişiklikler glukozun kaslara, karaciğere ve yağ dokusuna iletimini sağlayarak karaciğerde glukoz tutumunu artırdığı ve lipolizi engellediği tahmin edilmektedir28,29,30. Yavaş sindirilen karbonhidratları içeren karışık öğünler, obez insülin direnci olan bireylerde, trigliseritten zengin lipoproteinlerin hepatik ve intestinal birikimini engelleyerek daha az glisemik ve insülinemik yanıt oluşturmaktadır31. Framigham İkinci Kuşak çalışmasında, glisemik indeks ve glisemik yükün, insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir32. Hemşireler Sağlık Çalışması ve Sağlık Profesyonelleri İzlem Çalışması'nda yüksek glisemik indeksli diyetlerin diyabet riskini 2-2.5 kat artırdığı rapor edilmiştir33,34.

Yağ: Diyabette gözlenen sürekli hiperglisemi, tüm dokularda glukozdan oto-oksidasyon ve protein glukozilasyon ile başta reaktif oksijen türleri (ROS) olmak üzere serbest radikal oluşumunu arttırır. Diyabette reaktif oksijen seviyelerinin artışı reaktif oksijen türlerinin artmasından kaynaklanabildiği gibi Katalaz (CAT), Glutatyon (GSH) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin azalmasından da kaynaklanabilmektedir35,36. Diyabette insülin yetersizliğinin en önemli sonuçlarından biri yağ asitlerinin adipoz dokudan çok hızlı bir şekilde mobilize olmasıdır37. Yine diyabette artan insülin karşıtı hormonlar (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin), lipit sentezinin azalmasına ve lipolizin hızlanmasına neden olarak serum total lipit, kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asitlerinin de artmasına neden olmaktadırlar. İnsülin yetersizliği ve glukagon miktarının artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılamamasına ve keton cisimlerinin (asetoasetat 3-hidroksibütirat ve aseton) üretimin artmasına neden olmaktadır. Artan keton cisimlerinin periferik kullanım ve renal atılım kapasitesini aşması durumunda ise ketoasidoz gelişmektedir38.

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür39,40. Bu risk beraberindeki lipid anormallikleri ile daha da artar. Diyabetik hastalarda en önemli ölüm nedenleri aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarıdır41. Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci

veya Tip 2 diyabeti olan bireylerde KVH riski artırmaktadır. Özellikle Tip 2 diyabet erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin risk artışı ile beraberdir. Tip 2 diyabette ateroskleroz diyabetten önce veya diyabetin başlangıcı ile beraber görülür. Koroner Arter Hastalığı (KAH) gelişen hastalarda beraberinde diyabetin de olması prognozu daha da kötüleştirir. Tip 2 diyabeti olan bireylerde koroner arter hastalığının 2-4 kat arttığı ve tüm kardiyovasküler ölümlerin dörtte üçünden sorumlu olduğu bilinmektedir42.

Diyabetik hastalarda KAH; hipertansiyon, hiperglisemi, proteinlerin anormal glikasyonu, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler hastalık, otonom nöropati, kardiyak yapı ve fonksiyon defektlerini içeren birçok patolojik özellik ile ilişkilidir43. Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direnci ve plazma serbest yağ asidi seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Diyabette karaciğere dönen yağ asidlerinin fazla miktarı yeniden trigliseridlere dönüştürülür ve VLDL-kolesterolde sekrete edilir. Diyabetik hiperglisemi sonucu lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması, trigliseridden zengin lipoproteinlerin bozulmuş klerensi ve VLDL-kolesterol aşırı üretimi ile sonuçlanır. Özellikle Tip 2 diyabette VLDL-kolesterol üretimi artmıştır. İnsülin direnci lipoprotein metabolizmasında trigliserid artışına neden olan birkaç anormalliğe neden olur. Bunlar; lipoprotein lipaz (LPL) tarafından VLDL-kolesterolde trigliseridin yıkımının bozulması, serbest yağ asitlerinin yakalanmasının bozulması ve insülin tarafından hormona duyarlı lipazın azalmış inhibisyonu nedeniyle karaciğere serbest yağ asidlerinin artmış akımını içerir. Bu da VLDL-kolesterolün hepatik sentezini arttırır44.

Diyabetli bireyler için ideal olan toplam yağ alımı ile ilişkili kanıtlar tartışmalıdır. Hedefler bireyselleştirilmelidir. Tüketilen yağın cinsi toplam yağ miktarından daha önemlidir. Doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ alımı için yapılan öneriler diyabetli olmayan popülasyona verilen önerilerle aynıdır. Doymuş yağ alımı, toplam enerjinin %7'sinden az, trans yağ asidi de toplam enerjinin %1'den az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır. Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmelidir. Kanıtlar diyabetli bireylerde kardiyovasküler olayların önlenmesi ve tedavisi için rutin omega-3 (EPA-DHA) takviyesi önerilmesini desteklememektedir. Dislipidemisi olan diyabetli bireylerin yaklaşık 2g/gün bitkisel stanol veya sterol tüketmesi total ve LDL-kolesterol düzeylerinin azalmasında etkili olabileceği düşünülmektedir17,19,45,46.

Protein: Proteinler, enerjinin korunması için ancak daha önemlisi yeterli protein, normal büyüme gelişme ve vücut protein depolarının sürdürülmesini sağlamak için gereklidir. Diyabetli ve normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişiler için genel popülasyondan daha yüksek veya daha düşük protein alımını destekleyen veriler yetersizdir17. Tip 2 diyabetli kişilerde protein sindirimi plazma glukoz konsantrasyonunu arttırmaksızın insülin yanıtını arttırabilmektedir. Bu yüzden protein akut veya gece hipoglisemilerini önlemek için kullanılmamalıdır. İnsülin salınımına etki eden en güçlü aminoasitler arjinin, lizin, lösin ve fenilalanindir. Proteinlerin insülin sekresyonunu stimüle etme mekanizmaları; Emilen aminoasitlerin pankreatik beta hücrelerine direkt etkisi ve intestinal inkretinlerin salınımı yolu ile oluşan indirekt etkisidir47,48. İnkretinler, glukagon-like-peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), besin alımına yanıt olarak gastrointestinal yoldan salınan hormonlardır. İnkretin etkinin insülin sekresyonunu arttırmada da önemli olduğu düşünülmektedir49.

Diyabetin komplikasyonlarından diyabetik nefropati, artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Kronik böbrek yetmezliğinin 1-4 evlerinde olan

diyabetik nefropatili hastalarda hedef protein alımı diyetle referans alım düzeyi (DRI)'nın önerdiği toplam enerjinin %10'una denk gelen, 0.8 g/kg/gün olarak belirlemiştir. DRI önerilerine göre diyet proteini alımıyla albüminüride azalma ve böbrek fonksiyonlarındaki denge sağlanmıştır17.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)'nin 3. evresinde protein tüketimi 0.75g/kg/gün olarak önerilirken, 4. evre böbrek yetmezliğinde bu öneri 0.6 g/kg/gün olarak yapılmaktadır. Diyabetik nefropatinin 5. evresi olan son dönem böbrek yetmezliğindeki hastaların günlük protein gereksinimleri, prediyaliz dönemi için 0.6-0.8g/kg olarak önerilirken, hemodiyalize giren hastalar için 1.0-1.2g/kg, periton diyalizine giren hastalar içinse 1.2-1.4 g/kg/gün olarak önerilmektedir50.

Mikro Besin Ögeleri; diyabetik komplikasyonların önemli bir kısmında oksidatif hasarın rolü önemli görülmektedir8. C vitamininin hücresel alınımını hem glukoz hem de insülin düzenlediğinden, askorbik asidin biyosentezinde C vitamini-glukoz arasındaki ilişki kadar C vitamini-insülin arasındaki ilişki de oldukça önemlidir. Bu nedenle kanda glukoz seviyesi yükseldiğinde, C vitamininin geri emiliminde bozulmalar olduğu belirtilmiştir51.

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır. Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu belirlenmiştir. Hayvan modellerinde 1,25(OH)2 D3 vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir52. Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada, 20 yıl takip edilen 83.779 yetişkin kadından 4843'ünde diyabet olgusunun geliştiği saptanmıştır. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, Tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler53. Çalışmada D vitamininin hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak sonuçlara göre, pankreas beta hücrelerinin bozukluğu ile D vitamini arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir. Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür54.

Diyabetiklerin %25-38'inde hipomagnezemi görülmektedir55. Magnezyum insülin biyosentez ve sekresyonunda rol oynar. İnsülin, reseptör düzeyinde bozulmuş tirozin-kinaz aktivitesini düzeltir. Magnezyum suplementasyonu kan fruktozamin konsantrasyonunu azaltır. Hipomagnezemi durumunda retinopati ve kalp-damar komplikasyonları gelişimi kolaylaşmaktadır. Çinko, yeterli glukoz homeostasisi için elzem mineraldir. İnsülinin aktif hale getirilmesinde rol oynar. Diyabetiklerde idrarla Zn atımının arttığı, timülin yapımında (bağışıklık maddesi) azalma olduğu bildirilmektedir56. Krom ise, glukoz metabolizmasında glukoz tolerans faktör (GTF) bileşiminde bulunan bir iz elementtir. Yetersizliğinde deney hayvanlarında glukoz intoleransı, insanlarda glukoz ve lipit metabolizmasında bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Krom, insülinin etkisini arttırarak glukozun hücre içine girmesini sağlar57. Diyabetiklerde intrasellüler Ca artar. Bu da glikolizi inhibe eder, glukoz kullanımı ve glikojen yapımı azalır. Ayrıca Ca metabolizmasında bozukluk olması kapiller permeabiliteyi arttırarak hiperinsülinemiye neden olur. Komplikasyon oluşumu bu şekilde kolaylaşmaktadır58.

Diyabetli bireylerin öğün planı ile diyetle alınması önerilen vitamin ve minerallerin düzeylerinin karşılanmasına dikkat edilmelidir. Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral

takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur. Uzun dönemli kullanımının güvenirliliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan E vitamini, C vitamini ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez. Sodyum alımı, <2300 mg/gün (yaklaşık 5 g sodyum klorür) olarak sınırlandırılmalı, kan basıncı ≥ 130-80 mmHg ise, sodyum kısıtlanmalıdır (< 1.5 g/gün). Glisemik kontrolü iyileştirmesi nedeni krom, magnezyum ve D vitamini gibi mikro besin ögelerin diyabetli bireylerde rutin kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir17.

Sonuç olarak, diyabet ve komplikasyonları, bireylere, ailelerine ve topluma önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır ve tedavisinde ekip yaklaşımı önemlidir. Tıbbi beslenme tedavisi, diyabet tedavisinin çok önemli bir bileşendir. Etkin ve bireyselleştirilmiş, kanıta dayalı bilimsel yaklaşımla hazırlanmış ve konusunda uzman diyetisyen tarafından uygulanan tıbbi beslenme tedavisi, hastalarda hem glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolü sağlayabilmekte hem de hastaların yaşam kalite düzeylerini artırabilmektedir.

Kaynaklar

1. Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler. Türkiye'de Diyabette Çözüm Yolları Çalıştay Raporu, 2010.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. http://www.idf.org/diabetesatlas.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. 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):169-180.
5. Schneider H, Lischinski M, Jutzi E. Survival time after onset of diabetes: 29-year follow-up mortality study in a diabetes cohort from a rural district. Diabete Metab 1993;19:152–158.
6. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. NEJM. 1993;329:977-986.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Nov 7;352(9139):1558.
8. Giacco F. & Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. Oct 2010;107(9): 1058–1070.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001;414:813.
10. Chung SS, Ho EC, Lam KS, et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. J Am. Soc Nephrol. 2003;14:S233-S236.
11. Rajamani U, Joseph D, Roux S, et al. The hexosamine biosynthetic pathway can mediate myocardial apoptosis in a rat model of diet-induced insulin resistance. Acta Physiol. 2011;202:151.
12. Piarulli F, Sartore G, Lapolla A. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update. Acta Diabetol. 2013;50:101.
13. Meier M, Menne J, Park JK. Deletion of Protein Kinase C-□ Signaling Pathway Induces Glomerulosclerosis and Tubulointerstitial Fibrosis In Vivo. JASN. Apr 2007;18(4):1190-1198.
14. Burant CF. Medical management of type 2 diabetes. 2008, Alexandria, VA: American Diabetes Association, 6.
15. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Türk Diyabet Vakfı, 2015. http://www.turkdiab.org Erişim tarihi: 05/03/2016.
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi

ve İzlem Kılavuzu, 6. baskı, Ankara, 2013.
17. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde kanıta dayalı beslenme tedavisi rehberi, 2014.
18. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Diabetes Care. 2003;26:3230-3236.
19. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. Jan 2008;31(Supp l):S61-S78.
20. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. J Am Diet Assoc. Oct 2008;108(10):1716-31.
21. Hodge AM, English DR, O'Dea K, et al. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. Nov 2004;27(11):2701-2706.
22. Post RE, Mainous AG, King DE, et al. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. J Am Board Fam Med. Jan-Feb 2012;25(1):16-23.
23. Kim H, Stote KS, Behall KM, et al.. Glucose and insulin responses to whole grain breakfasts varying in soluble fiber, β-glucan. Eur J Nutr. Apr 2009; 48:170-175.
24. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. May 2000;342(19):1392-8.
25. Sievenpiper JL & Vuksan V. Glycemic ındex in the treatment of diabetes: the debate continues. J Am Coll Nutr. 2004;23(1):1-4.
26. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low–glycemic ındex diets in the management of diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. Aug 2003;26(8): 2261-2267.
27. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, et al and EURODIAB IDDM Complications Study Group. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. Am J Clin Nutr. 2001;73(3):574-581.
28. Barkoukis H, Marchetti CM, Nolan B, et al. A high glycemic meal suppresses the postprandial leptin response in normal healthy adults. Ann Nutr Metab. 2007;51:512-518.
29. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA. 2002;287(18):2414-2423.
30. Jensen L, Sloth B, Krog-Mikkelsen I, et al. A low-glycemic-index diet reduces plasma plasminogen activatorinhibitor-1 activity, but not tissue inhibitor of proteinases-1 or plasminogen activator inhibitor-1 protein, in overweight women. Am J Clin Nutr. 2008;87:97-105.
31. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low–Glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. Aug 2003;26(8): 2261-2267.
32. Kannel WB & McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care. Mar/Apr 1979;2(2):120-126.
33. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non—insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA. 1997;277: 472-7.
34. Qi L, Rimm E, Liu S, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. Diabetes Care. May 2005;28(5):1022-1028.
35. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species

production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P) H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes. Nov 2000;49(11):1939-1945.
36. Pi1 J, Bai1 Y, Zhang Q, et al. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. Diabetes. Jul 2007;56(7):1783-1791.
37. Kruszynska YT, Worrall DS, Ofrecio J,et al. Fatty acid-induced insulin resistance: decreased muscle PI3K activation but unchanged AKT phosphorylation. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 226-234.
38. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. Physiol Rev. Apr 2007;87(2):507-520.
39. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care. 1993;16:434.
40. Gregg EW, Li Y, Wangal J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. NEJM 2014;370:1514-1523.
41. Thomas RJ, Palumbo PJ, Melton J, et al. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. Arch Intern Med 2003;163:445.
42. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. AHA scientific statement diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100:1134-1146.
43. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. The Lancet. May 2008;371(9626):1800–1809.
44. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. Jun 2004;27(6):1496-1504.
45. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline from the American College of physicians. Ann Intern Med. 2004;140:644-9.
46. Lau VWY, Journoud M, Jones PJH. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. Am J Clin Nutr. 2005;81:1351-8.
47. van Loon L, Kruijshoop M, Menheere P, et al. Amino acid ingestion strongly enhances insulin secretion in patients with long-term type 2 diabetes. Diabetes Care. Mar 2003;26(3): 625-630.
48. Vilsbøll1 T & Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2004;47:357-366.
49. Holst JJ & Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. Aug 2004;287(2):E199-206.
50. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. Jan 2001;37(Suppl 2): S66-S70.
51. Sargeant LA, Wareham NJ, BINGHAM S, et al. Vitamin C and Hyperglycemia in the European Prospective Investigation Into Cancer—Norfolk (EPIC-Norfolk) Study. Diabetes Care. 2000;23:726-732.
52. Chiu KC, Chu A, Go VLG, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β-cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004;79:820-825.
53. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2006;29:650-656.

54. Li L, Wu B, Liu JY, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: A meta-analysis. Arch Med Res. Apr 2013;44(3): 235-241.
55. Lima ML, Cruz T, Pousada JC, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care. May 1998; 21(5): 682-686.
56. Wijesekara1 N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. Diabetes Obes Metab. Nov 2009;11(Suppl 4):202-214.
57. Striffler JS, Law JS, Polansky MM, et al. Chromium improves insulin response to glucose in rats. Metab Clin Exp. Oct 1995;44(10):1314–1320.
58. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2017–2029.

İNSÜLİN ENJEKSİYONU UYGULAMASI ve SORUNLAR

Uzm. Hemş. Gülay GÜLŞEN
Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabet tüm dünyada küresel olarak en yaygın görülen ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan biridir. Her geçen gün sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle önemi gittikçe artan ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetli bireylerde tedavinin bir parçası olan insülin tedavisi normal fizyolojik salınımı taklit etmek üzere kullanılmaktadır. Tip 1 diyabetli bireyler tanıdan itibaren insülin enjeksiyonu kullanırken, tip 2 diyabetli bireylerin çoğu tedavinin ilerleyen yıllarında, gestasyonel diyabette ise kliniğe göre insülin kullanımına başlanmaktadır.

İnsülin tedavisi başlanan hastaların insülin kullanımı eğitimi ile beraber tıbbı beslenme/egzersiz eğitimlerini almaları ve kendi sağlık sorumluluklarını üstlenmeleri beklenir. Bu sorumluluklar; önerilen şekilde insülin enjeksiyonu yapmak, kan şekeri sonuçlarına göre insülin dozlarını ayarlamak, beslenme ve egzersiz programlarına dikkat etmek gibi pek çok başlık altında sıralanabilir. Ancak hastalar karmaşık bakım ve tedavileri uygulamaya çalışırken çoğunlukla güçlük çekmekte ve insülin tedavisiyle ilgili uyum sorunu yaşayabilmektedirler. Çoğu kez diyabet yönetimini de engelleyen bu uyum güçlüğü nedenleri, insülin enjeksiyonuna karşı duyulan korku ve endişeden kaynaklanmaktadır (1,2,3,4).

İnsülin kullanan diyabetli bireylerde metabolik kontrolün sağlanmasında en önemli faktörlerden biri, insülin tedavisinin önerildiği şekilde doğru uygulanmasıdır (5). İnsülin tedavisi doğru uygulanmadığında, cilt komplikasyonları, hipoglisemi ya da hiperglisemi gelişmesi kaçınılmazdır (6).

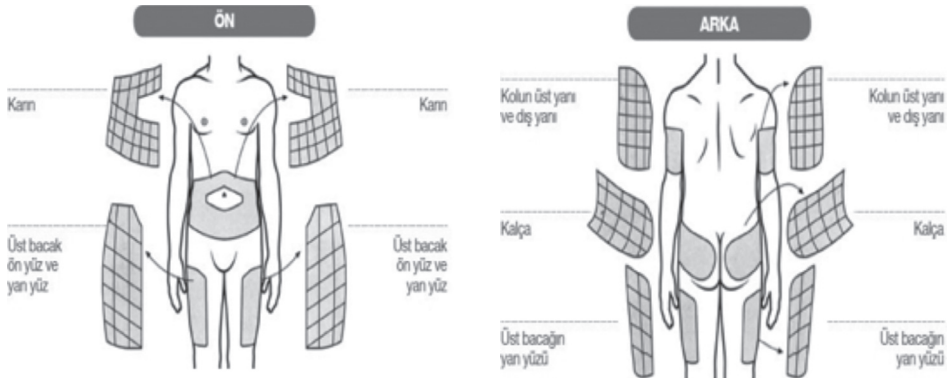
Günümüzde insülin uygulamasında kullanılan araçlar: Enjektörler, insülin kalemleri ve insülin pompasıdır. İnsülin kalemleri tedavide en yaygın kullanılan yöntemdir ve bu yöntem hastalara önemli ölçüde uygulama kolaylığı sağlamaktadır.

Diyabetli bireylere insülin tedavisi başlanırken insülin enjeksiyonu uygulaması ve sorunlarının önüne geçmek için doğru ve yeterli eğitimin verilmesi önemli olmakla beraber tedavinin başarısını da ciddi oranda etkilemektedir. Bireye reçete edilen insülinin eczaneden alınmasından itibaren, taşınması, yedeklerin saklanması, insülin çeşitleri, dozları, yapılış şekilleri, saklanma koşulları doğru olarak öğretilmelidir. İnsülin enjeksiyon eğitimi verilirken özellikle doğru zamanda doğru bölgeye doğru enjeksiyon tekniği ile uygulanması ve bu esnada görülebilecek komplikasyonlara yaklaşım anlatılmalıdır.

Diyabetli bireylerde enjeksiyon uygulama hatalarını göz ardı etmek yanlış bir yaklaşımdır ve tedavinin başarısını azaltmaktadır. Özellikle insülin eğitimi yetersizliğinden kaynaklanan yanlış taşıma şekilleri, yanlış enjeksiyon tekniği, hastaların iğne uçlarını uygun olmayan sıklıkta bir kereden fazla kullanması, uygulama zamanı hataları, yanlış kalemi seçme, uygulama bölge seçiminde yanlışlar, rotasyonun yapılmaması vb. gibi davranış şekilleri insülin enjeksiyonu uygulama hataları olarak kabul edilebilir (7). İnsülin tedavisinde

enjeksiyonun tüm basamaklarının doğru şekilde uygulanıyor olması önemlidir (8,9).
İnsülinlerin taşınma ve saklanması genelde diyabetli bireyler arasında en sık rastlanan sorunlardan biridir. Reçete edilen insülinler eczaneden buz aküleri eşliğinde verilir. Açıldıktan sonra insülinler buzdolabında veya oda ısısında (22-24°C)'de 28 gün saklanabilir. Ancak yedek insülinler buzdolabı kapak ya da sebzelik kısmında (+2-4°C) saklanmalıdır. Kullanılmaya başlanan insülinler (kalem, kartuş, flakon) güneş görmeyecek ve nem almayacak şekilde muhafaza edilmelidir. Özellikle yaz aylarında sıcaklıkların yükselmesi sebebiyle insülinlerin sıcak ortamlarda bırakılmamasına dikkat edilmelidir (araba torpido gözü, kumsal gibi). Sıcak havalarda insülinler buz aküleri ile taşınmalıdır. Ancak insülinin direk buz aküsü ile temasından kaçınılmalıdır. Kalemin direk temasında insülin donar ve bozulur. Bu nedenle insülinler direk akü ile temas ettirilmeden ya da soğuk muhafazalı özel çantalar içinde taşınması gerekir (10).
Diyabetli bireylerin insülin uygulamalarında dikkat etmesi gereken en önemli hususlardan bir tanesi de uygulama zamanlarıdır. Kişinin kullandığı insülin çeşidi, insülinin öğünle ilişkisi, günde kaç kez uyguladığı, uygulama zamanında ölçmüş olduğu kan şekeri değeri gibi pek çok unsur hataların yapılmasına neden olabilir (10).
Diyabetli bireyler insülin enjeksiyonu uygulama bölgelerini, vücut yapılarına, kullandıkları insülin tipine, günlük enjeksiyon sayısına, yaşam tarzı ve el becerisine göre belirlemelidirler (Şekil 1). Enjeksiyon uygulanacak bölge seçilirken ödem, kist, nekroz, kızarıklık, kaşıntı, hematom, lipdistrofi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. İnsülin enjeksiyonu uygulamaları kolda; omuz başlarının dört parmak altı ile dirsekten dört parmak üstü arasında kalan deltoit kasın alt bölgesine dış lateral alan içerisine yapılmalıdır. Karında; göbek deliğine ve çevresine ikişer parmak mesafede kalan alan içine enjeksiyon yapılması önerilmemektedir. Bu alan dışındaki kalça kemiklerinin başladığı noktaya kadar olan alana enjeksiyon yapılabilir. Bacakta; kasığın dört parmak altı ile dizin dört parmak üstünde kalan dış lateral alan içerisine enjeksiyon yapılabilir. Kalçada; her iki kalça dört eşit parçaya bölünerek dorsogluteal alan içerisine enjeksiyon yapılabilir.
Enjeksiyon bölgeleri rotasyon şeklinde kullanılmalıdır. Hem enjeksiyon bölgeleri arasında hem de aynı enjeksiyon bölgesi içinde rotasyon yapılması gerekir. Bölgeler arası rotasyonda en çok tercih edilen yöntem aynı saatte aynı bölgenin kullanılmasıdır. Bu yöntemde her bir enjeksiyon zamanı için bir bölge belirlenir (örneğin; sabahları karın, öğlenleri kol, akşamları bacak ve yatma zamanında kalça gibi) ve her gün bu kural tekrar edilir. Kalça kullanılmayacaksa yatmadan önce yapılan insülin bacaktan yapılabilir. Eğer günde tek doz ya da iki doz insülin kullanılıyorsa enjeksiyon bölgesi haftalık değiştirilebilir. Bu enjeksiyon yönteminde enjeksiyon bölgesini bölerek kullanmak oldukça önemlidir. Örneğin karın bölgesini dörde bölerek her hafta bu bölünmüş alanlardan biri içerisine enjeksiyon yapılması ve saat yönünde ilerlenmesi önerilir. Böylece bir hafta sonunda tekrar başlangıçtaki alana gelindiğinde bu alan tamamen iyileşmiş olur. Aynı zamanda enjeksiyon bölgelerinin sağ ve sol taraflarının dönüşümlü kullanılması gerekir. İnsülin enjeksiyonu uygularken egzersiz zamanları da önemlidir. Özellikle öğünlerden bir saat sonra egzersiz yapılmalı ve egzersize katılacak ekstremiteye insülin uygulanmamalıdır (10).
İnsülin enjeksiyonu uygularken aynı bölge içerisinde de rotasyon yapmak gereklidir (Şekil 2). En sık yapılan hatalardan biri doğru rotasyon uygulamamak ve sürekli aynı noktaya enjeksiyon uygulamaktır. Yapılan bu yanlış uygulamalar bölgede doku hasarına ve buna bağlı olarak kızarıklık, morarma, ağrı ve yağ dokuda lipohipertrofi/lipoatrofi gibi komplikasyonlar oluşmasına neden olur. Bu durumun önüne geçmek için iki enjeksiyon noktası arasında en az

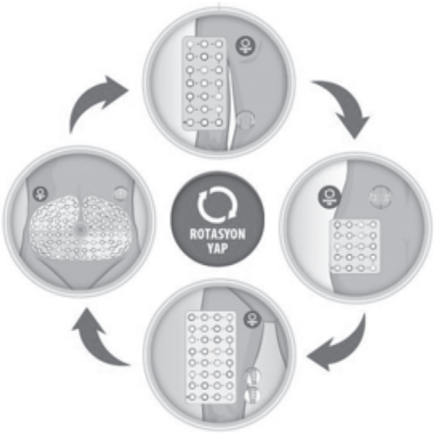
Şekil 1: İnsülin Enjeksiyon Bölgeleri



Kaynak: American Diabetes Association (ADA) Diabetes Care January. (2013). 36:S1- S2; doi:10.2337/dc13 (Erişim Tarihi: 24.02.2016).

bir iki santimetre boşluk bırakılmalıdır. Lipodistrofiler tespit edilirse bu bölgeler kullanılmamalı ve belirlenen sürelerde dinlendirilmelidir. Asla bu bölgeye masaj ve sıcak uygulama yapılmamalıdır. Uygulanan masaj ya da sıcak uygulama bölgede biriken insülinin hızla emilmesine ve sonuçta hipoglisemi yaşanmasına neden olur.

Şekil 1: Enjeksiyon Rotasyon Bölgeleri



Kaynak: İnsülin/GLP 1 kullananlar için Enjeksiyon Rehberi; Ocak 2015.

İnsülin tedavisi kullanan diyabetli bireylerin tedavilerinde değişiklik yapıldığında verilecek eğitim önemlidir. Özellikle görme problemi olan ya da unutkanlık yaşayan hastalar, yanlış insülin kalemi seçerek hatalı uygulama yapabilirler. Tedavi değişikliklerinde mutlaka hastalara eski kullandıkları insülinleri ulaşamayacakları bir yere saklamaları ya da tedavi oldukları sağlık kuruluşuna getirmeleri söylenebilir. Bu şekilde hastaların tedavi değişikliğinden dolayı yapabilecekleri hatalı insülin uygulamalarının önüne geçilmiş olur.

İnsülin uygulamaları yapılırken dikkat edilmesi gereken önemli bir konu insülinlerin uygulama öncesi kontrol edilmesidir. Son kullanma tarihi, insülinin rengi, kalem/kartuş içinde hava olup olmadığı, partiküller ve kristalleşme olup olmadığı kontrol edilmelidir. Donmuş insülinler asla kullanılmamalıdır.

Mix insülinlerin uygulama hataları da hastalar arasında sıklıkla rastlanan önemli bir sorundur. Bu sorunun önüne geçmek için mutlaka mix insülin kullanımı detaylı anlatılmalıdır. Yeterli karışımın sağlanması ve bulanık bir görünüm elde edebilmek için insülin kalemi avuç içerisinde on kez yuvarlanmalı, on kez de sağa ve sola asla hızlı çalkalamadan yavaşça hareket ettirilmelidir.

İnsülin uygularken kalem ucuna yerleştirilen iğnelerin her uygulamada değiştirilmesi önerilir. Birden fazla kullanımlarda ciltte ağrı ve tahriş olur. Uygulama sonrası çıkarılmayıp kalem ucunda bırakıldığında, kalem/kartuş içine hava girişine, iğnenin tıkanmasına, insülinin dışarı sızmasına ve eğer sızarsa karışım insülinlerde oranların değişmesine neden olur.

İnsülin enjeksiyonu deri altı subkutan dokuya yapılır ve yağ dokusu içine yapılan insülin dengeli bir şekilde emilir. İğnelerin uygulama yerine göre boyutları, kaliteli marka olması ve yerine göre cilt kaldırma yöntemi uygulanması önemlidir. Uzun kalem iğneleri kullanıldığında cilt kaldırma işlemi eğer yapılmıyorsa insülin enjeksiyonu kas içine uygulanabilir. Cilt kaldırma yöntemi kalem iğnesinin boyutuna, giriş açısına, enjeksiyon bölgesindeki subkutan yağ dokusunun kalınlığına göre değişir (Tablo 1;Tablo 2). Bu nedenle eğitimlerde hastanın kalem iğnelerinin boyutuna uygun enjeksiyon yöntemi önermek önemlidir. Kas içine enjeksiyonlarda emilim hızlı olacağından ve kanda glikoz regülasyonunda değişkenlik göstereceğinden tercih edilmez (11,12).

Tablo 1: İnsülin Enjeksiyonunda İğne Uzunluğu, Enjeksiyon Açısı ve Cildi Kaldırma Özellikleri

Hastanın Kilosu	İğne Uzunluğu	Enjeksiyon Açısı	Cilt Kaldırma
BKİ 25≤kg/m²	4mm	90 °	Cilt Kaldırılmaz
	5mm	90 °	Cilt Kaldırılmaz
	6mm	90 °	Cilt Kaldırılır
BKİ 25>kg/m²	6mm	90 °	Karında Cilt Kaldırılmaz Uylukta, Kolda Cilt Kaldırılır
	8mm	90 °	Cilt Kaldırılır
	12mm	45°	Cilt Kaldırılır

Kaynak: Hansen B et al.(2006),Published by Danish Nurses Organisation, December, s.53.

Tablo 2: Çocuklarda İnsülin Enjeksiyonunda İğne Uzunluğu, Enjeksiyon Açısı ve Cildi Kaldırma Özellikleri

İğne Uzunluğu	2-6Yaş	6 Yaş ve Üzeri Zayıf Çocuklar	6 Yaş ve Üzeri
4mm	Cilt Kaldırılır 90°	Cilt Kaldırılır 90°	Cilt Kaldırılmaz
5mm	Cilt Kaldırılır 45°	Cilt Kaldırılır 45°	Cilt Kaldırılır/Kaldırılmaz 90°
6mm	Cilt Kaldırılır 45°	Cilt Kaldırılır 45°	Cilt Kaldırılır 45°

Kaynak: İnsülin/GLP 1 kullananlar için Enjeksiyon Rehberi; BD Diyabet Bölümü, Ocak 2015.

İğnenin cilde giriş hızı ve insülini enjekte etme hızı diyabetli bireye bırakılmalıdır. Cilde girerken ve ciltten çıkarırken iğnenin açısı değiştirilmez (13). Ancak cildi kaldırarak enjeksiyon yapıldıysa, enjeksiyon süresince ve iğne çıkarılıncaya kadar cilt bırakılmaz. Enjeksiyon bitince iğne hemen çıkarılmamalı ve on saniye süreli iğne ciltte bekletilmelidir. Yeterli süre bekleme yapılmazsa eksik doz insülin uygulanabilir ya da verilen insülin dışarı sızabilir (14).

Enjeksiyondan sonra cilde masaj yapılmaz, ağrı olursa, kan ya da berrak bir sıvı gelirse 5-8 sn basınç uygulanabilir (11). Masaj uygulanırsa hipoglisemi gelişebilir.

İnsülin enjeksiyonunun güvenli yapılabilmesi için kalemi uygulama esnasında tekniğine uygun tutmak önemlidir. Kalemin üzerindeki doz göstergesinin görülebileceği şekilde avuç içinde kavrayarak ve başparmağı piston üzerine tam oturtarak enjeksiyon yapıldığında ne kadar insülin enjekte edildiği de görülebilmektedir. En sık yapılan hatalı tutuş şekli, kalemin pistonuna işaret parmağı kullanılarak yapılan uygulama şeklidir. Bu uygulamalarda kalem elde sıkı kavranmadığı için cilt tahrişi ve iğnenin cilt içinde sabit kalmamasına bağlı olarak ağrı olabilir. İnsülin uygulama öncesi kalemin fonksiyonu kontrol edilmelidir. İnsülin kalemi ile yapılan her enjeksiyondan önce kalem dik tutularak ve bir-iki ünite insülini dışarı vererek kalemdeki havayı dışarı çıkarmak, gerektiğinde kalem iğnesinin ucundan insülin gelene kadar bunu tekrarlamak gerekmektedir (15,6). İğneler kalitesiz olduğunda veya bir kereden fazla kullanım söz konusuysa kanal içinde kalan insülin kristalleşeceği için tıkanabilir. Bu da istenen insülin dozunun eksik yapılmasına neden olabilir.

İnsülin doz ayarlamada yapılan hatalar kalem kullanımları ile azalmıştır. Ancak yine de görme problemi olan hastalar doz ayarlamada sorun yaşayabilmekte ve yanlış doz insülin uygulayabilmektedirler. Bunun önüne geçmek için diyabetli bireyin yakınlarından yardım alınabilir, ya da kalemdeki doz ayarlama sesine dikkat edilmesi gerektiği eğitimlerde vurgulanabilir.

Ağrılı enjeksiyonların önlenmesi için dikkat edilecek hususlar önemlidir. Örneğin, enjekte edilecek insülin oda ısısında bulundurulmalıdır. Soğuk uygulanan insülin enjeksiyonları ağrıya neden olabilir. İnsülin kalemlerinde hava kabarcıkları varsa çıkarılmalı ve hava enjekte etmemeye özen gösterilmelidir. Enjeksiyon öncesi ellerin mutlaka yıkanması gerekir. İnsülin enjeksiyonu bölgesinde ki cildin temizliği pratikte çok önerilmemekle beraber, eğer silinecekse enjeksiyon öncesi %70'lik alkolle silinebilir. Ancak uygulamadan önce iyice kurumuş olduğundan emin olunmalıdır. Cilt kurumadan enjeksiyon yapılırsa ağrı ve acı hissedilebilir. Enjeksiyon uygulanacak bölgenin kasları, iğnenin cilde girişindeki ağrıyı önlemek için gerilerek tutulmamalıdır. Subkutan dokuya girildiğinde el sabit ve sağlam tutulmalı iğnenin yönü değiştirilmemelidir. Sinir ve damar hasarı olursa o bölgeyi enjeksiyon için bir daha kullanmamak gerekir.

Seyahatlerde insülinlerin taşınması diyabetli bireylerin çoğunlukla yaşadığı sorunlar arasında yer almaktadır. Diyabetli bireylerin yapacakları seyahat öncesinde, yolculuk süresi ve gidilecek yere göre alınması gereken önlemler vb. konuları belirlemek üzere doktor, diyetisyen ve diyabet hemşiresiyle görüşmesi gerekmektedir. Saat farkı olan uzun yolculuklarda batıya yapılan yolculuklarda saat farkı artacak, doğuya yapılan yolculuklarda saat farkı azalacaktır. Batıya yapılacak yolculukta alınan ilaç ve insülin dozu gün uzayacağı için az gelecek, doğuda da tersi olacaktır. Özellikle uzun uçak yolculuklarında saat farkı

altı saatten fazla ise insülin kullanan hastalar günlük total insülin dozunu sadece o gün için değiştirmeliler. Doğuya giderken gün kısalacağı için her bir saat farkı için %2-4'lük doz azaltılmalı. Batıya giderken ise gün uzayacağı için yine her bir saat farkı için %2-4'lük doz artırılmalıdır.

Diyabet tedavisinde eğitimin önemi kaçınılmazdır. Bu eğitimlerden biri olan insülin eğitimi de diyabet hemşirelerinin önemli sorumluluklarından biridir. Diyabetli bireye insülin uygulama bilgi ve becerisini kazandırmak önemlidir, ancak bu bilgi ve becerinin kazandırılmasında bireyin insülini kabullenmesi ve tedaviye gösterdiği uyum süreçleri de dikkate alınmalıdır. Yetersiz diyabet eğitimi ve uygulama hatalarının sık görülmesi, hastalarda hem tedavi uyumsuzluğuna hem de komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bunları en aza indirmek için bireylerin insülin uygulamalarını nasıl yaptıklarını bilmek önemlidir. Bu nedenle verilen insülin enjeksiyonu eğitimlerinin her adımının doğru bir şekilde verilmesi ve her kontrolde eksik/yanlış uygulamalar varsa düzeltilerek değerlendirilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Lebovitz, H.E., Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: new goals and strategies. Cleve Clin J Med., 2002: 69(10)809-820.
2. Monahan, F.D., Neighbors, M., editors. Nursing care of patient with diabetes mellitus. Medical Surgical Nursing, Foundations for Clinical Practice, 2nd Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998: 1223-1263.
3. Nathan, D.M., Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2002: 347(17)1342-1349.
4. Wright, A., Burden, A.C., Paisey, R.B., Cull, C.A., Holman, R.R., Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care, 2002: 25(2)330-336.
5. American Diabetes Association (ADA) Standarts of Medical Care in Diabetes: Diabetes Care, 2013: 36 (1)11-66.
6. Arda H., Kızılcı S., Diabetes Mellitusu Olan Hastaların Kendi Kendine İnsülin Uygulama Hatalarının İncelenmesi. Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi, 2010: 2 (1)3.
7. Olgun, N., Çelik S., Akkuş O., Diyabetli Hastalarda, İnsülin Enjeksiyonu Uygulama Hatalarından Kaynaklanan Komplikasyonları Etkileyen Faktörler. Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi, 2013:5 (2)7.
8. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet JP, Tubiana N, Strauss K. The 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire Survey: results and analysis. J Diabetes, 2010: (2)168-179.
9. Laurent A, Mistretta F, Bottigioli D, Dahel K, Goujon C, Nicolas JF, Hennino A, Laurent PE. ; Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate micro needle length for intradermal delivery of vaccines. Vaccine, 2007: (25)6423-6430.
10. İnsülin/GLP 1 kullananlar için Enjeksiyon Rehberi; Becton Dickinson Diyabet Bölümü, Ocak 2015.
11. American Diabetes Association (ADA) Position Statements. Insülin Administration. Diabetes Care, 2004: 27(1)106-107.
12. Hansen, B., Kirketerp, G., Ehlers. G., Nordentoft, E., Hansen, G. Evidence-based clinical guidelines for injection of insulin for adults with diyabetes mellitus. Danish Nurses Organization, 2007.
13. Association for Diabetes care Professionals (EADV) Guideline; The Administration of Insulin with the Insülin Pen. September, 2008.
14. Hunter, J. Subcutaneous injection technique. Nursing Standart, 2008: 22(21)41-44.
15. Croix La N. M. Hensbergen J. F. Vos C. J. J. Steuten L.M. G. Diyabet Bakım Profesyonelleri Derneği Rehberi, İnsülin Kalemi İle İnsülin Uygulanması, Türkçe Çeviri Editörü; Selda Çelik, Utrecht, 2008.

DİYABETTE DİRENÇLİ HİPERTANSİYON ve DİSLİPİDEMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Doç. Dr. Güzin Fidan YAYLALI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Tip 1 diabetes mellitus (DM) olan hastalarda hipertansiyon (HT) sıklığı 10. Yılda %5 iken 20. yılda %33'tür ve sıklığı artan albuminüri ile artar(1,2). Tip 2 DM'li hastaların ise tanı anında %39'unda HT mevcuttur. Bu hastaların yarısında tansiyon yüksekliği albuminüri oluşumundan önce başlamıştır(3). Tip 2 DM'lilerde diyabetik nefropati dışında en azından 3 faktör daha hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur: Hiperinsulinemi, volüm artışı ve arterial sertlik artışı:

Hiperinsulinemi: Tip 2 DM'de insulin direnci veya insulin uygulamasına bağlı olarak sistolik kan basıncı artabilir. İnsulin sempatik aktivite artışına ve sodyum retansiyonuna sebep olur(4). Volüm artışı: Sodyum retansiyonu ve volum artışı, hiperinsulinemi ve hipergliseminin sebep olduğu filtre olan glukoz yükünde artışa bağlıdır. Artmış filtre olan glukoz proksimal tübülde sodyum glukoz taşıyıcılar ile tekrar geri emilir ve artmış sodyum geri emilimine sebep olur. Tuz kısıtlaması ile geri döndürülebilecek bu sodyum yüklenmesi kan basıncını arttırır (5). Arterial sertlik artışı: Tip 2 DM'de protein glikozillenmesinin artışı sonucu ve daha ileri dönemde ateromatoz hastalığa bağlı vasküler sertlikte artış vardır. Arterial esneklikte azalma kan basıncında ve ilintili olarak mortalite de artışa sebep olur(6).

Tip 2 DM'li hastalarda HT'nin erken tedavisi kardiyovasküler hastalıkları önleme, renal hastalık ve diyabetik retinopati progresyonunu minimale indirme açısından özellikle önemlidir (7). Tip 2 diyabetiklerde sıkı kan basıncı kontrolü sıkı glisemik kontrol kadar hatta daha yararlı olabilir(8). Kan basıncı hedefi kılavuzlarda (JNC 8, ESH/ESC, ADA, AHA) da önerildiği gibi 140/90 mmHg dan düşük olmalıdır. Diyabetik nefropatisi ve proteinürisi olan hastalarda kan basıncı hedefi 130/80 mmHg altında olmalıdır(9-12).

Hedef kan basıncına ulaşmak için yaşam biçimi değişimi şarttır. Diyet sebze ve meyveden zengin olmalı, posa içermeli, doymuş yağlar ve kırmızı etten fakir olmalı (DASH diyeti, Akdeniz mutfağı), ek tuz kullanımına izin verilmemeli, sigara kesinlikle yasaklanmalıdır. Sınırlı alkol alımına izin verilebilir. Hedef kan basıncına ulaşmak için farmakolojik tedavi uygulamasında, etken olan ve tolere edilebilen antihipertansif ajanların tümü de kullanılabilir. Ancak kullanılan ajanın glisemik kontrol üzerine olumsuz etki yapmamasına, dislipidemiye yol açmamasına özen gösterilmelidir. Genellikle diyabetik hipertansiflerde tedavide ACEİ ya da ARB gibi RAS blokajı yapan ajanlar ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Kombinasyonda 2. seçenek KKB ya da düşük doz tiazid grubu diüretikler olmalıdır(9).

Dirençli HT, biri diüretik olmak üzere üç farklı ilaçla kan basıncının kontrol edilememesi olarak tanımlanır (13). Sıklığı %15 ile %27 arasında değişir. Dirençli HT prognozu, şişmanlık, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden dolayı kötüdür. Antihipertansif tedaviye direnç yalancı

ve gerçek olabilir. Yanlış ölçüm, tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük etkisi ve yalancı hipertansiyondan kaynaklanan yalancı direnç gerçek dirençten ayırt edilmelidir. Ayrıca, kan basıncı artışına yol açan faktörler ve HT'nin ikincil nedenleri araştırılmalıdır. Sekonder nedenler; hiperaldosteronizm, obstruktif uyku apne sendromu, kronik böbrek hastalığı, renal arter darlığı, Cushing sendromu ve feokromasitomadır. Dirençli hipertansiyonda tanı ve tedavi algoritması şekil 1'de verilmiştir (13).

Diyabet ve dirençli HT arasındaki ilişkiyi aydınlatacak birçok fizyolojik bağlantı olabilir; bunlardan biri aldosteron fazlalığının insulin sinyalizasyonunu bozması ve insulin direncine yol açmasıdır. Tip 2 DM'li hastalarda dirençli HT sıklığı ve klinik özelliklerinin araştırıldığı RIACE çalışmasında bel çevresi ve dirençli HT'nin ilişkili çıkması adipositlerden salınan henüz tanımlanmamış mineralokortikoid salgılatıcı faktör salınımı ve sonuçta aldosteron üretimini destekler niteliktedir. Bu çalışmada dirençli HT, mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunurken; makrovasküler komplikasyonlarla benzer ilişki gözlenmemiştir(14).

Tip 2 DM' li hastalarda non diyabetiklere göre koroner arter hastalığı(KAH) riski 2-3 kat, akut miyokard infarktüsü(MI) sırasında öüm riski 4 kat ve post –MI morbidite 2 kat artmıştır. Diyabetik aterosklerotik süreç heterojen bir durum olup dislipidemi bunun sadece bir koludur. Diyabetik dislipideminin 4 anahtar özelliği 1) Hipertrigliseridemi 2) Artmış küçük, yoğun LDL (aterojenik) 3) Düşük HDL 4) Postprandial lipemidir(15, 16).

İnsülin direnci ile birlikte lipoprotein lipaz (LPL) enziminin disfonksiyonun yol açtığı patolojik basamaklar bu anormalliklere sebep olmaktadır. Hormon sensitif lipaz stimulasyonu ile adipositlerden artan lipoliz kanda serbest yağ asitlerinin (SYA) artışına sebep olur. Hepatik insülin direnci ile birlikte karaciğere ulaşan SYA artışı apolipoprotein B (Apo B)'nin yıkımını engelleyerek upregulasyonuna sebep olur. Sonuç olarak karaciğer trigliserid (TG) ve apo B zengin VLDL üretimi ve salınımı yapar. LPL aktivitesini küntleşmesi de VLDL artışı ve HDL düşüşüne katkıda bulunur. Ayrıca kolesterol ester transfer protein, VLDL artışı olduğunda TG lerin HDL ve LDL'ye, tersi şekilde kolesterol esterlerin HDL ve LDL'den VLDL'ye geçişini sağlar. Bu durumda kolesterol esterlerinin geçmesi nedeniyle HDL düşük olacaktır. Ayrıca TG'den zengin ve hepatik lipaz tarafından küçük yoğun LDL'ye dönüştürülmüş LDL mevcuttur. Ayrıca şilomikron remnatların klirensinde de bozukluk olması postprandial lipemi ile sonuçlanır(15,16).

Diyabetlilerde dislipideminin önlenmesi ve tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ile birlikte, doymuş yağlar ve kolesterol alımının azaltılması önemlidir. Son kılavuzlarda (ADA, ACC, AHA) 40 -75 yaş tüm diyabetik hastalarda orta yoğunlukta, daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda ise yüksek yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. 75 yaş üstü hastalarda ise risk profiline göre statin dozu bireyselleştirilmelidir (Tablo 1) (17,18). Maksimal tolere edilebilir statin dozuna rağmen LDL belirgin (bazal seviyesinin % 30'u) düşmüyorsa; kombinasyon tedavisi (niasin, fenofibrat, ezetimib, safra asidi bağlayıcıları) daha fazla LDL düşüşü sağlar. Ancak bunun KVH risk düşüşüne ek katkı getirdiğine dair kanıtlar yeterli değildir(17).

Diabetik hastalarda statin ile LDL azaltılmasının faydaları kanıtlanmış olmakla birlikte hastaların % 35- 56' sında aterojenik dislipidemi paterni bu tedaviye rağmen kalır. 20 çalışmanın metaanalizi bunun rezidual düşük HDL ile ilişkili olabileceğini göstermekte ve halen yüksek TG seviyelerinin de buna katkısı olabilir. Bu gözlemlere rağmen birçok çalışma TG düşürücü veya HDL yükseltici tedavilerin kardiyovasküler koruma etkilerini göstermemiştir(19-23). Hipertrigliseridemi (HTG) de öncelikli öneri diyet ve yaşam tarzı değişikliği olacaktır. Hipertrigliseridemi (HTG)(TG ≥ 150 mg/dl) de öncelikli öneri yaşam tarzı değişikliğini vurgulamak

ve glisemik kontrolün optimizasyonu olacaktır. TG ≥ 500 mg/dl ise sekonder sebeplerin araştırılması ve medikal tedavi düşünlebilir(17).Eğer ciddi HTG yoksa HDL ve TG hedefleyen tedaviler, statinlere benzer güçlü kanıta sahip değildir. Kombinasyon tedavilerde artan yan etki (transaminazlarda artış, myosit rabdomyoliz) riski unutulmamalıdır(19-23).

Maksimal tolere edilebilir statin dozuna rağmen hedef LDL düzeyine ulaşılamaması halinde diğer alternatif tedaviler Anti-PCSK-9 monoklonal antikor tedavisi, Kolesterol Ester Transfer Protein(KETP) İnhibitörleridir. Anti-PCSK-9 monoklonal antikor tedavisi LDL reseptörün hücresel yıkımını arttırarak etki eder. Robinson ve ark Anti-PCSK-9 monoklonal antikoru olan alirosumab ile yaptıkları çalışmalarında LDL düşürücü etkileri yanında kardiovaskuler olayları azaltıcı etkilerini ve güvenlik verilerini de ortaya koymuşlardır(24). KETP inhibitörleri HDL den LDL'ye kol geçişini engeller. Anacetrapib and TA-8995 gibi KETP inhibitörlerinin LDL'yi % 40-45 düşürücü etkileri gösterilmekle birlikte klinik faydalarının gösterildiği çalışmalar henüz mevcut değildir(25,26).

Tablo 1: Diabetik hastalarda statin tedavisi önerileri

YAŞ	RİSK FAKTÖRLERİ	ÖNERİLEN STATİN DOZU *	MONİTARİZASYON
< 40	YOK KVH risk faktörü ** KVH***	YOK ORTA VEYA YÜKSEK YÜKSEK	Yıllık veya ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça
40-75	YOK KVH risk faktörü KVH	ORTA YÜKSEK YÜKSEK	ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça
> 75	YOK KVH risk faktörü KVH	ORTA ORTA VEYA YÜKSEK YÜKSEK	ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça

* Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak

** LDL kol > 100 mg/ dl, kan basıncı yüksekliği, sigara, fazla kilolu veya obez

*** Daha öncesinde kardiyovasküler olay veya akut koroner sendrom

Şekil 1: Dirençli HT da tanı ve tedavi yaklaşımı

Tedaviye direncin teyit edilmesi

Kan basıncı ?, ilaçlar optimal dozda ?, diuretik?, 4 ilaç?

⇩

Yalancı direncin ekarte edilmesi

Tedaviye uyum?, beyaz önlük tansiyonu?

⇩

Eşlik eden yaşam şekil değişikliklikliklerinin belirlenmesi

Obezite, fizik inaktivite, alkol kullanımı, yüksek tuz ve düşük fiber tüketimi

⇩

İlaç etkisinin ortadan kaldırılması

NSAID, sempotamimetikler, stimulanlar, Oral kontrasentif

⇩

Sekonder sebeplerin taranması

OSAS, Primer hiperaldosteronizm,KBY, Renal arter stenozu, feokromositoma, CS, AC

⇩

Farmakolojik tedavi

- Diuretik tedavisini maksimize et, spiranolakton
- Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonu

Kaynaklar:

1. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension 1992; 19:403.
2. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E.Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6616):156
3. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens. 1993;11(3):309.
4. Randeree HA, Omar MA, Motala AA, Seedat MA.Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. Diabetes Care. 1992 Oct;15(10):1258-63.
5. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. Kidney Int 1993; 44:139.
6. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106:2085.
7. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999; 353:617.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: BMJ 1999 Jan 2;318(7175):29.
9. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2015; 38 Suppl:S49.
10. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115:114.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311:507.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31:1281.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51:1403.
14. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Arosio M, Baroni MG, Penno G, Pugliese G Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. Journal of Hypertension 2014, 32:2401–2410
15. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia. Statins Versus Fibrates in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001; Philadelphia, Pennsylvania.
16. Ng DS. Diabetic dyslipidemia : from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets. Can J Diabetes. 2013 Oct;37(5):319-26
17. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2015; 38 Suppl:p52.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129:S1.
19. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA 2007;298:786–798.
20. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849–1861.
21. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. Am J Cardiol 2005; 95:120–122.
22. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563–1574.

23. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267.
24. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1489-99.
25. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2015; 385:2153.
26. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet 2015; 386:452.

DİYABET ve CİNSEL SORUNLAR

Prof. Dr. Habib BİLEN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Erzurum

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlıklı olma durumunu bedenen, ruhen ve sosyal açıdan iyi olma durumu olarak ifade etmektedir. Diabetes Mellitus (DM) ve benzeri birçok kronik hastalık WHO tarafından açıklandığı şekilde sadece bedensel sağlık sorunlarına değil psikolojik ve sosyal sağlık sorunlarına da yol açmaktadırlar.Diyabetik popülasyonda cinsel sorunlar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Diyabette meydana gelen makro ve mikro komplikasyonlar her iki cinste de görülen cinsel sorunların oluşmasından tek başına sorumlu değildir. Obezite, sigara içimi, alkol kullanımı, uyku bozuklukları, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz, yaş, psikolojik rahatsızlıklar gibi diğer komorbit durumlar, eğitim durumu ve sosyo-ekonomik koşullar da cinsel sorunların yaşanmasına katkıda bulunmaktadır. Diyabetik erkekte ve kadında cinsel sorunların tedavisinde kan şekeri regülasyonun yanı sıra tedavisi mümkün olan komorbit durumların tedavisi önem arz etmektedir. Sigaranın bırakılması, alkol tüketiminin azaltılması, kişiselleştirilmiş egzersiz ve kilo verme programları gibi yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmaya çalışılmalıdır. Psikiyatri, Kadın doğum, Üroloji gerekli diğer disiplinler tedavi sürecine mutlaka dahil edilmelidirler. Cinsel sorunların tedavisinde ilgili kliniklerin de desteğiyle gerekli durumlarda farmakoterapi seçenekleri de değerlendirilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlıklı olma durumunu bedenen, ruhen ve sosyal açıdan iyi olma durumu olarak ifade etmektedir. Diabetes Mellitus (DM) ve benzeri birçok kronik hastalık WHO tarafından açıklandığı şekilde sadece bedensel sağlık sorunlarına değil psikolojik ve sosyal sağlık da yol açmaktadırlar. DM' da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, nörolojik problemler ve diyabetik ayak gibi sorunlar bilimsel platformlarda sıkça tartışılmaktadır. Ancak cinsel sorunlar daha az konuşulmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) cinselliği salt üreme ve çoğalma eylemi olarak değil içinde erotizm, haz, samimiyet, şefkat ve romantizm duygularını da barındıran bir kavram olarak tarif etmektedir (1). Cinsel sorun bireyin kendi iç dünyasında cinsellikle ilgili yaşadığını ifade ettiği herhangi bir yakınmadır. Sağlık otoriteleri veya kurumları tarafından belirtilmiş cinsel sağlık tanımlarından herhangi birine uyması gerekmez (uyabilir veya uymayabilir). Cinsel İşlev Bozukluğu (CİB) belirli otoriteler tarafından kabul görmüş tanı kriterleri olan kısmen sınırları belli tespit yöntemleri olan hastalıkları ifade eder. Ara sıra ortaya çıkan bozuklar (CİB) tanısı almaz. Sürekli ve tekrar edici olması gerekmektedir (2). Temel olarak cinsel bozukluklar DSM IV ve V'e göre bazı farklılıklar bulunmakla birlikte 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır (3).

1- Cinsel İşlev Bozuklukları(CİB)
2- Parafililer
3- Cinsel Kimlik Bozuklukları

CİB Masters ve Johnson'un İstek-Uyarılma, Plato, Orgazm, Çözülme evreleri ve bu evrelere ait ağrılı durumları kapsar ve bunlar aşağıdaki şekilde karşımıza çıkmaktadırlar (4).

1- Cinsel istek Bozuklukları
   a- Azalmış cinsel istek bozukluğu
   b- Cinsel tiksinti bozukluğu
2- Cinsel Uyarılma Bozuklukları
   a- Kadında cinsel uyarılma bozukluğu
   b- Erkekte cinsel uyarılma bozukluğu
3- Orgazmla İlgili Bozukluklar
   a- Kadında orgazm bozukluğu
   b- Erkekte orgazm bozukluğu
   c- Erken boşalma
4- Cinsel Ağrı Bozuklukları
   a- Disparoni
   b- Vajinismus

Diyabetik popülasyonda cinsel sorunlar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Psikolojik, sosyal, nörolojik, vasküler, endokrin, kullanılan ilaçlar, sık enfeksiyonlar, ürogenital problemler (mesane disfonksiyonu vs), sigara ve madde bağımlılığı ve çeşitli amputasyonlar CİB gelişimini kolaylaştırmaktadır. Çaresizlik, ,sinirlilik, anksiyete, kendini kötü hissetme, depresyon işe yaramama duygusu ve sosyal izolasyon gibi durumlar da etiyopatogenezde zemin hazırlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Erkek DM' lu bireylerde görülebilen cinsel sorunlar; azalmış erkek cinsel istek veya uyarılma bozuklukları, erektil disfonksiyon, erken boşalma, geç boşalma, orgazm bozuklukları, ejakülasyon bozuklukları ve peyroni hastalığı şeklindedir ve diyabetik erkeklerin % 40-60 'ını etkilemektedir (5). Erkekte azalmış cinsel istek sonradan gelişen libido azalması olarak görülüyorsa genellikle neden psikolojik veya sosyolojiktir (stresli işler, ekonomik kaygılar, partner uyumu, cinsel travma,vs). Ayrıca endokrin nedenler, kullanılan ilaçlar, diğer komorbit durumlar, aşırı alkol kullanılması ve madde bağımlılığı gibi durumlarda azalmış cinsel isteğe neden olabilmektedir.

Erektil Disfonksiyon (ED) Erkek cinsel organının 6 aylık bir periyotta erekte olamaması ve/veya koitus süresince bu durumun devam ettirilememesi durumudur. Sabah sertliğinin varlığı ve/veya masturbasyon sırasında ereksiyonun tam sağlanması ED tanısını dışlatmaz. ED Diyabetik erkeklerin %35-90 'nı etkiler ve diyabetli olmayanlardan 3 kat daha fazla görülür ve DM ED görülme yaşını 15 yıl daha önceye çekmektedir (6). Yaşla birlikte sıklığı daha da artmaktadır, 40 yaş altı diyabetik grupta %1-10, 40-49 yaşta % 2-9, 50-69 yaş arasında % 20-40 ve 70 yaş üstünde %50-100 erkekte ED görülmektedir.

Hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, yaş, bmı, sigara içimi, ilaçlar, glisemik kontrol, diyabet süresi, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik ayak, uyku bozuklukları ve sedanter yaşam (7) ED gelişimde rol almaktadır. Antidepresanlar, thiazid ve spironolakton, klonidin, metil dopa, ketokanazol, beta bloker, simetidin, ranitidin ve famotidin gibi ilaçların kullanımı ED oluşumuna neden olabilmektedir.

ED tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi (DM regülasyonu, dislipidemi tedavisi vs), sigara ve alkol kullanımın azaltılması, kilo verilmesi, düzenli egzersiz, varsa testosteron eksikliğinin giderilmesi ve psikolojik yardım gibi başlıklar ön plana çıkmaktadır. Farmakolojik tedavide fosfodiesteraz inhibitörleri oldukça başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Etkin ve kullanım kolaylığı sunan bu ilaçların baş ağrısı, yüz kızarması, rinit, dispesi, sırt ve kas ağrıları, flashing, görme bozuklukları ve kalıcı işitme kaybı gibi yan etkileri bulunmakla birlikte uygun dozlarda nispeten güvenli ilaçlardır.

Erken Boşalma

Erken boşalma klasik olarak partnerin tatmininden önce meydana gelen kontrolsüz ve zamansız ejekülasyon olarak tarif edilmektedir. Erektil disfonksiyonla birlikteliği sıktır

Emisyon fazı veya ejekülasyon fazındaki problemlerden kaynaklanmaktadır. Tedavide

farmakolojik tedavi (bazı antidepresanlar), Lokal geciktirici kremler ve psikolojik yardım seçenekleri denenmektedir.

Geçikmiş Boşalma

İlişki sırasında istenilmesine rağmen 30 dakika içinde ejekülasyonun gerceklesmemesidir. Ciddi nörolojik hasarlar, geçirilmiş ürolojik ve nörolojik operasyonlar ve diyabetik nöropati enfeksiyonlar, retrograd ejekülasyon, nadiren hipotiroidizm ve hipogonadizm gibi endokrin nedenler etiyolojide suçlanmakla birlikte psikolojik nedenler ve ilaç kullanımı öne çıkmaktadır. Antidepresanlar, antihipertansifler, diüretikler, antipsikotikler, antikonvülzanlar ve aşırı alkol tüketimi (8) Ayrıca diyabetik erkeklerde bunlardan farklı olarak düşük yoğunluklu kısa orgazm, gecikmiş boşalma, Peyroni hastalığı ve retrograd ejekülasyon gibi durumlar da görülebilmektedir. Hastanın şikayetlerinin ciddiyetine göre infertilite kaygısına göre çeşitli medikal ve cerrahi tedaviler uygulanabilemektedir(9,10).

Kadın diyabetiklerde karşılaşılan cinsel sorunlarla ilgili rölatif olarak daha az farkındalık söz konusudur ve mevcut problemlerle ilgili tedavi seçenekleri henüz yeterince yüz güldürücü değildir. Kadın diyabetiklerde cinsellik rölatif olarak erkeklere göre daha az araştırılmış bir konudur. Genel olarak kadın diyabetiklerde cinsel sorun görülme sıklığı %25-71 oranında bildirilmektedir (11). Diyabetik Kadınlarda cinsel sorunların görülme nedeni genel olarak erkeklerle benzer olmakla birlikte hiperglisemi nedeni ile oluşan rölatif dehidratasyon vaginal kuruluğa neden olabilmekte ilişki konforu etkilenebilmektedir. Sık yaşanan genital enfeksiyonlar ve mesane problemleri ilişkiyi zorlaştırmaktadır. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar genital kanlanmayı azaltmakta ve cinsel uyarıya genital organların yanıtı yeterli olmamaktadır. Yine kullanılan ilaçlar cinsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Ancak daha önemli ve öne çıkan nedenler kronik bir hastalık olan diyabetin yol açtığı psikolojik ve sosyal sorunlar, partner uyumu, sosyal ortam ve kullanılan kontrasepsiyon yöntemleridir. Kadınlarda görülen cinsel sorunlar genellikle azalmış cinsel istek, azalmış cinsel uyarı, çeşitli orgazm bozuklukları (anorgazmi, geçikmiş orgazm ve düşük yoğunluklu orgazm gibi) ve ağrılı cinsel ilişki olarak karşımıza çıkar. Tedavide psikoterapi, DHES-Androgen kullanımı, Lubrikant kremler, Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri, Vaginal veya klitoral uyarı sağlayan cihazlar denebilmektedir (12).

Hastalarda cinsel problemlerin ortaya çıkarılması için elbette sorgulama yapılmalıdır. Cinsel sorunların konuşulacağı görüşme ortamı sessiz olmalıdır ve hasta mahremiyetine özen gösterilmelidir. Hasta izin vermedikçe eşi veya herhangi bir yakını ile bu sorunlar paylaşılmamalı ve görüşme hasta tersini bir durumu tercih etmedikçe yalnız hasta ile yapılmalıdır. Diyabetik hastalarda cinsel sorunların değerlendirilmesi ve tedavi planlama aşamalarında mutlaka konu ile ilgili bütün disiplinlerin katılımı sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. http://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en.
2- Yıldırım E . Cinsel İşlev Bozukluğu Tanımı ve Önemi. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2009;2(4):6-10.
3- Sungur MZ, Gündüz A. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 definitions for sexual dysfunctions: critiques and challenges.J Sex Med. 2014 Feb;11(2):364-73.
4- Nowosielski K, Wróbel B, Kowalczyk R. Women's Endorsement of Models of Sexual Response: Correlates and Predictors. Arch Sex Behav. 2016 Feb;45(2):291-302.
5- Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014 Mar 6;7:95-105.
6- Nagao K, Kobayashi H, Fujikawa K et al Vardenafil allows successful intercourse initiated rapidly after dosing in Japanese patients with diabetes mellitus and erectile dysfunction. J Sex Med. 2009 Oct;6(10):2851-7.
7- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I,

Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB.Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals. Ann Intern Med. 2003 Aug 5;139(3):161-8.

8- Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1668-86.

9- Corona G, Jannini EA, Lotti F, Boddi V, De Vita G, Forti G, Lenzi A, Mannucci E, Maggi M. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. Int J Androl. 2011 Feb;34(1):41-8.

10- Barazani Y, Stahl PJ, Nagler HM, Stember DS. Management of ejaculatory disorders in infertile men. Asian J Androl. 2012 Jul;14(4):525-9.

11- Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli A, Mazzilli F. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015 Feb 11;8:97-101.

12- DR Meeking, JA Fosbury and MH. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes . Practical Diabetes 2013; 30(8): 327–331. DR Meeking, JA Fosbury and MH. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes . Practical Diabetes 2013; 30(8): 327–331.

TELEMEDICINE

Hasan AYDIN
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Telemedicine hastaların sağlık durumunu iyileştirmek amacıyla medikal bilgilerinin bir merkezden diğerine elektronik iletişim araçları kullanılarak aktarılmasıdır (1). Tanı, tedavi, önleyici hekimlik, araştırma, değerlendirme, sürekli eğitim amaçlarına yönelik, bireylerin ve toplumların sağlığını geliştirme amacını taşıyan sağlık hizmetleri sunumu olarak da tanımlanabilir. Videokonferanslar, mevcut durum görüntülerinin aktarımı, vital bulguların uzaktan takibi, sürekli medikal eğitimler ve hemşire çağrı merkezleri telemedicine için bazı örneklerdir. Bu uygulama ile aile hekimi ile uzman arasında konsültasyonlar yapmak, dijital radyolojik görüntülemelerin uzaktan değerlendirilmesinin temini, uzaktan hasta monitorizasyonu ve uzaktan hasta eğitimleri mümkün olabilmektedir. Tıbbın değişik alanlarında (dermatoloji, oftalmoloji, psikiyatri, kardiyoloji, patoloji, radyoloji) uygulama alanı bulmuştur. Hastanın hekime ulaşmasını kolaylaştırmanın yanında mali etkin olduğu düşünülmektedir.

Teletıp, genellikle sadece klinik hizmetlerin sunumu; telesağlık ise eğitim, yönetim, araştırma gibi klinik ve klinik olmayan hizmetleri içerir. Teletıp uygulamalarında bilginin çeşidine, mesafeye, istenilen hıza göre değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bilgi tasıma sistemleri, noktadan noktaya, noktadan internete ya da yayın seklinde olabilirler. Noktadan noktaya bağlantılarda özel ağlar kurulur. Bu ağlar çeşitli tıp merkezleri arasında, ya da sağlık hizmeti görülecek yerlerle merkez arasında kurulabilir. Veri göndermek, almak ve eğitim amaçlı olarak internetten büyük ölçüde faydalanılmaktadır. Veriler, kablolu ortamdan ya da kablosuz olarak yayın seklinde iletilebilirler.

Diyabet sadece ilaçlarla tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Hastanın tedaviye katılımını ve eğitilmesini gerektiren bir durumdur. Hastanın düzeli monitorizasyonu uzun dönem komplikasyonların engellenmesi için gereklidir. Son yıllarda diyabetin gençlerdeki sıklığının artmasına karşın yoğun iş tempoları nedeniyle sağlık için harcadıkları zamanının kısıtlılığı takip ve tedavide aksamalara neden olmaktadır. Geleneksel yöntemde hasta izlemi ayaktan hastane vizitleri ile gerçekleştirilmektedir. Bu durum zaman alıcı ve iş ve gündelik yaşamı kısıtlayıcıdır. Telekomünikasyon bu bağlamda aradaki boşluğu doldurmakta işe yarayabilir ve sağlık profesyonellerinin hastayı evinden monitorize etmesine olanak sağlayabilmektedir. Diyabette telemedicine uygulamaları özetle (1) hastaların topladığı fizyolojik veriler (kan şeker düzeyi, CGMS, kan basıncı); (2) laboratuvar verisi (HbA1c, lipid düzeyleri); (3) davranış bilgileri (diyet ve egzersiz durumları); (4) ilaç dozu, alerji, yan etki, kullanım şekli izlemi; (5) hipoglisemi ve diğer sübjektif yakınmaların izlemi; (6) önemli durum verileri (acil servis vizitleri, hastane yatışı

durumları, göz muayene planlaması, aşılar, muayene randevuları); (7) retinal fotoğraf ve yara görüntülerinin paylaşımı şeklinde sıralanabilir.

Otomatik telemedicine sistemleri HbA1c, glukoz, lipid, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, fruktozamin gibi bazı rutin testlerin izlemi yanında hipoglisemi durumlarını, oluş zamanlarını, şiddetini tespit etmeye, glisemik değişkenliği belirlemeye, diyabetle ilişkili acil servis vizitlerini ve hastane yatışlarını, nedenlerini ve sonuçlarını belirlemeye olanak verir. Sonuçta hasta memnuniyetinin artırılması da sağlanmaktadır.

Diyabetli Bireylerde Yapılmış Çalışmalar

Tip 2 diyabetli 83 hastanın (42 teleweb, 41 rutin bakım) değerlendirildiği bir çalışmada 12 ay boyunca evden internet üzerinden hastalarla iletişim kurulmuştur. Hastalardan kendi kayıtlarına ulaşması, kan şeker ölçümlerine göre geri bildirimde bulunmaları, eğitici web sitesi, egzersiz, diyet ve ilaç takibine içeren çevrimiçi günlük tutmaları istenmiştir. Hemoglobin A1c de teleweb uygulaması diğer gruba kıyasla %0,7 ilave düşüş sağlamıştır (2).

Addressing Diabetes in Tennessee (ADT) Project çalışmasında 36 hasta (55,6 ± 10,0 yaş, 12,0 ± 10,0 yıl hastalık süresi) 3 ay ara ile videokonferans eğitimleri verilmiştir. 1 yılda hemoglobin A1c %1,5 düşmüştür (3).

Çalışmalar glisemik kontrol kötüleştikçe fayda oranının arttığına işaret etmektedir (4).

Metaanaliz çalışmaları teletıp uygulamalarının etkinliğini daha net şekilde ortaya koymuştur. Hemoglobin A1c düzeyini ana hedef alan randomize kontrollü 32 çalışmanın değerlendirilmesinde HbA1c üzerinde teletıp uygulamasının etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (5). Buna karşılık daha yakın zamanda ve daha detaylı değerlendirilen bir başka metaanalizde 35'i randomize kontrollü olmak üzere 47 çalışma değerlendirilmiştir. Sonuçta teletıp uygulanan grupta HbA1c düzeyinin anlamlı olarak daha fazla düştüğü bulunmuştur. Sadece 2 çalışmada mali-etkinlik değerlendirilmiş fakat anlamlı bir fayda tespit edilmemiştir (6). Ön üç randomize kontrollü çalışmada 4207 hasta verisi değerlendirilmiş ve kan basıncı dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel anlama ulaşan iyileşmeler gözlenmiştir (7).

Glisemik ve metabolik kontrol dışında diyabet komplikasyonlarının tedavi ve izleminde de teletıp başarı ile uygulanmaktadır. Diyabetik ayak yaralarının teletıp yöntemi ile izlendiği çalışmada gerçek zamanlı interaktif video konsültasyonu yüz yüze görüşme ile karşılaştırılmış ve 12 haftanın sonunda yara iyileşme zamanı, iyileşme oranı ve yara sayısı bakımından teletıp uygulamalarının üstünlüğü olmadığı ama eşdeğer oldukları tespit edilmiştir (8).

Hemşirelerin telefonla tip 2 diabetes mellitus hastalarını takip etmesinin glisemik değerler ve hastaların tedaviye uyumu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada diyet, egzersiz ve ilaç kullanımı hakkında telefonla eğitim verilmiştir. Glisemik (HbA1c), metabolik (lipid profili) ve kan basıncı üzerine anlamlı iyileşme sağlanmış ve hastanın diyet, ilaç ve egzersiz uyumunda artış görülmüştür (9).

Tip 2 diyabetli 120 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların bir grubu cep telefonu aracılığı ile kısa mesajlarla izlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c ve sistolik kan basıncında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (10).

GSM şirketleri de teletıp uygulamaları içinde yer almaktadır. Bu alandaki ilk uygulamalar uzaktan hasta takip sistemleridir. Bu sistemde modem uyumlu bir ölçüm cihazı (glukometre, kalp ritim kayıt cihazı, tansiyon aleti vb.) hasta üzerinden kayıt alıp bunu bluetooth aracılığı ile yakındaki modem cihazına iletmektedir. Modem internet üzerinden verileri medikal çağrı merkezine iletmektedir. Burada değerlendirilen sonuçlara göre bir proaktif aksiyon planı çizilmektedir. Gereğinde hasta, hasta yakını ve hekim ile iletişime geçilebilmektedir. İhtiyaç durumunda acil müdahale birimi ve ambulans hizmeti sunulabilmektedir.

Netice itibarı ile telemedicine diyabette

giderek yaygınlığı artan, hastalık sonuçlarının iyileşmesine olanak sağlayan, maliyeti düşürücü modern bir yöntem olarak geleceğin tedavi yöntemleri içerisinde yerini alacaktır.

Kaynaklar

1- 1. The 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. New Engl J Med 1993;329:683-9

2. Ralston JD, Hirsch JB, Hoath J, Mullen M, Cheadle A, Goldberg HI. Web-Based Collaborative Care for Type 2 Diabetes: A pilot randomized trial. Diabetes Care 2009;32:234–9

3. Nyenwe, EA, Ashby S, Tidwell J, Nouer SS, Kitabchi AE. Improving Diabetes Care via Telemedicine: Lessons From the Addressing Diabetes in Tennessee (ADT) Project. Diab Care 2011;34(3):e34

4. Salzsieder E, Augstein P, Vogt L, Kohnert KD, Heinke P, Freyse EJ, Azim Ahmed A, Metwali Z, Salman I, Attef O. Telemedicine-based KADIS combined with CGMS has high potential for improving outpatient diabetes care. J Diabetes Sci Technol. 2007;1(4):511-21

5. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. Diabet Med. 2005;22(10):1372-8

6. Zhai YK, Zhu WJ, Cai YL, Sun DX, Zhao J. Clinical- and cost-effectiveness of telemedicine in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2014;93(28):e312

7. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(11):e79246

8. Nordheim LV, Haavind MT, Iversen MM. Effect of telemedicine follow-up care of leg and foot ulcers: a systematic review. BMC Health Serv Res. 2014;614:565

9. Çınar FI, Akbayrak N, Çınar M, Karadurmuş N, Şahin M, Doğru T, Sönmez A, Tosun N, Kılıç S. The efefctiveness of nurse-led telephone follow-up in patients with type 2 diabetes mellitus. Turk JEM 2010; 14: 1-5

10. Sezgin H, Çınar S. Tip 2 diyabetli hastaların cep telefonu ile takibi: randomize kontrollü çalışma. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2013;3:4

DİYABETTE TANI KARMAŞASI: TİP 1 ve TİP 2 DIŞI DİYABET TİPLERİ

Prof. Dr. M. Hulusi ATMACA
Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri

Günlük pratikte hiperglisemi ile başvuran hastaların %95'den fazlasını tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM oluşturur. Bunların dışında geleneksel ADA sınıflandırmasına uymayan diyabet formları ile karşı karşıya gelebilmekteyiz. Böyle durumlarda tanı karmaşası oluşmaktadır. Sadece hekimler için değil hastalar için de kafa karışıklığına yol açmaktadır. Çünkü söz konusu hastalar hem tip1 ve hem tip 2 diyabete ait klinik ve biyokimyasal özellikleri içeren tablolarla karşımıza çıktığında farklı diyabet tiplendirmesine maruz kalmaktadır. Bu da hekim hasta ilişkisini olumsuz etkilemektedir. Diyabet tipinin doğru olarak belirlenmesinin farklı klinik seyir, insülin ve oral anti diyabetik (OAD) ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi gibi özelliklerin öngörülebilirliğini ortaya koyar. Ayrıca farklı kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin tahminini ortaya koyabilir. Bazı tip1 ve tip2 diyabet dışı diyabet tipleri etyopatogenez, fenotip , klinik ve biyokimyasal özellikler açısından tip 1 ile tip 2 diyabete ait ortak özellikler içeririken, bazıları ikisi arasında (LADA [Latent autoimmune diabetes in adults] gibi) yer alır (Tablo 1).

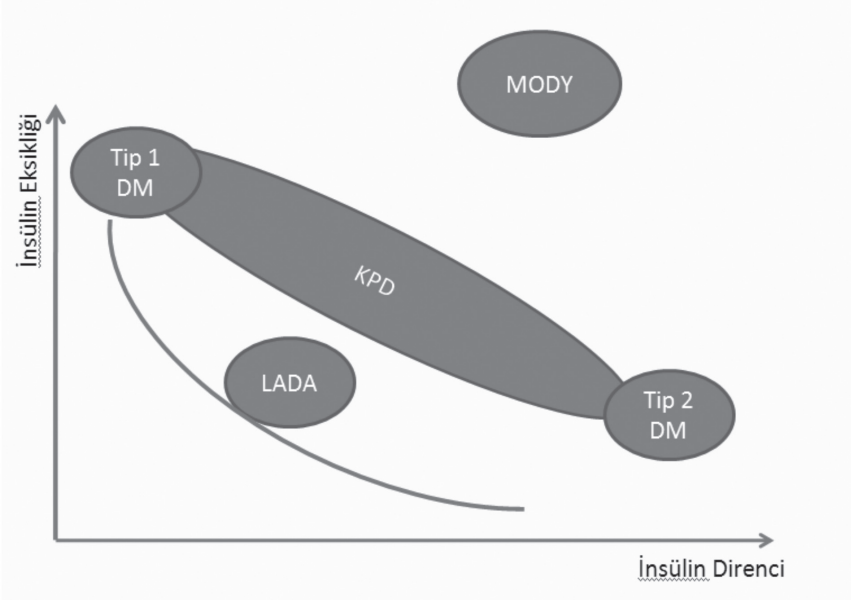
Tablo 1: Tip1 ve tip 2 dışı diyabet tipleri çoğunlukla her iki diyabet ait özellikler barındırır.

	Tip 1 DM	Tip ?	Tip 2 DM
Kilo	Zayıf		Obez (%80)
Tanı anında	Semptomatik		Hafif/asemptomatik
Aile öyküsü	Zayıf		Güçlü
Tanı anında HT	Nadir		%40
Tanı anında	Sıklıkla ketonüri		Nadir
Hiperglisemiye yanıt	Sadece insülin		Diyet/OAD
Tanı anında oto Ab	%90		-
Görülme yaşı	Hemen her yaşta		Yaşla sıklık □

Tip 1 veya tip 2 diyabet özellikleri ile başvuran bazı hastalar (ne tipik tip1 ne de tipik tip 2 DM dedirtecek özellikler barındırmayan) klinik, biyokimyasal, metabolik, genetik ve immunolojik spektrum açısından dikkatle analiz edildiğinde LADA, KPD [Ketosis-prone diabetes mellitus] ve MODY [maturity-onset diabetes of the young] oldukları ortaya çıkar. Obezitenin artması ve yoğun insülin tedavisinin daha fazla kullanılması, zayıf olarak görmeye alışık olduğumuz tip 1 diyabetik hastaların daha kilolu olmaya başlaması bu karışıklığa ayrı bir katkı yüklemiştir. Ayrıca obezite sıklığının artması daha genç yaşlarda tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına neden olmaya başlamıştır. Bu nedenle, özellikle yirmili yaşlar tüm diyabet tiplerinin çok çakışabileceği adeta bir diyabet kavşağı haline gelmiştir.

İnsülin direnci ve eksikliği açısından bakıldığında, tip 1 diyabet insülin eksikliği ucunda, tip 2 diyabet insülin direnci ucunda, LADA tipik olarak her ikisi arasında, KPD ise her ikisine ait özellikler barındıran bir heterojenitede ve MODY ise bunlardan çok farklı bir konumda yer almaktadır (Şekil 1).

Şekil 1: İnsülin eksikliği ve direnci bakımından diyabet tipleri spektrumu (MODY otozomal geçiş gösteren β hücre disfonksiyonu ile farklı bir kategoride yer alır).



Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

Fenotipik tip 2 DM olan hastaların yaklaşık %10'unda en az bir adacık otoantikor pozitifliği vardır. Bu hastalarda zamanla kilo kaybı, ketozis, stabil olmayan glukoz ve azalmış c-peptid durumu gelişebilir. %40-60 hastada 6 yılda insülin gereksinimi olur. Yaşlılarda ve çoklu otoAb pozitifliği olmayanda daha yavaş seyir bir seyir izlenir. Klasik çocukluk çağı tip 1 DM'dan daha sık görülür. Çocuklarda tanı anında insülin gerektirmeyen LADA tipine ise LADY (latent autoimmune diabetes of the young) denir. Tanı için; tanı yaşının 30 yaşından sonra olması, insülin ihtiyacının en erken tanıdan 6 ay sonra baş göstermesi ve diyabetle ilişkili en az 4 antikordan (ICAs, GAD65, IA-2, İnsulin) birinin müspet olması gereklidir.

Tablo 2: LADA diyabetin nın özellikleri

	Tip 1 DM	LADA	Tip 2 DM
Kilolu/Obez	%20-30	Orta	%90
Tanı anında	Semptomatik	Hafif/asemptomatik	Hafif/asemptomatik
Aile öyküsü	%10	%40	%75-90
Tanı anında HT	Nadir	Nadir değil	%40
Tanı anında	Sıklıkla ketonüri	Nadir	Nadir
Hiperglisemiye yanıt	Sadece insülin	Diyet/OAD	Diyet/OAD
Tanı anında oto Ab	%90	%100	-
Genotip	HLADQB1	HLADQB1 *TCF7L2*	*TCF7L2*
Görülme yaşı	Hemen her yaşta Çoğu<25 yaş	>30	Yaşla sıklık □ Çoğu > 25 yaş

Erken β-hücre disfonksiyonu (DKA) ile ortaya çıkan, bazen unprovoked ketozis gelişen, fakat klasik otoimmün tip 1 diyabeti fenotipi olmayan ve zamanla insülin ihtiyacı ortadan kalkabilen diyabet tipidir. 1960 yıllardan sonra tip 1 diyabet gibi başlayıp insülin tedavisi gerektiren, otoantikor menfi olan ve sonraki izlemlerde insülin ihtayıcı ortadan kalkan vakalar dikkat çekmeye başlamış. Sonraki yıllarda bu grup hastaların farklı özellikler içeren heterojen bir spektrum içerdiği fark edilmiş ve 2002 yılında "ketosis-prone diabetes mellitus" başlığı altında isimlendirilmişlerdir. Bu zamana kadar hastalıkla ilgili çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Pankreas β hücre rezervi ve otoantikor durumuna göre yapılan sınıflandırma (Aβ sistemi) Tablo 3'te gösterilmiştir. Tablo 4'te LADA ve KPD ve Tablo 5'te klasik tip 1 ve tip 2 DM'nin yer aldığı genel karşılaştırma yer almaktadır. Toplumda görülme sıklıklarına göre çoktan aza doğru: Tip 2 DM> LADA>Tip 1 DM>KPD olarak sıralanır.

Tablo 3: Ketosis-prone diabetes mellitus (KPD) sınıflandırması (Aβ sistemi)

Sınıf	Otoantikor	□ hücre rezervi	Fenotip	Sıklık	6 ayda insülin ihtiyacının olmaması
A+□-	+	-	Tip 1	17	0
A+□+	+	+	Tip 2/LADA Fakat başlangıçta insülin ihtiyacı var	11	45
A-□-	-	-	Tip 1	22	0
A-□+	-	+	DKA ile ortaya çıkar fakat tip 2 gibi devam eder	50	51

A: Antikor varlığı, □:□ hücre rezervi, DKA:Diyabetik ketoasidoz

Tablo 4: LADA ve KPD tiplerinin karşılaştırılması

Özellikler	LADA	KPD
Fenotip	Obez değil	Değişken
Yaş	Daha genç	Değişken
Metabolik sendrom	Nadir	Değişken
Otoantikor	%100	Bir kısmında
İnsülin durumu	Zamanla insülin sekresyonu azalır ve insüline ihtiyaç gelişir Başta OAD yeterli olurken, en erken 6 ay sonra insülin ihtiyacı olur	Zamanla insülin sekresyonu artar ve insüline ihtiyaç azalabilir Bütün hastalar başta insülin ihtiyacı gösterirler, sonra bir kısmında insülin kesilir
DKA ile prezente olma	Hiç biri	Evet

Tablo 5: Klasik Tip1, Tip2 DM, KPD ve LADA tiplerinin genel karşılaştırması

	Tip 1 DM	LADA	KPD	Tip 2 DM
Tanı yaşı	Genç-yaşlı	>30	Genç-Yetişkin	Genç-Yaşlı
VKI	Zayıf (insülin tedavisi ile obez ve kilolu: Double diyabet)	Zayıf-orta	Orta	Obezite
Metabolik sendrom	Zayıf (insülin tedavisi ile %8-40)	%70	Tanı anında daha nadir	%80
Kilo kaybı	+	-/hafif	+	-
Adacık hücre ab	%90	%100	%20-30	-
HLA ilişkisi	+	+	- /+	
İnsülin sekresyonu	-	+, zamanla □	Değişken/düzelebilir	++
Tanıda insülin ihtiyacı	+	-	+/-	+/-
Zamanla insülin ihtiyacı	+	+	+/-	+/-
DKA ile ortaya çıkma	+	-	+	-

Double diyabet (Tip1 DM+İnsülin direnci)
Obezite prevalansının ve insülin kullanımının artması ile klasik tip 1 DM olarak izlenen bazı vakalarda obezite gelişmektedir. Bu kişilerde insülin direnci eşlik eder ve daha yüksek doz insüline ihtiyacı olur. Klasik tip 1DM'ye göre; ailede tip 2 DM öyküsü, hipertansiyon sıklığı, albuminüri, aterojen lipid profili ve koroner arter hastalığı eşlik etme ihtimali artmıştır.

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)
Gençlerin tip 2 diyabeti olarak bilinir. □-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik) sonucu ortaya çıkan ve otozomal dominant katlımla geçen diyabettir. Bilinen tüm diabetiklerin %1-5'ni oluşturur. Genellikle 25 yaş öncesi görülür (nadiren 50 yaşına kadar).Genellikle obez olmayan ve metabolik sendrom komponentlerini içermeyen bir diyabet tipidir. LADA veya

tip 1 DM'nin aksine zamanla kan şekeri yükselişi daha tedricidir. Ketoz gelişmez.

Tanı için aşağıdaki özelliklerin dikkate alınması gerekir:

- 30 Y< Hiperglisemi
- Non obez ve insülin direnci (hafif olabilir) olmaması
- En az bir (ideal olarak iki) aile bireyinde 25 yaşından önce DM tanısının konması
- 2> vertikal aile öyküsü
- Pankreatik otoantikor negatifliği (anti GAD, IAA, ICA, ZnT8)

Tablo 6'da sık görülen MODY tiplerinin karşılaştırılması yer almaktadır.

Tablo 6: Sık görülen MODY tiplerinin karşılaştırlıması

	Glukokinaz mutasyonu	**Transkripsiyon faktör mutasyonları** **(HNF-1□, HNF-1□, HNF-4□)**
Başlangıç yaşı	Doğumdan itibaren	Adolesan/genç erişkin
Glisemi	Stabil	Progresif
Klinik ortaya çıkış şekli	İnsidental hiperglisemi Çocukta:Tip 1DM gibi (balayı dönemi ile karıştırılır) Gebede:GDM Yetişkin:Tip2 DM (iyi kontrollü)	Tip 1 veya Tip 2 DM
Tedavi	Diyet	1/3 diyet 1/3 SU 1/3 insülin
Diyabetik komplikasyonlar	Nadir	Sık

YAŞLI DİYABETLİ BİREYLERDE BESLENME

Öğr. Gör. Hülya KAMARLI
Akdeniz Üniversitesi, Antalya Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyet Bölümü, Antalya

Yaşlılık, genellikle hayatın sonuna kadar devam eden; hücrelerin, dokuların ve organizmaların fonksiyonlarında moleküler ve biyokimyasal düzeyde oluşan geriye dönüşü olmayan ve ilerleyen bozulmayla karakterize kaçınılmaz bir fizyolojik süreçtir1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise yaşlılığı yaşamsal fonksiyonların sürekli azalması sonucunda tüm organizmanın verimliliğinde ve çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinde azalma olarak tanımlamaktadır. DSÖ 65 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak tanımlarken; gerontolojistlere göre 65-74 yaş arası "geç yetişkinlik", 75-84 yaş arası "yaşlılık" ve 85 yaş ve üzeri ise "ileri yaşlılık" olarak sınıflandırılmaktadır2-4. Dünya nüfusunun %11,1' inden fazlasını 60 yaş üzeri bireyler oluşturmakta ve bu rakamın 2035 yılında %17,6' ya yükselmesi beklenmektedir5. Ülkemizde de 2014 yılında 65 yaş ve üstü yaşlı nüfusun toplam nüfus içerisindeki oranı %8 iken, nüfus projeksiyonlarına göre bu oranın 2023 yılında %10,2 ve 2050 yılında ise %20,8'e yükseleceği öngörülmektedir6. Nüfus artışı, ölüm hızında azalma, gelişen teknoloji ile birlikte hastalıkların tanı ve tedavisindeki gelişmeler ile uzun yaşam beklentisi yaşlı nüfusunda istikrarlı bir artışa neden olmuştur. Artan yaşlı popülasyonuna ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel inaktivite, obezite prevalansındaki artış ve yaşam süresinin uzamasıyla beraber hem dünyada hem de ülkemizde geriatrik yaş grubunda görülen diyabet sıklığı da artmaya başlamıştır5. Diyabet, yaşlı popülasyon için önemli bir sağlık sorunudur. 65 yaş üstü bireylerin en az %20'si diyabetlidir ve bu rakamın önümüzdeki 10 yılda hızla artması beklenmektedir. Yaşla birlikte pankreastan insülin salınımının azalması; adipoz dokudaki artış ile ilişkili vücut kompozisyonundaki değişikler ve kas kütlesinin kaybı sonucunda insülin aracılı glukoz alımına karşı oluşan direnç; besin alımı, bileşimi ve zamanındaki değişiklikler; fiziksel aktivitedeki azalma; fizyolojik faktörler, stres ve izolasyon ile genetik ve etnik özellikler gibi glukoz metabolizmasını etkileyen çeşitli faktörler yaşlılarda diyabetin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Diyabetli yaşlı bireylerde erken ölüm, fonksiyonel yetersizlik, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve inme gibi komorbid hastalıkların oranı diyabetli olmayan bireylerden daha yüksektir. Diyabetli yaşlı yetişkinler polifarmasi, bilişsel bozukluk, idrar tutamama, kırığa neden olan düşmeler ve kalıcı ağrılar gibi çeşitli ortak geriatrik sendromlar açısından da yine diğer yaşlılara göre daha büyük bir risk altındadırlar. Tüm bu klinik ve fonksiyonel heterojenliklerinden dolayı yaşlı diyabetiklerin bakımı oldukça zordur7,8. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerin medikal tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz tedavilerinin hedefleri belirlenirken bu heterojenlik dikkate alınarak; hekim, diyetisyen, hemşire, psikolog ve fizyoterapistin de içinde bulunduğu multidispliner bir yaklaşımla tedavilerinin planlanması gerekmektedir.

Yaşlı diyabetli bireylerde diyabet

yönetiminin en önemli parçalarından birisi de beslenme müdahalesidir. Diyabet yönetimine yönelik beslenme önerileri yapılırken; bireyin tercihleri, kültürü ve kişisel metabolik hedefleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlı diyabetiklerde beslenme durumunu etkileyen birçok faktör olduğu için beslenme müdahalesi özellikle bu yaş grubunda oldukça zordur. Yaşlanma ile birlikte oluşan biyolojik ve fizyolojik değişiklikler yaşlı diyabetiklerde beslenme durumunu direkt olarak etkilemektedir9-11. Dolayısıyla tıbbi beslenme tedavisini (TBT) planlamaya başlamadan önce bireylerin beslenme durumunu etkileyen faktörlerin tespit edilmesi ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yaşlı Diyabetiklerde Beslenme Durumunu Etkileyen Faktörler

Yaşlanma, yaşlı bireyleri beslenme yetersizliklerine yatkın hale getiren birçok biyolojik değişiklikler ile ilişkilidir. Yaşlanmayla birlikte tat ve koku almada azalma, tükrük salgısında azalma, mide boşalma hızında yavaşlama, mide asit salgısı ve pankreas salgılarının azalması ile ince barsaklardan besin öğelerinin emiliminin azalması gibi fizyolojik değişiklikler; diş kaybı, takma diş kullanımı, çiğneme güçlüğü ve görme kaybı gibi fiziksel nedenler; demans, depresyon, yalnız yaşama ve yalnız yemek yeme gibi psikolojik nedenler; kalp damar hastalıkları, böbrek ve karaciğer yetmezliği, KOAH, hipertansiyon ve osteoporoz gibi kronik hastalıklar ile gelir azlığı, yiyeceklere ulaşamama, yiyecek hazırlama ve saklama zorlukları, hatalı beslenme alışkanlıkları, kültürel ve yöresel alışkanlıklar, düşük kaliteli besin tüketimi gibi sosyo-ekonomik etmenler yaşlı diyabetiklerin beslenmelerini etkileyen önemli faktörlerdir (Şekil 1)9-12. TBT planlanırken beslenmeyi etkileyen bu faktörlerinvarlığımutlakadikkatealınmalıdır. TBT'ne başlamadan önce ve başladıktan sonra periyodik aralıklarla hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, yaşanacak olan beslenmeyle ve sağlıkla ilişkili olumsuzluklara hemen müdahale edilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Bu nedenle TBT planlanırken, bu değişiklikler göz önüne alınarak beslenmenin kişiye özel olarak planlanması gerekmektedir.

Tablo 1: Yaşlı diyabetiklerde beslenme durumunu etkileyen faktörler

SOSYO-EKONOMİK NEDENLER	PSİKOLOJİK NEDENLER	FİZİKSEL NEDENLER	HASTALIKLAR	FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
• Kötü ekonomik durum • Kültürel, yöresel alışkanlıklar • Hatalı beslenme alışkanlıkları • Düşük kaliteli diyet tüketimi • Hijyenik olmayan ortamlar • Yiyeceğe ulaşamama • Sıcak besin tüketememe • Yiyecek hazırlama ve saklama zorlukları	• Yalnız yaşama • Eşini kaybetme • Sosyal izolasyon • Yalnız yemek yeme • Depresyon • Demans	• Ağız ve diş problemleri • Takma diş kullanımı • Görme prob. • Çiğneme güçlüğü	• Hipertansiyon • Osteoporoz • Kalp-damar hastalıkları • KOAH • Karaciğer ve Böbrek yetm. • Mide prob.	• Tat ve koku duygusu azalır • Tükürük salgısı azalır • Yutma güçleşir • Mide, karaciğer ve safra fonksiyonları azalır • Barsak fonk. azalır • Barsaklardan besin öğelerinin emilimi azalır

Diyabetik Yaşlılarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Diyabetli yaşlı bireylerde klinik değerlendirme, antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular ve besin tüketim durumunun değerlendirilmesi beslenme durumunun saptanmasında kullanılan yöntemlerdir.

1.Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi; Beslenme durumunun değerlendirilmesinde yaşlı bireylerde hafıza faktörü nedeniyle genellikle 24 saatlik besin tüketimi yöntemi kullanılmaktadır. Beslenme anamnezi alınırken; yutma güçlüğü, protez sorunları, gastrointestinal sorunlar, psiko-sosyal ve ekonomik sorunlar gibi hedeflenen metabolik değerlere ulaşmayı engelleyen durumlar ile beslenme alışkanlıkları mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca gastrointestinal sistem, renal fonksiyonlar, iskelet sistemindeki değişiklikler, komorbid hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımları da beslenme durumunu etkilediği için beslenme durumu değerlendirilirken mutlaka dikkate alınmalıdır13.

2.Antropometrik Ölçümler; Yaşlı diyabetik bireylerde beslenme durumunu değerlendirmede sıklıkla boy ve kilo ölçümü, beden kütle indeksi (BKİ), üst orta kol kas çevresi (ÜOKÇ) ile triceps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Yaşlılarda, son 6 ayda vücut ağırlığında %10 değişim ve son 6 ayda ≥ 4,5 kg istemsiz kilo kaybı yetersiz beslenmenin majör göstergeleridir. Ayrıca BKİ'nin < 22 veya >27 olması, ÜOKÇ'sin < 10. persentil ve TDKK'lığının da < 10. veya >95. percentil olması yaşlılarda yetersiz ve dengesiz beslenmeyi işaret etmektedir13.

3.Biyokimyasal Bulgular; Yaşlılarda serum prealbumin (<15 mg/dl), transferin (<200 mg/dl), albumin(<3.5 g/dl) ile kolesterol (<160 mg/dl) yetersiz ve dengesiz beslenmenin göstergesi olarak kullanılan biyokimyasal testlerdir. Ayrıca beslenme durumunun değerlendirilmesinde demir, çinko, kalsiyum, B12 vitamini, folik asit ve D vitamini düzeylerinin ölçümü de yaygın olarak kullanılan tetkikler arasındadır13-14.

Ayrıca yaşlı diyabetik bireylerin beslenme durumunun değerlendirilmesinde Mini Nütrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment- MNA)'nin kullanılması da önerilmektedir. Uygulaması oldukça pratik olan ve iki bölümden oluşan MNA'nın birinci bölümü tarama kısmıdır ve iştah kaybı, kilo kaybı, mobilizasyon, nöropsikolojik durum ile BKİ'ini değerlendirmektedir. İkinci bölümde ise yaşam şekli, besin tüketim şekli ve çeşitleri, öğün sayıları, sıvı ve ilaç tüketim durumu, genel sağlık durumu, üst orta kol çevresi ile baldır çevresi değerlendirilerek, kişinin beslenme durumuna karar verilmektedir15.

Yaşlı Diyabetli Bireylerde Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyabetli yaşlı bireylerde TBT'nin hedefleri genç yetişkinlerdeki ile aynı olmasına rağmen, yaşlı diyabetli bireylerde klinik ve fonksiyonel durumda farklılıklar söz konusudur (Tablo 1)9,10. Yaşlı bireylerde, yaşla birlikte enerji ihtiyacı azalsa bile makro besin öğesi ihtiyaçları yetişkinlik sürecindekine benzerdir. Beslenme durumunu etkileyen faktörler nedeniyle yaşlı diyabetli bireyler gereksinimlerinden daha düşük kalori ile beslenebilmekte özellikle de mikro besin öğesi gereksinimlerini karşılayamamaktadırlar. Ayrıca anoreksiya, tat ve koku alma değişikliği, yutma güçlüğü, ağız/diş sorunları ile yemek hazırlama ve tüketmedeki zorlukların yol açtığı fonksiyonel bozukluklar nedeniyle yüksek oranda yetersiz beslenme riski altındadırlar. Bu durumda daha az miktarlarda ve daha sık öğün yapmaya teşvik etme, her zamanki besinlerin içeriğini zenginleştirme, gıda yapısını değiştirme (püre, sıvı) ya da ara öğünlere sıvı beslenme takviyeleri eklenme gibi önerilerle yaşlı diyabetli bireylerin enerji ve besin öğesi gereksinimleri karşılanmalıdır10.

Yaşlı diyabetli bireylerin öğünleri planlanırken bireyin eğitim durumuna, anlayabilme ve uygulayabilme becerisi ile metabolik hedeflerine göre değişim listeleri, tabak modeli, beslenme piramidi

ve karbonhidrat sayımı yöntemi kullanılan menü planlama yöntemleri arasındadır. Kullanılan yöntem ne olursa olsun öğünlerde her besin grubundan yiyeceğe yer verilerek, besin çeşitliliğinin sağlanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Postprandial hiperglisemiyi azaltacağı ve gerekli olan enerjinin alımını sağlayacağı için diyabetik yaşlıların 3 ana ve 3-4 ara öğün şeklinde az ve sık beslenmesi sağlanmalıdır.

Tablo 1: Yaşlı Diyabetik Bireylerde TBT'nin Hedefleri 9-10

Yeterli enerji ve besin alımını sağlamak,
İdeal vücut ağırlığını korumak,
Kan glukozunun hedeflenen aralıklılar içerisinde devamlılığını sağlamak,
İdeal lipid profili ve kan basıncını sağlamak
Eşlik eden komorbiditelerin etkin tedavisini kolaylaştırmak,
Beslenmeyle ilişkili komplikasyonları önlemek, geciktirmek ya da tedavi etmek
Bireylerin yaşam kalitesi ve güvenliğini sağlamaktır

ENERJİ; Yaşlanmayla birlikte yağsız vücut kütlesi azalırken, vücut yağ kitlesinde artış görülür. Vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve bazal metabolizma hızındaki yavaşlama nedeniyle yaşlı yetişkinlerin enerji gereksinmesi genç yetişkinlerden %20-30 daha düşüktür. Vücut bileşimi, cinsiyet, kilo ve aktivite durumu enerji gereksinmesini etkileyen diğer etmenlerdir12,14,16. Metabolik hızın yavaşlaması ve sedanter yaşam tarzı dikkate alındığında yaşlı diyabetiklerde enerji gereksinmesi 25-35 kkal/kg/gün' dür. Obez yaşlı diyabetikler ise ideal BKİ' leri dikkate alınarak ılımlı bir şekilde ve sıkı takiplerle zayıflatılmalıdır. 70 yaş üzeri yaşlılarda fazla vücut ağırlığı %20 olmadıkça zayıflama diyeti önerilmemektedir. Yaşlı bireylerde; yaşa bağlı değişiklikler, hastalıklar, kullanılan ilaçlar, psikolojik nedenler ve beslenmeyi etkileyen faktörlere bağlı olarak kilo kaybı görülmekte ve ciddi bir sağlık sorunu olan malnütrisyon tablosu ile sıklıkla karşılaşılabilmektedir. Gastroparezi, psikiyatrik bozukluklar ve depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, nörolojik disfonksiyon ile ağız ve diş hastalıkları yaşlı diyabetiklerde malnütrisyon riskinde artışa neden olan hastalıklardır. Malnütrisyonlu diyabetik bireylerin beslenme tedavisi düzenlenirken bu hastalıklara dikkate edilmeli, ona göre önerilerde bulunulmalı ve beslenme durumları düzenli olarak değerlendirilmelidir. Düşük BKİ ve kilo kaybının yaşlı diyabetiklerde düşkünlük, mikro besin öğesi eksiklikleri ve mortalite ile morbidite oranlarındaki artış ile ilişkili olduğu TBT planlanırken unutulmamalıdır9,14,17,18.

KARBONHİDRATLAR; Yaşlı diyabetli bireyin beslenme alışkanlıkları ve hedeflenen kan glukozu düzeylerine göre diyetin karbonhidrat miktarı değişiklik göstermesine rağmen, genel olarak günlük alınan enerjinin %55-60'ının karbonhidratlardan gelmesi önerilmektedir. Karbonhidratlar postprandial glisemiyi etkileyen en önemli besin öğesidir. Bu nedenle ana ve ara öğünlerdeki

karbonhidratın kaynağından çok toplam miktarı daha önemlidir. TBT planlanırken, ideal kan glukoz seviyesini sağlamak ve korumak için her öğünde tutarlı ve mümkün olduğunca eşit miktarda karbonhidrat verilmesine dikkat edilmelidir12,18-20. Sağlık açısından posa içeriği yüksek ve glisemik indeksi düşük besinlerin seçimi önerilirken; diyetteki sukroz oranının da total enerjinin %10'unu geçmeyecek şekilde ayarlanması önerilmektedir. Özellikle 70 yaş ve üzeri yaşlı diyabetiklerde var olan yetersiz beslenme nedeniyle çok sıkı diyet uygulamalarından kaçınılmalı ve diyetle alınan karbonhidrat miktarının günlük 130 gramın altında olmamasına dikkat edilmelidir12,21.

Ayrıca yaşlı diyabetik bireylerde hipoglisemi oldukça yaygın ve ciddi bir sağlık sorunudur. Özellikle sülfanilüre ya da intensif insülin tedavisi alan yaşlılar yüksek hipoglisemi riski altındadırlar. Yaşlı diyabetik bireylerde karşılaşılan hipoglisemin nedenleri ise;

- Kontr-regülatuar hormonlardan özellikle glukagonun salınımındaki yaşa bağlı azalma
- Değişen psikomotor performans ve hipogliseminin semptomları hakkındaki eğitim eksiklikleri nedeniyle hipogliseminin otonomik komplikasyonlarının farkındalığının azalmış olması
- Bozulmuş renal ve hepatik metabolizma
- Düzensiz veya yetersiz beslenme
- Polifarmasi ve kullanılan ilaçlara uyumsuzluktur.

Demans, depresyon ya da inme gibi hastalıkların varlığında hipoglisemi semptomları maskelenebildiği için dikkatli olunmalı ve hipoglisemi riskini azaltmak için semptomları ve tedavisi hakkında hastalara mutlaka eğitim verilmelidir21-22.

Barsak hareketlerini hızlandırarak, yaşlılarda sıklıkla karşılaşılan kabızlığın önlenmesine yardımcı olan çözünmez posa ile kan kolesterol düzeyi ve postprandial glukozu düşürücü etkisi olan çözünür posanın sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı, yaşlı diyabetiklerde günlük 25-30 g veya 14g/1000 kkal posa alımı önerilmektedir17.

YAĞLAR; Günlük alınan enerjinin %20-35'i yağlardan gelmelidir. Ancak diyetin yağ oranı yaşlı diyabetik hastadaki komorbiditelere ve metabolik hedeflere göre değişiklik göstermektedir. Diyet yağının doymuş yağlardan gelen miktarı toplam enerjinin <%7' si, trans yağlar <%1'i, tekli doymamış yağ asitleri %12-15 ve diyet kolesterolünün de <200-300 mg/gün olması önerilmektedir. Ayrıca bitki stanol ve sterolleri total ve LDL kolesterolü düşürücü etkilerinden dolayı 2-3 porsiyon olarak günlük diyet içerisine eklenmelidir7,12. Yağlar ile ilgili diyabetli bireyler için yapılan genel öneriler yaşlı diyabetikler içinde geçerlidir7;

- Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri ve alfa-linolenik asit içeren besinlerin tüketimi arttırılmalıdır (B düzeyi kanıt).
- Haftada iki kez balık tüketimi önerilmektedir (B düzeyi kanıt).
- Diyabetli bireyler için diyetin doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ miktarları genel popülasyon için önerilenler gibi olmalıdır (C düzeyi kanıt).
- Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için diyabetik bireylerde omega-3 takviyesinin önerilmesini desteklememektedir (A düzeyi kanıt).

PROTEİN; Yaşlı diyabetli bireylerde protein alımı için genel öneri günlük toplam enerjinin %15-20'si ya da vücut ağırlığı başına 0,9-1,1 g/kg' dır. Vücut metabolizması, bilişsel fonksiyonların sürdürülmesi, vücut dokularının korunması ve immün sistemin güçlenmesi için geriatrik popülasyonda protein beslenmede önemli bir faktördür. Yaşlı bireylerde renal ve karaciğer fonksiyonları bozulmadığı sürece protein alımında değişiklik yapılmamalıdır. Ancak

karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında kısıtlama yapılması gerekiyorsa 0,6-0,8 g/kg/gün protein verilmelisi önerilmektedir. Stres, ameliyat ve kronik hastalık süresince gelişen malnütrisyon veya katabolik durumlarda ise protein alımı arttırılmalıdır. Yaşlılarda yetersiz protein alımı doku kaybı, kas zayıflığı, hastalıklara direncin azalması, yara iyileşmesinde gecikme, kronik yorgunluk ve osteoporoza neden olduğu için dikkatli olunmalıdır16,17,23.

Mikro Besin Öğelerinin Gereksinmesi;
Yaşlılık döneminde vücut direncinin azalması, hareket kısıtlılığı ve kronik hastalıkların görülme sıklığındaki artışa bağlı olarak vitamin ve minerallere olan gereksinmede artış görülmektedir. Yaşlı bireylerde tiamin, B12, C ve D vitamini, folat, kalsiyum, çinko ve magnezyum gibi mikro besin öğesi eksiklikleriyle karşılaşılabilmektedir12. Yaşlı diyabetik birey ağızdan yeterince beslenemiyorsa, enerji alımının azaldığı durumlarda "vitamin ve mineral" suplemantasyonu verilmesi uygun olabilmektedir (C düzeyi kanıt)8,20.
Kalsiyum ve D vitamini kemik metabolizması için önemli faktörlerdir ve eksiklikleri özellikle yaşlılarda kırıklar için büyük bir risk oluşturmaktadır. Yaşlandıkça kalsiyum içeren besinlerin az tüketimini sonucunda kalsiyum alımında azalma meydana gelmektedir. Ayrıca güneş ışınlarından yeterince yararlanamama, derideki sentezin ve böbreklerdeki aktif forma dönüşüm ile barsaklardan emilimin azalması D vitamini yetersizliğine neden olmaktadır. D vitamininin yetersiz alınması ise vücutta kalsiyumun emiliminin ve kullanımının azalmasına, kemiklerden kalsiyum çekilmesi ve kemik mineral kütlesinin azalmasına yol açmaktadır. Bu durum osteoporoz oluşumunu tetiklediği için yaşlı bireylere 1200 mg/gün kalsiyum ile <70 yaş olanlarda 400 IU; >70 yaş olanlarda 800-1000 IU D vitamini alımı önerilmektedir14,17,24.
Önemli bir besin öğesi olan, hem gen ekspresyonunda etkili hem de diğer proteinler ile enzimler için kofaktör ve katalizör olarak rol oynayan çinkonun yetersizliğine yaşlılarda sıklıkla rastlanmaktadır. Yaşlı diyabetik bireylerde çinko yetersizliğinde; tat alma değişiklikleri sonucu anoreksiya, yara iyileşmesinde gecikme, maküla dejenerasyonu ve immün sistem bozuklukları sıklıkla karşılaşılan sorunlardır. Yaşlılarda çinko suplemantasyonu immün fonksiyonu geliştirmekte ve ayak ülserlerinin iyileşmesini sağlamaktadır. Glukoz tolerans faktörü olarak bilinen krom ise hem karbonhidrat hem de lipit metabolizması için gerekli olan bir besin öğesidir. Krom yetersizliği; kilo kaybı, nöropati ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir17,25. Krom, magnezyum ve D vitamini gibi mikro besin öğelerinin diyabetik hastalarda glisemik kontrolü düzeltmek için rutin kullanımını destekleyen kanıtlar ise yetersizdir (C düzeyi kanıt)7.

Kaynaklar

1. Meneilly GS, Knip A, Tessier D. (2013). Diabetes in the Elderly. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines expert Committee. Canadian Journal of Diabetes; 37:184-190.
2. WHO. (1972). Psychogeriatric report of a WHO Scientific Group, Technical Reports Series 507, Geneva. Cited in Davise AM. Epidemiology 185; 14(1):9-21.
3. WHO. (1984). The uses of epidemiology in the study of the elderly. WHO, Technical Reports Series 706, Geneva: 8-9.
4. http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/
5. International Diabetes Federation (IDF). (2013) - Diabetes Atlas. Sixth edition.
6. http://www.tuik.gov.tr/haberbulteni. İstatistiklerle Yaşlılar, 2014.
7. ADA- Standards of Medical Care in Diabetes. (2015). Diabetes Care; 38(supp.1):1-94.
8. Rizvi, AA. (2009). Nutritional challenges in the elderly with diabetes. International Journal of Diabetes Mellitus 1; 26-31.
9. Guidelines for the Management and Care of Diabetes in the Elderly (2003). Australian Diabetes Educators Association.
10. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, et al. (2012). Diabetes in Older Adults: A Consensus Report. Journal of The American

Geriatrics Society; Vol:60 (12): 2342-56.
11. Jain R, Handa A, Tiwari D, Jain P, Gupta A. (2014). Nutrition in diabetes. Journal İndian Academy of Clinical Medicine; 15(2): 125-31.
12. Senkottaiyan, N. (2008). Nutrition and The Older Diabetic. Clinics in Geriatric Medicine; 24: 503–13.
13. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2014. Diyabet Diyetisyenliği Derneği, Yayın no:1.
14. Rakıcıoğlu N. (2006). Diyabetik yaşlılarda Tıbbi Beslenme Tedavisi Yaklaşımları. Turkish Journal of Geriatrics; 9(1): 52-59.
15. Erdem, N.Z., Gümüşel, S. (Derleyen). (2013). Nütrisyonda Güncel Konular. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Ankara.
16. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A. (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and preventions of diabetes and related complications. Diabetes Care;25(1):148-198.
17. Mazza A. (2007). Nutrition and Type 2 Diabetes Mellitus in the Geriatric Patient. Editor: Morley JE, Thomas DR. New York: CRC Press.
18. International Diabetes Federation (IDF) Managing Older People With Type 2 Diabetes Global Guideline. 2013.
19. Joslin Diabetes Centre and Joslin Clinic Guideline for The Care of The Older Adult With Diabetes; 2007
20. A position statement of the American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. (2008). Diabetes Care; 31 (suppl 1): 61-78.
21. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, et al. (2012). Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. JAMDA; 13: 497-502.
22. Soe K, Sacerdote A, Karam J, Bahtiyar G. (2011). Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. Maturitas (70); 151-9.
23. Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ, Freeman J, Holmes A,et al. Diabetes nutrition recommendations for health care institutions. Diabetes Care 2004;27(suppl.1):S55-S57.
24. Nutrition Guideline Seniors Health Overview (65 years and older), February 2013.
25. Saraç ZF. (2012). Diyabetik Hastada Beslenme Destek Tedavisi. 5.Akademik 2012 Geriatri.

SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ

Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dünyada ve ülkemizde tip 2 diyabet (T2DM) görülme sıklığı artmaktadır(1). T2DM'li hastaların çoğunda progresif beta hücre yetmezliği ve insulin direnci bulunmakta ve zorunlu olarak çoklu ilaç kullanımı gündeme gelmektedir. Çoklu ilaç, tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği önerilerine rağmen pek çok hastada halen optimal glisemik kontrolü sağlayamamaktayız. Bu durum patogenezdeki farklı noktaları hedefleyen yeni ilaçların geliştirilmesi ve kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Sodyum-Glukoz kotransportor 2 inhibitörleri (SGLT 2 inh.) göreceli olarak yeni geliştirilen ve farklı bir etki mekanizmasına sahip, temel olarak böbreklerdeki SGLT2 reseptörü üzerinden etkisini gösteren oral antidiyabetik grubu bir ilaçtır(2).

SGLT reseptörleri ve etki mekanizması

Böbreklerin insan fizyolojisindeki en önemli rolü intra-vasküler volüm ve asit baz dengesinin sağlanmasıdır. Günlük olarak yaklaşık 180 litre plazma böbreğin glomerular sisteminden geçer. Bir çok mineral, örneğin Na, K, Cl vb., absorbe edilerek dolaşıma tekrar kazandırılır. Benzer şekilde günlük ortalama 162 gr glukoz öğün aralarındaki kan glukozu düzeyini belirli düzeyde tutabilmek için reabsorbe edilir(3). Glukozun proksimal tübüllerden reabsorbsiyonu esas olarak luminal yüzeyde bulunan sodyum-glukoz kotransporterler 1 ve 2 tarafından kontrol edilir. Amino asit yapıları % 59 oranında benzer olmasına rağmen fonksiyonları farklıdır (tablo1). Aslında insanlarda onikiden fazla SGLT geni mevcuttur. Ancak bunların SGLT 1 ve SGLT2 dışındakilerinin fonksiyonu henüz tam olarak ortaya konulmamıştır.

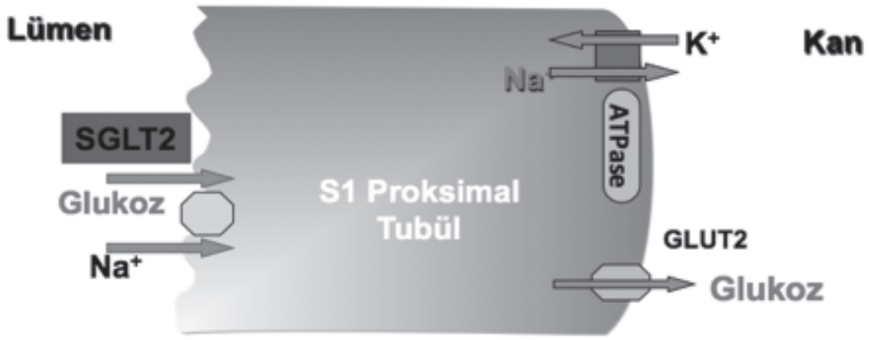
Tablo 1: Sodyum-Glukoz Kontrransporter 1 ve 2

	SGLT1	SGLT2
Bulunduğu bölge	Daha çok GIS, daha az böbrekler	böbrekler
Şeker Spesifitesi	Glukoz ya da galaktoz	Glukoz
Glukoza afinitesi	Yüksek Km= 0.4 Mm	Düşük Km = 2 Mm
Glukoz transport kapasitesi	Düşük	Yüksek
Görevi	Diyetten glukoz absorpsiyonun Renal glukoz reabsorpsiyonu	Renal glukoz reabsorpsiyonu

Lee YJ, at al. *Kidney Int Suppl.* 2007;72:S27-S35. den uyarlanmıştır

SGLT1, tübülün düz kısmında bulunur ve reabsorbsiyonun yaklaşık %10'undan sorumludur. SGLT2 ise tübülün kıvrımlı kısmında bulunur ve reabsobsiyonun % 90'ından sorumludur(3) (Şekil 1). Kişiden kişiye farklılık gösterse de proksimal tübülün maksimum reabsorbsiyon kapasitesi yaklaşık dakikada 375 miligramdır. Sağlıklı insanlarda filtre edilen glukoz miktarı bundan daha az olduğu için, glukozun hemen hepsi reabsorbe edilir ve idrarda glukoz bulunmaz(4). Tarihçe

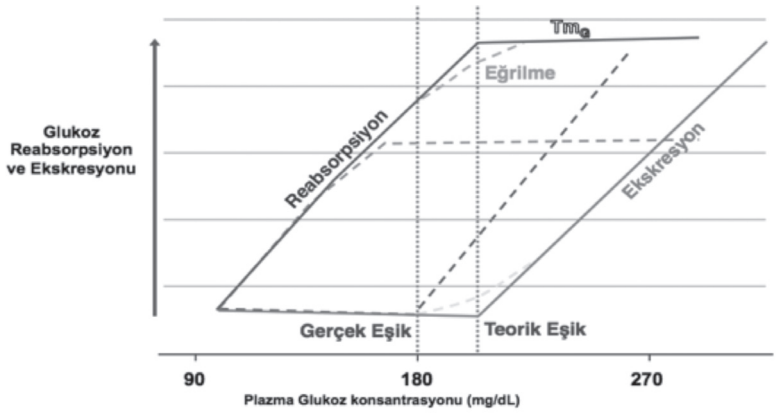
Şekil 1: Renal Glukoz Reabsorbsiyonu



Hediger MA, Rhoads DB. *Physiol. Rev.* 1994;74:993-1026. den uyarlanmıştır

SGLT2 inhibisyonu TmG yi azaltır ve idrarla glukoz atılımını artırır. Ortamda SGLT2 inh. varsa glukozüri eşiği düşer ve osmotik diüreze neden olur (5). Dolayısı ile plazma glukozu düşer (şekil 2).

Şekil 2: SGLT2 Inh, Renal Glukoz Reabsorpsiyon ve Ekspresyona Etkisi



Doğal SGLT'nin spesifik inhibitörü olan phlorizin ilk olarak elma ağacı kabuğundan 1835'de Petersen tarafından izole edilmiştir (6). Von Mering 1886 'da bu maddenin ilk kez glikozüri yaptığını buldu (7). Çeşitli hayvan modellerinde, phlorizinin açlık ve tokluk kan şekerini hipoglisemiye yol açmadan azaltığı gösterilmiştir(8). Ancak, phlorizin kolay hidrolize olması ve intestinal bölgeden emiliminin düşük olması nedeniyle tip 2 diyabet tedavisi için ilaç olarak geliştirilememiştir. Onun yerine philozinin glukozid türevleri olan SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen SGLT 2 inhibitörleri oral kullanıma uygundur. Yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle günde 1 kez kullanılabilinmekte. Metabolitleri inaktiftir ve büyük oranda renal yolla elimine olurlar. Yapılan çalışmalarda vücutta birikme (accumulation) indeksinin düşük olduğu saptanmıştır. SGLT2 inh. lerinin ilaç-ilaç etkileşimi düşük ve yiyeceklerle etkileşim azdır (9).

Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) üç SGLT inhibitörünün erişkin tip 2 diyabetli hastalarda kullanımını onaylamıştır. Bunlar Canagliflozin, Dapagliflozin ve Emparagliflozindir. Ayrıca sabit doz kombinasyonu olarak canagliflozin/ metformin, uzamış salınımlı dapagliflozin/ metformin ve empagliflozin/metformin kombinasyonlarının kullanımını da onaylamıştır. Ipragliflozin, Luseogliflozin ve Tofogliflozin ise Japonya'da tip2 diyabette kullanım onayı almıştır(10). Pek çok farklı SGLT inhibitörünün ise faz çalışmaları devam etmektedir. Monoterapi olarak ve ayrıca metformin, sülfanilüreler, pioglitazon ve insülinlerle birlikte kombinasyonda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Amerikan Diyabet Derneği'de ilk basamakta ve metformine, DPP4 inh., glitazonlara ve bazal insüline ek olarak kulanımını kılavuzuna eklemiştir(11).

Glisemik kontrol üzerine etkisi

SGLT2 inhibitörleri glisemik kontrol üzerine etkileri göreceli olarak zayıf ve DPP4 inhibitörleri ile benzerdir. Çok sayıda randomize plasebo kontrollü klinik çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde HbA1C' yi % 0.5-0.7 oranında düşürdüğü rapor edilmiştir(12,13, 14,15).

Sufanilüre ile yeterli kontrol sağlanamayan HbA1c düzeyleri %7-10 aralığında olan 597 tip iki diyabetli ile yapılan 24 haftalık plasebo kontrollü çift kör çalışmada 2.5mg, 5mg, ve 10 mg dapagliflozin ile HbA1C deki azalma sırasıyla% -0.58, -0.63 ve -0.82 olarak gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada plasebo grubundaki azalma ise %-0.13 olarak bulunmuştur(16).

Metformin ile yeterli kontrol sağlanamayan ortalama HbA1c düzeyleri %7.7 olan 814 tip iki diyabetli ile yapılan 52 haftalık kontrollü çift kör çalışmada ise, hastalar metformine ek olarak glipizid ya da dapagliflozin alacak şekilde randomize edilmiş ve HbA1c'deki ortalama azalma %-0.52 olarak her iki grupta benzer bulunmuştur(17).

İnsülin ile yeterli kontrol sağlanamayan 808 tip 2 diyabetli hastanın mevcut tedavilerine ek olarak dapagliflozin(2.5, 5ve 10mg) ya da plasebo alacak şekilde randomize edildiği 24 haftalık bir çalışmada ise, plasebo kolundaki HbA1C düzeyindeki azalma % 0.39 olurken, dapagliflozin alan gruplarda azalma% 0.79-0.96 aralığında bulunmuştur(18).

Ortalama HbA1C düzeyi %7.8 olan ve metformin kullanan 1452 tip 2 diyabetik hastanın ek olarak glimeprid (titre edilen ortalama doz 5.6mg) ya da canagliflozin (100 ya da 300 mg) alacak şekilde randomize edildiği bir çalışmada, canagliflozin 100 mg alan grupla glimeprid alan grupta HbA1C düzeylerindeki düşüş benzer bulunmuştur(sırasıyla% -0.82 ve -0.81). Canagliflozin 300 mg alan gruptada ki HbA1C düzeylerindeki düşüş (% -0.93) glimeprid alan gruba göre daha fazla bulunmuştur(19).

Kardiyo vasküler etkileri

SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler risk faktörlerine etkilerini araştıran ve olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu etkilerinin, glisemik kontrol, kan basıncı, ürik asid ve viseral yağ

dokusun üzerine olan olumlu etkilerinden kaynakladığı düşünülmektedir(20). Spesifik olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi değerlendirmek için tasarlanan bir 3 yıllık prospektif çalışmada, ortalama HbA1C düzeyi %8 olan 7028 tip 2 diyabetli hasta çalışmaya alınmış, hastalara Empogliflozin (10, 25 mg) ya da plasebo başlanmıştır. Çalışma sonunda empagliflozin alan grupta plasebo alan gruba göre primer sonlanım noktalar (kardiyo vasküler ölüm, nonfatal myokardial enfarkt ve non-fatal stroke) daha az görülmüştür (sırasıyla %10.5'e karşın 12.1; HR 0.86%95CI0.74-0.99). Kardiyovasküler ölümler de empagliflozin grubunda daha az görülmüştür (sırasıyla %3.7 e karşın 5.9; HR 0.62%95CI 0.49-0.77). Ancak nonfatal strok ve nonfatal myokardial enfarkt oranlarında ikisi arasında farklılık gözlenmemiştir (21).
Dapagliflozin ve canagliflozin ile yapılan çalışmalarda, her iki ilacın da plasebo ile karşılaştırıldığında kan basıncı üzerine olumlu etkileri (-1.3da ve -7.3 mmHg) gösterilmiştir(12, 22).
Kalp yetmezliği ile hastaneye yatış, empagliflozin grubunda plasebo alan gruba göre daha az (2.7 ye karşın 4.1%) görülmüştür. Ancak empagliflozin grubunda LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinde hafif artış saptanmıştır(21).
Kilo kaybı
SGLT2 inhibitörlerinin kilo üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin ile yapılan çalışmalarda ortalama 2-3 kilo kaybettirdiği gözlenmiştir (12,23).

İstenmeyen etkileri

Genitoüriner enfeksiyonlar

SGLT2 inhibitörleri ve plasebonun karşılaştırıldığı 45 çalışma ve 11.232 hasta, SGLT2 inhibitörü ve diğer ilaçların karşılaştırdığı 13 çalışma ve 5175 hastanın sonuçlarının birlikte değerlendirildiği bir meta analizde İYE'nun SGLT2 inhibitörü kullananlarda daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur (OR = 1.42; 95 % CI 1.06–1.90). Genital mikotik infeksiyon riski de SGLT2 inhibitörü kullananlarda artmıştır. Bu artış plaseboya göre (OR = 3.50; 95 % CI 2.46–4.99), diğer diyabet ilaçları kullanalara göre (OR = 5.06; 95 % CI 3.44–7.45) olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (24).

Hipotansiyon

SGLT2 inhibitörleri ozmotik diürez ve intra vaskuler volüm kontraksiyonu yaptıkları için yaşlılarda ve diüretik kullananlarda semptomatik hipotansiyona neden olabilir (25,26).

Kemik kırıkları

Bazı SGLT2 inhibitörlerini kullanan hastalarda düşük enerjili kırıkların görülme sıklığının artabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur. Canagliflozin ile yapılan bir çalışmada; her 100 hasta yılı için 100 mg kullananlarda 1.4 kırık, 300 mg kullananlarda 1.5 kırık görülmüş. Bu oran plasebo kullananlarda 1.1 kırık olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu kırıkların 12 haftalık kullanım süresinde bile oluşabileceği belirtilmiştir(27). Kırık gelişimindeki olası mekanizmalar tam olarak bilinmese de, kemik dansitesindeki azalmaya ve yaşlı kişilerde gelişen ortostatik hipotansiyon sonrasında oluşan baş dönmesine bağlı düşmelerin sorumlu olabiliceği düşünülmektedir(27).

Diyabetik keto asidoz

Literatürde SGLT2 inhibitörü kullananlarda öglisemik (plazma glukozu<250mg iken) diyabetik keto asidoz gelişebildiği rapor edilmiştir(28). Bu hastalarda hipergliseminin belirgin olmaması nedeniyle ketoasidoz tanısı gecikebilmekte ya da atlanabilmektedir. Bundan dolayı SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda bulantı kusma gelişir ise mutlaka keton bakılmalıdır. Bu hastalarda asidoz tespit edilir ise SGLT2 inhibitörleri kullanılmamalıdır(29).

Kaynaklar

1. 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 Feb;28(2):169-80.
2. John M, Gopinath D, Jagesh R.Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with insulin in type 2 diabetes: Clinical perspectives. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jan-Feb;20(1):22-31.
3. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.
4. Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008;14:782-790.
5. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335–80.
6. Petersen C. Analyse des Phloridzins. Annales Academie Science Francaise 1835; 15: 178
7. Von Mering J. Ueber kunstlichen Diabetes. Centralbl Med Wiss 1886; xxii: 531
8. Stiles PG, Lusk G. On the action of phlorizin. Am J Physiol 1903; 10: 61–79.
9. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus.. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59.
10. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: Focus on canagliflozin. Nutr Diabetes. 2014;4:E143.
11. American Diabetes Association. (7) Approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2015;38(Suppl):S41–8.
12. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Med 2012; 44:375.
14. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159:262.
15. Sun YN, Zhou Y, Chen X, et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2014; 4:e004619.
16. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13:928.
17. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active- controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34:2015.
18. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156:405.
19. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double- blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 382:941.
20. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res. 2015;12:90–100.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117.
22. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16:875.
23. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012; 9:117.
24. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159:262–74. [PubMed: 24026259]
25. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Hypertens

(Greenwich) 2014; 16:875.
26. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11:43.
27. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm (Accessed on September 14, 2015).
28. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care 2015; 38:1687.
29. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm (Accessed on June 18, 2015).

İNHALE İNSÜLİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Başak BOLAYIR[a], Prof. Dr. İlhan YETKİN[a],
Yrd. Banu Aktaş YILMAZ[b]
[a]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara*
[b]*Özel Sincan Koru Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara*

Dr. Frederick Benting ve tıp öğrencisi Charles Best'in 1922'de insülini köpek pankreasından izole etmesini ve 1923'te bu gelişmeden ötürü Nobel ödülü almalarını takiben insülin teknolojileri ile ilgili gelişmeler günümüze kadar süregelmiştir. Bu büyük buluşun ardından inek, domuz ve koyun pankreasından elde edilen insülin diyabet tedavisinde uzun süre kullanılmıştır. İnsülinin saflaştırılması ve yarı ömrünü uzatmaya yönelik çabalar sayesinde ilk olarak çinko eklenerek kristal formda elde edilmesi sağlanmıştır. Altmışlı yıllarda ise kromatografik yöntemler sayesinde immunogenezi tetikleyen temel unsur olarak görülen yüksek ağırlıklı moleküller ayrıştırılmış ve insülin daha saf hale getirilmiştir.1 Gelişmeler biyoteknolojik çalışmalar ile devam etmiş ve rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülinleri tıp dünyasına sunulmuştur. Bu gelişmeler sonrası insülin teknolojileri alanında bir diğer çaba hastalar için non-invaziv insülin uygulama yolları aramak olmuştur. Non-invaziv bir uygulama yolu bulmak adına mümkün olan her uygulama yolunun denenmiş olması şaşırtıcı değildir.

Günümüze kadar başvurulan insülin uygulama yolları

- Subkutan
- Oral
- Rektal
- Sublingual
- Buccal
- Transdermal
- Vaginal
- İntramuskuler
- İntrapulmoner
- İntranazal

Bu uygulama yolları arasında geçmekte olan intrapulmoner uygulama akciğerlerin geniş bir alveolar yüzey alanına ve zengin bir kanlanmaya sahip olması nedeniyle önem kazanmakta ve yazımızın konusunu oluşturmaktadır.

Bir uygulama alanı olarak akciğer

Pulmoner alveolar yüzey alanı 130 m2 ve kapiller yüzey alanı takriben 115 m2'den oluşmaktadır. Alveolar epitellerin çok ince olması (yaklaşık 0,1-0.5mm) ve yoğun kanlanması olması bu bölgeyi solut değişimi ve ilaç emilimi açısından önemli kılar. 5-10 μm'den daha geniş parçacıklar akciğerin içerisine penetre olamaz. Bunlar farenks ve üst solunum yollarında kalır. Bu nedenle daha küçük yapıda ilaç partikülleri için uygun bir uygulanma alanı olabilir. Akciğerde de birtakım metabolik enzimler bulunmakla birlikte, gastrointestinal sistem enzim aktivitesinden daha farklıdırlar ve pulmoner yolla uygulanan ilaçlar gastrointestinal sistemin ilk-geçiş etkisine maruz kalmamış olurlar. Bu da intrapulmoner uygulamayı birçok peptit ve proteinin uygulanması için ümit verici kılmaktadır.2

İnhale insülin uygulama teknolojileri

İnhale insülin araçları ve teknolojileri boyutları, kullanım kolaylıkları, mekanizmaları ve insülinin biyoyararlanımı

açısından farklılık gösterirler. Exubera insülin sistemi toz insülin içeren ve hastanın inhalasyonu ile birlikte aerosol formda insülinin iletimini sağlayan bir sistemdir. Cihazın kapalı haldeyken 15 cm boyunda olması kullanırken diğer cihazlara göre daha fazla enerji sarf edilmesine ve fazla yer kaplamasına neden olmaktadır.3 AERx İDMS sistemi ise elektronik bir sistemdir, insülinin likit formunda aerosol forma geçmesini sağlar. Elektronik bir kontrolün olması bir avantajdır, fakat bu cihaz da büyük bir cihazdır. AIR toz insülin içeren, daha büyük fakat daha düşük dansiteli partiküller içeren bir sistemdir, kullanımı görece daha kolaydır.4 Aerodose insülin inhalasyon sistemi sıvı formdaki insülini aerosol formunda ileten bir diğer sistemdir.

Teknosfer insülin inhalasyon sistemi, taşıyıcı yardımcı madde fumaril diketopiperazin(FDK) ve regüler insan insülininden oluşan mikropartiküllere dayalı bir sistemdir.5 Oluşan mikrosferler inhalasyon için yeterince küçüktür(2-3μm). Akciğerdeki pH mikrosferlerin çözünmesini ve sistemik dolaşıma katılmasını sağlar. Subkutan regüler insülin ile karşılaştırıldığında görece %21-25 biyoyararlanım görülmektedir.6

Exubera

Exubera, Food and Drug Administration(FDA) tarafından kullanımı onaylanan ilk inhale insülin olma özelliğini taşımaktadır.2006 yılında onay almış ve piyasaya sürülmüştür. Kuru toz halindeki bu insülin, beraberinde 15cmlik Exubera inhaler ve 1-3mglık (1mg=2.7 ünite,3mg= 8ünite) blister ile sunulmaktadır. Yardımcı madde olarak mannitol, glisin ve sodyum sitrat eklenerek oluşturulmuş son ürünün %60 kadarını insülin oluşturmaktadır.7 Exubera aerosol partikülünün kütle medyan aerodinamik çapı(MMAD) 3μmdir ve bu sayede geniş hava yollarında depolanmadan alveollere ulaşmaktadır. Aynı dozda uygulanmasına rağmen alveollere ulaşan insülin miktarı iki birey arasında, hatta aynı bireyin iki uygulaması arasında dahi farklı olabilir.7 Alveollere ulaşması sonrasında transsitoz mekanizmasıyla sistemik dolaşıma katılmaktadır. Etki başlangıç süresi insülin lispronunkine benzerdir ve yaklaşık 20 dakikadır.

Exuberanın pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. İki yıllık randomize bir çalışmada Exubera subkutan insülin ile karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda da zorlu ekspiratuar kapasitede (FEV1) düşüş olmakla birlikte, 3.ay sonundaki FEV1 azalması Exubera grubunda daha yüksek bulunmuştur (-0.0471 L vs -0.0261 L). Fakat, 24.ayın sonunda belirgin fark saptanmaması erken dönemdeki değişikliklerin progresif olmadığını düşündürmüştür.8 Exubera kronik akciğer hastalığı olan vakalar için onay almamıştır. Net veriler olmamakla birlikte Exubera'nın akciğer fonksiyonları üzerine etkisi olabileceği yönündeki çekinceler ve kronik akciğer hastalığında ilacın absorbsiyonunun %30-40 oranında azalması neden olarak gösterilebilir.9 Exubera ile akciğer kanseri ilişkisine bakıldığında, Exubera kullanan 4740 vakanın 6'sında, Exubera kullanmayan 4292 vakanın birinde akciğer kanseri görüldüğü bildirilmiştir. İnsülinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü üzerinden zayıf da olsa büyümeyi tetikleyici postansiyeli bilinmekle birlikte bu konuda yapılmış uzun vadeli çalışmalar bulunmamaktadır. FDA Exubera kullanan hastalar için akciğer kanser insidansını 0.13/100 hasta-yıl, kontrol grubu için ise 0.03/100 hasta-yıl olarak raporlamıştır. FDA'nın vurguladığı bir diğer nokta da Exubera ile neden-sonuç ilişkisi kurmak için vaka sayısının çok az olması ve akciğer kanseri tanısı alan bütün Exubera hastalarının sigara kullanmasıdır.10 2007 yılının sonunda Exubera'nın üreticisi; düşük satışlar, ilacın hastalar ve klinisyenler tarafından yeterince kabul görmemesi gerekçesiyle ilacın marketlerden çekileceğini duyurmuştur.

Afrezza

FDA tarafından 2014 yılında onay olan

Afrezza, onay alan ikinci inhale insülin olmaktadır. Teknosfer insülin teknolojisine sahip insülin, yardımcı madde olarak FDK ve rekombinant insan insülinin içermektedir ve toz halindedir. Diğer araçlara göre çok küçük olan Gen2 inhaler ile uygulanır. Oluşan partiküller 2-3μm boyutundadır. Hafif asidik ortamda oluşturulan mikrosferler, akciğerlerin nötral pH içeren ortamında çözünür ve sistemik dolaşıma karışırlar.5,11 İnhale edilen dozun yaklaşık %59'u akciğerlere ulaşır, kalan materyal orofarinks ve mideye dağılım gösterir.12 İnhalasyondan sonra ortalama maksimum konsantrasyon zamanı (Cmax) 7.5-20 dk, sıklıkla bu süre 12 ile 15 dk arasındadır. Çalışmalarda teknosfer insülinin kan glukozu düşürücü etkisinin 10-15 dk içinde çıktığı ve bu nedenle gösterdiği aktivitenin hızlı etkili analog insülinlere göre daha fizyolojik olduğu raporlanmıştır.13 Farmakodinamik bir çalışmada teknosfer insülinin glukoz düşürücü etkisinin büyük bir kısmını ilk 3 saatte gösterdiğini, subkutan regüler insülinde bu oranın %27 olduğunu belirtilmiştir.14

Faz 2 bir çalışmada, daha önce insülin tedavisi almamış ve oral antidiyabetikler ile yeterli kan şekeri regülasyonu sağlanamamış tip 2 DM hastaları randomize olarak teknosfer insülin ve plasebo kollarına alınmıştır.15 Hastaların almakta olduğu oral antidiyabetik tedavilere devam edilmiş ve doz değişimi yapılmamıştır. Teknosfer insülin ve plasebo dozları hastaların postprandiyal takiplerine göre titre edilmiştir. Değerlendirmenin 12.haftasında teknosfer insülin grubunda HbA1c düşüşü plasebo grubuna göre yüksek bulunmuştur (%0.7 vs %0.3,p=0.003). Teknosfer insülini hızlı etkili analog insülinlerle karşılaştıran 600'den fazla tip 2 DM hastasının dahil edildiği bir çalışmada bir gruba insülin glarjin ve inhale insülin kombinasyonu verilirken, diğer gruba günde iki kez premiks biaspart insülin verilmiştir. Çalışmanın 52. haftasında inhale insülin grubunda HbA1c düşüşünün, premiks insülin grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir(-0.68 vs -0.76).16 Hipoglisemi epizodları ve kilo alımı inhale insülin grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu veriler obez diyabetiklerde tercih nedeni olabileceğini düşündürmüştür.

Bir diğer çalışmada, bazal HbA1c düzeyleri %7-11.5 arasında olan 308 tip 2 DM hastası inhale insülin-insülin glarjin ve insülin aspart-insülin glarjin kollarına alınmış ve 6 ay izlenmiştir.13 Altıncı ayın sonunda HbA1c değerleri arasında belirgin fark görülmemiştir(p=0.258). Hipoglisemi inhale insülin grubunda daha az görülmüştür(%38 vs %53,p=0.03). İnhale insülin grubunda ortalama 0.78 kg kayıp olurken, insülin aspart grubunda kilo artışı (0.23kg) görülmüştür(p<0.01).

Tip 1 DM hastalarında yapılan 52-haftalık bir çalışmada hastalar glarjin-inhale insülin ve glarjin-aspart kombinasyon kollarına randomize edilmiştir.(referans elle eklenecek) İki grupta da HbA1c düşüşleri benzer bulunmuştur. Teknosfer alan grupta hipoglisemi aspart grubuna göre daha az görülmüştür(p=0.012). İnhale insülin grubundaki hastalarda kilo kaybı görülürken, aspart grubundaki hastalarda kilo artışı görülmüştür.

Sık gözlenen yan etkilerden birisi öksürüktür. Sıklıkla tedavinin ilk haftasında öksürük episodları görüldüğü ve 6. hafta itibariyle etkinin azaldığı belirtilmiştir.16 Pulmoner fonksiyonlar üzerine 2053 hasta ile yapılan 2 yıllık randomize bir çalışmada,3. Ayda teknosfer insülin grubundaki FEV1 azalması daha belirgin olmasına rağmen, 24. ayda bütün gruplarda sonuçlar benzerdi. Bu durum Exubera çalışmalarında da olduğu gibi inhale insülin ilişkili FEV1 azalmasının geri dönüşümlü ve nonprogresif olduğunu düşündürmektedir. Kronik akciğer hastalığı olanlarda ilacın farmakokinetiği değişmektedir. Bu nedenle yeterli etkinlik sağlanamayabilir. Kronik akciğer hastalığı olanlarda ilaçla ilgili uzun dönem güvenlik verisi olmaması nedeniyle bu konuda çekinceler devam etmektedir.10

Sonuç

Günümüzde insülin tedavisinde temel

amaçlardan birisi hızlı ve kısa süreli etki göstererek postprandial hiperglisemiyi iyileştirmek ve uzamış etki nedeniyle ortaya çıkan hipoglisemileri engellemektir. Bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar ile insan fizyolojisine daha uygun insülin formülasyonları araştırılmaktadır. Hasta uyumunu arttırmak ve non-invaziv bir insülin tedavisi sağlamak adına inhale insülinler bir seçenek olabilir. İnhale insülinler ile ciddi hipoglisemi sıklığının ve kilo alımının daha az olduğunun görülmesi, uygun vakalarda tedavide tercih edilebileceğini düşündürmektedir. Bu alanda uzun vadeli sonuç ve ilaç güvenilirlik çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Pillai O, Panchagnula R. Insulin therapies - Past, present and future. Drug Discov Today. 2001;6(20):1056–1061.
2. Agu RU, Ugwoke MI, Armand M, Kinget R, Verbeke N. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. Respir Res. 2001;2(4):198–209.
3. Selam JL, J.L. S. Inhaled insulin for the treatment of diabetes: projects and devices. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(8):1373–1377.
4. Wolzt M, De La Pe??a A, Berclaz PY, Tibaldi FS, Gates JR, Muchmore DB. AIR Inhaled Insulin Versus Subcutaneous Insulin. Diabetes Care. 2008;31(4):735–740.
5. Richardson PC, Boss AH. Technosphere insulin technology. Diabetes Technol Ther. 2007;9 Suppl 1:S65–72.
6. Rave K, Potocka E, Boss AH, Marino M, Costello D, Chen R. Pharmacokinetics and linear exposure of AFRESATM compared with the subcutaneous injection of regular human insulin. Diabetes, Obes Metab. 2009;11(7):715–720.
7. Guntur VP, Dhand R. Inhaled insulin: extending the horizons of inhalation therapy. Respir Care. 2007;52(7):911–22.
8. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(3):579–585.
9. S. M, R.R. H, Mudaliar S, Henry RR. Inhaled insulin in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Diabetes Technol Ther. 2007;9
10. Santos Cavaiola T, Edelman S. Inhaled insulin: A breath of fresh air? a review of inhaled insulin. Clin Ther. 2014;36(8):1275–1289.
11. Raskin P, Heller S, Honka M, et al. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: A randomized trial. Diabetes, Obes Metab. 2012;14(2):163–173.
12. Cassidy JP, Amin N, Marino M, et al. Insulin lung deposition and clearance following technosphere ® insulin inhalation powder administration. Pharm Res. 2011;28(9):2157–2164.
13. Boss AH, Petrucci R, Lorber D. Coverage of prandial insulin requirements by means of an ultra-rapid-acting inhaled insulin. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(4):773–9.
14. Rave K, Heise T, Heinemann L, Boss AH. Inhaled Technosphere insulin in comparison to subcutaneous regular human insulin: time action profile and variability in subjects with type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(2):205–212.
15. Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo RA, et al. Efficacy and safety of technosphere inhaled insulin compared with technosphere powder placebo in insulin-naive type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. Diabetes Care. 2008;31(11):2177–2182.
16. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. Lancet. 2010;375(9733):2244–2253.

DİYABETLİ HASTADA HİPOGLİSEMİ

Dr. Şengül BEYAZ[a], Doç. Dr. Kubilay ÜKİNÇ[b]

[a]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Çanakkale.*
[b]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Çanakkale.*

GİRİŞ

Diyabetik olmayan insanlarda hipoglisemi tanısı ve tanımlaması plazma glukoz değerinin kesin değeri belirtilemese de belirti ve bulgular net bir şekilde ortaya konulmuştur. Özellikle Whipple Üçlemesi (Whipple's Triad) olarak geçen hipoglisemi ile ilişkili semptom ve bulguların olması, düşük plazma glukoz düzeyi ve plazma glukoz seviyesi yükseltilmesi ile düzelen semptom ve bulguların varlığı.

Diyabetik hastalarda, normal kişilerde ki gibi plazma glukozu için bir alt değer saptamak zor ve daha zoru ise dört dörtlük Whipple üçlemesi ile klinik veren hasta bulmaktır.

Diyabetik hastalarda hipogliseminin tanımlanmasında tüm bu zorluklara yönelik olarak Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) Hipoglisemi çalışma grubu diyabetik hastalarda tanımlamayı 'Maruz kalan diyabetik hastaya zarar verme potansiyeli olan her türlü düşük plazma glukozu epizotları olarak tanımlamıştır. Diyabetik hastalar için yapılan bu tanımlama, normal kişilerin hipoglisemi tanımlamasından daha geniş bir tanımlamadır. Çünkü bu tanımlamada asemptomatik hastalar da alınmaktadır.

HİPOGLİSEMİ VE KONTRREGÜLATUVAR SİSTEM

Teknik olarak non-diyabetik hastalarda plazma glukozu düşmeye başladığında yaklaşık 80 mg/dl ve altına inmeye başladığında adacık beta hücrelerinden insülin sekresyonu azalmakta ve süprese olmaya başlamaktadır. Bu değer 75-70 mg/dl aralığına düşünce glukagon sekresyonu artmakta ve 70 mg/dl altında Epinefrin salgısı başlamaktadır. Epinefrin salgısı ile birlikte hipogliseminin Adrenerjik semptomları devreye girmekte. Daha ileri Glukoz düşmeleri yaklaşık 55 mg/dl düzeylerinde beyin disfonksiyonu başlamakta ve Nöroglikopenik belirtiler başlamaktadır (RESİM 1).

Eğer diyabetik bir hastadan bahsediyorsak, yukarıda sayılan fizyolojik cevaplar tam olarak alınamayabilir. Örneğin Tip 1 diyabetik bir hastada insülin absolü yokluğu ve hastalık başladıktan kısa bir süre sonra gelişen Glukagon eksikliği, hipoglisemiye karşı savaşan bu counterregülatuvar fizyoloji de önemli defektler yaratmaktadır (RESİM 2).

Diyabet tedavisi ile uğraşan klinisyenlere, sağlık personeline ve esas olarak hastaya ve yakınlarına plazma glukoz değeri için bir alt sınır bir müdahale sınırı verilmeli. Genel olarak 70 mg/dl altında ki değerler diyabetik hastalarda hipoglisemi olarak tarif edilmektedir. Peki bu sınır neden konulmuştur ? ve neden 70 mg/dl olarak ortaya çıkmıştır ?

DİYABETİK HASTADA

HİPOGLİSEMİ TANIMI

Hipoglisemi diyabetik hastalarda çok önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bu nedenden dolayı hastalara bir alt 'Cut-off' değer vermek gerekir. Diyabetik hastalarda hipoglisemi sınırı yukarıda da bahsedildiği gibi 70 mg/dL alt sınırdır.

Neden <70 mg/dL?

- Mecburiyet ve Pragmatik.
- Bu değer Glukometreler tarafından en güvenilir postabsortif dönemin en düşük düzeyi
- Non-Diyabetik hastalarda hipoglisemi ile savaşan 'Counter-Regulatory System' devreye giriş seviyesi.
- Takip eden hipoglisemilerde 'Counter-Regulatory System' nin cevanının azaldığı üst sınır.

DİYABETİK HASTALARDA HİPOGLİSEMİ KLİNİK

Şiddetli Hipoglisemi

Hastaların bir başkasının yardımı ile hipoglisemiden çıkmasını tarifler. Örneğin acil serviste veya evde i.v glukoz veya glucagon yapılmasından sonar nöroglikopenik semptomlardan hastanın çıkartılması.

Dökümente Edilmiş Hipoglisemi: Belirti + Glukoz <70 mg/dL

Hastanın hipogliseminin adrenerjik semptomlarının olması ve hastanın ayrıca kan şekerini ölçerek kan şekerini < 70 mg/dL bulması yani bu semptomların hipoglisemiye ikincil olduğunu ispatlaması.

Asemptomatik Hipoglisemi: Belirti (-) fakat Glukoz <70 mg/dL

Hastanın hipoglisemiye ikincil gelişmesi beklenen adrenerjik hipoglisemik semptomlarını sergilememesi ve sık bakılan vaye rastgele bakılan kan şekeri düzeyinin < 70 mg/dl bulunmasıdır. Bu diyabetik otonom nöropatiye veya Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezliği (Hypoglycemia Associated Autonomic Failure (HAAF))ye işaret eder.

Muhtemel Hipoglisemi: Belirti (+) fakat Glukoz ?

Hastanın hipoglisemik belirtilerini göstermesi fakat bu belirtilerin olduğunda kan şekerini ölçerek bunu dökümente edemediği veya etmediği durumdur. Whipple Triadı mevcut olduğundan hasta muhtemelen hipoglisemiktir.

PsödoHipoglisemi: Belirti (+) fakat Glukoz>70 Fakat !!!

Bu durumda ise hastanın hipoglisemik belirtileri vardır. Fakat dökümente edişlmiş ölçülmüş kan şekeri > 70 mg/dl dir. Fakat buradaki problem ana olarak hastanın Yüksek bir kan şekeri düzeyinden daha alt fakat normal seviyeye hızla inmesihastada hipoglisemik benzeri bir kliniğe yol açmaktadır. Bu durumda kan şekeri ölçüm ve takiplerine devam edilmelidir.

DİYABETİK HASTA VE HİPOGLİSEMİ RİSKİ

Diyabetik hastalarda hipoglisemi tanımı, riskleri ve önemi özellikle tedaviye insülinin katılması ile ön plana çıkmıştır. Özellikle sıkı glisemik kontrolün önemi anlaşıldıktan sonra özellikle 1980 lerden sonra intensif tedavilerde gerek insülin gerekse de insülin sekretegogları ile yapılan çalışmalarda hipoglisemi belirgin olarak ön plana çıkmış ve bu noktadan sonra diyabetik hastanın tedavisinde çok önemli sorunlardan birini oluşturmaya başlamıştır.

Özellikle Tip 1 diyabetik hastalarda Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında intensif tedavi, ulaşılan HbA1c seviyesi ile belirgin derecede ters orantılı hipoglisemik olay gözlenmiştir. Ortalama her hangi hipoglisemi 2 atak/hafta, şiddetli hipoglisemik atak en az 1/yıl. Yoğun insülin tedavisinde her hangi hipoglisemi atağı 62-170 atak/yıl.

Tip 2 diyabetik hastalarda ise UKPDS çalışması ışığında % 0,4 klorpropamid ile, % 0,6 Glibenklamid ile ve % 2,3 insülin ile hastalar şiddetli hipoglisemiye girmiştir.

Şiddetli hipoglisemi atağı 3-10 atak/yıl.
Fakat tüm değerlendirilen çalışmalarda belirli bir oran, yüzde atak sayısı verilse de hasta bireylere inilip bu değerlendirme yapıldığında istatistiklerin doğru olmadığı görülür. Bu oranların değerlendirilmesinde hipoglisemi tanımlanması, değerlerin her çalışmada farklı alınmasının yanında asıl majör sıkıntı ise, bazı hastaların gerçekte sık sık hipoglisemiye girerken bazılarının daha az sayıda hipoglisemiye girmesi ve hatta çalışma içerisinde bu durumun doğru müdahaleler ile düzeltilmesi. Bu durumda sık ve devamlı hipoglisemiye giren hastaların sayısı genel ortalamayı artırmaktadır.
Yukarıda bahsedilen durumdan yola çıkarak o zaman bazı diyabetik hastalar diğerlerine göre hipoglisemiye daha yatkın gibi görülmekte. Bu durumda klinisyenin hipoglisemi için risk faktörlerini mutlaka bilmesi ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirmesi gerekmektedir.

HİPOGLİSEMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

1. Uzun Süreli Diyabet Tanısı:
Diyabet tanı süresi uzadıkça hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda hipoglisemi riski ve özellikle şiddetli hipoglisemi riski artmaktadır. Özellikle Tip 2 diyabetik hastalarda endojen insülin sekresyonunun, C-peptid düzeylerinin düşmesi ile hastaların hipoglisemiye yatkınlıkları artmaktadır. Özellikle 15 yılın üzerindeki hastalarda şiddetli hipoglisemi riski x3 kat artmaktadır. Özellikle diyabet süresi ve hipoglisemi ile ilişkili risk artışı hipotezi United Kingdom Hipoglisemi Study Group tarafından yapılan çalışma (Resim 3) ile daha sıkı ispatlanmıştır. Diyabet süresi tip 2 diyabetiklerde uzadıkça özellikle 5 yılın üzerinde insülin kullanan hastalarda Tip 1 diyabetik hastalar kadar artmış risk bulunmakta.

2. Renal Bozukluk
Renal bozukluk, insülin ve sülfonilüre metabolitlerinin klirenslerinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Buna ek olarak Renal Glukoneogenezis azalması, glukoz reabsorbsiyonunun azalması özellikle GFR < 60 ml/dk iken.

3. İleri yaş ve Azalmış Kognitif Fonksiyonlar
Hipoglisemi semptomlarını fark edememe, gerekli cevabı fiziksel olarak verememe ile sonuçlanmaktadır.

4. Kullanılan İlaçlar
İnsülin ve/veya insülin sekretogogları kullanımı. Özellikle bu ilaçları
I. Uygun olmayan yüksek dozlarda kullanımı,
II. Uygunsuz kombinasyonlarda kullanımı,
III. Variabilitesi yüksek ilaçlar,
IV. İnsülin kullanımında teknik hatalar,
V. Uygun olmayan insülin tipleri kullanımı

5. Tıbbi Beslenme Hataları
I. İnsülin, SÜ veya meglitinid aldıktan sonra yemek yememek.
II. Ara öğün atlamak.
III. Uzun süren açlıklar.
IV. Uygun hipoglisemi tedavisi bilmemek veya yapmamak

6. Egzersiz Hataları
I. İnsülinden bağımsız glukoz tüketimi olur.
II. Ağır, uzun egzersizler.
III. Egzersiz öncesi kan şekeri kontrol etmemek.

7. İnsülin Duyarlılığının/Glukoneogenez değiştiği durumlar
I. Zayıflamak.
II. Düzenli fitness
III. Egzersiz sonrası
IV. Alkol kullanımı

8. Enfeksiyonlar
9. Özellikle besin emilimini bozan diare
10. Karaciğer Yetmezliği
11. Hipotiroidi
12. Adrenal yetmezlik
13. Hipoglisemi Duyarsızlık

Glukoz düşmesini fark edememe olarak tanımlanabilen bir durumdur. Aslında ilk akla gelen mekanizma ileri ve kötü metabolik kontrollü diyabetik hastalarda gelişen otonom nöropati ve sonrasında gelişen hipoglisemiye duyarsızlıktır. Fakat intensif-sıkı diyabet kontrolüne ikincil gelişen hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezliği (Hypoglycemia Associated Autonomic Failure (HAAF)) de klinisyen göz önünde bulundurmalıdır.

Otonom Nöropati

- Gerek Tip 1 gerekse de Tip 2 diyabetik hastalarda uzamış diyabet süresi ve kötü metabolik kontrolün sonucu olarak gelişen otonomik disfonksiyona ikincil hastalarda devreye girmesi gereken ve giremeyen adrenerjik sistem sonucunda hastalarda hipogliseminin yaratması gereken adrenerjik belirtiler olamamaktadır. Buna ikincil hastalarda direk olarak Nöroglikopenik semptomlar gözlenmektedir. Bu da morbidite ve mortaliteyi çok belirgin derecede artırmaktadır.

Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezliği (Hypoglycemia Associated Autonomic Failure (HAAF)

- Bu klinik durumda hastanın çok sıkı kan şekeri regülasyonu yapılmasına ikincil nöronal düzlemde yeni bir denge sistemi oluşturulmaktadır. Sıkı kan şekeri kontrolünde hasta sık ve tekrarlayan hipoglisemilere maruz kalır. Bu durumda beyin dokusunda düşük plazma glukozundan maksimum yararlanımı sağlamak için GLUT-1 ve GLUT-3 taşıyıcı sayıları artırılır (RESİM 3). Plazma da gluloz konsantrasyonları çok düşük de olsa artmış olan bu transporterlar sayesinde nöronlara yeterliye yakın glukoz girişi olmakta ve hipoglisemi sırasında Adrenerjik sistem aktive edilmeden daha derin hipoglisemiler ile hasta karşı karşıya kalabiliyor ve sonuçta nöroglikopenik semptomlar ile kliniğe prezente oluyorlar (RESİM 3).

SONUÇ

Hipogliseminin morbidite ve mortalitesinin yüksekliği göz önüne alındığında yaşlılar, hipoglisemi farkındasızlığı gelişmiş kişilerde çok sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir. Düzenli kan şekeri takibi ile hipoglisemi tespit oranı artacaktır, hasta ve yakınları hipoglisemi-belirtisi-tedavisi konusunda eğitilmelidirler.

Kaynaklar

1. Williams Chapter 34. 'Hypoglycemia' PHILIP E. CRYER. Pp:1552-1576.
2. Translational Endocrinology & Metabolism: Hypoglycemia in Diabetes Update. R. Paul Robertson, MD, Editor-in-Chief.pp:6-47 VOL. 3, No. 4, 2012
3. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetesd2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1): S39–S46
4. UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 50:1140-1147, 2007.

DİYABET HEKİMİNİN ROLU: TEDAVİ PLANLAMASI ve İLAÇ KULLANIMI

Dr. M. Eda ERTÖRER
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları , Adana

Diyabetes Mellitus (DM), sıklığı giderek artan global bir sağlık sorunudur. Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2015 yılında 18 yaş üstü popülasyonda her 11 kişiden biri-toplam 415 milyon insan-diyabet hastasıdır. Öngörülere göre, 2040 yılında bu oran, 1/10 –toplamda 642 milyon insan- olacaktır (1,2). Ülkemizde de gözlemler diyabet prevalansının arttığı yönündedir. Satman ve arkadaşlarının yapmış olduğu TURDEP-I ve TURDEP-II toplum taramalarının sonuçlarına göre, 1997-2010 yılları arasında, Türkiye'de diyabet prevalansı %90 oranında artarak; %7.2'den %13.7'ye yükselmiştir (3,4). Diyabet yükü, obezite ve sağlıksız yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla ivmelenerek ağırlaşmaktadır. Global sağlık harcamalarının %12'si diyabete ayrılmaktadır. Kayıtlarda, 2012 yılında, doğrudan diyabete bağlı tahminen 1.5 milyon ölümün gerçekleştiği yazmaktadır. Tahminlere göre, 2030 yılında tüm ölüm sebepleri içinde yedinci sırada diyabet yer alacaktır (2).

Diyabette iyi glisemik ve metabolik kontrolün önemi, Tip1 DM hastaları üzerinde yapılan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, ilk kez net olarak gösterilmiştir (5). Benzer olumlu bulguları, UKPDS çalışması Tip 2 DM hastaları için ortaya koymuştur. Ancak ne var ki veriler, diyabet olgularının pek çoğunun hedef HbA1c değerlerine ulaşamadığını göstermektedir. Ülkemizde yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, tip 2 DM hastalarının %60'ında HbA1c değerlerinin %6.5 üzerinde olduğu saptanmıştır (6).

Optimum glisemik kontrole ulaşabilmek için, hastanın iyi değerlendirilerek tanımlanması gerekir. Hastanın yaşı, iş/okul programı, fiziksel aktivite durumu, yeme davranış özellikleri, eğitim durumu, sosyal ve kültürel faktörler, diyabetik komplikasyonların varlığı, eşlik eden diğer medikal durumlar ve öncelikler yönetimde önemlidir. Ancak yakın takip ve bireyselleştirilmiş tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile başarı elde edilebilir. Hastaya sağlıklı yeme alışkanlıkları edindirmeye yönelik, kullanmakta olduğu medikal ajanlarla uyumlu tıbbi beslenme tedavisi eğitimi verilmelidir. Bireysel glukoz monitörizasyonu (self-monitoring of blood glucose-SMBG) becerisinin hastaya kazandırılması ve davranışsal tedaviler, hedefe ulaşmayı kolaylaştıran unsurlardır.

Kontrollü çalışmaların sistemik analizlerinde, hasta merkezli girişimlerle; hastanın diyabet bilgisinin artırılması ve yönetime aktif olarak katılmasının sağlanmasıyla, glukoz kontrolünün belirgin olarak düzeldiği görülmektedir. Eğitim, hba1c düzeylerini ortalama %0.76 düşürmektedir ve düşüş, eğitim saatinin sayısıyla koreledir.

Bahsedilen diyabet yönetimi hiç kuşkusuz geniş bir sağaltım ekibi gerektirmektedir. Bu ekipte; diyabet hekimi, eğitim hemşiresi, diyetisyen, podiartrist, egzersiz fizyoloğu, oftalmolog, davranış terapisti mutlaka bulunmalıdır. Hastada gelişen durumlara, komplikasyonlara göre bu ekibe diş hekimi, kardiyolog, nörolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, kadın hastalıkları uzmanı gibi profesyoneller eklenebilir. Bu ekibin katılımcıları, yönetimdeki aktif rollerinin bilincinde olmalıdır.

Diyabet tedavi ekibi konseptinin uygulanmaya başladığı ilk yıllarda diyabet hekimi, ekip içindeki en önemli sağaltıcı rolündeyken, zamanla oyun kurucu rolüne bürünmüştür. Günümüzde ise, diyabetik hasta hizmetlerinin çok önemli bir kısmı, anılan ekibin diyabet hekimi olmayan elemanları tarafından yürütülmektedir. İyi eğitilmiş bir ekibin elemanları, gerektiğinde birbirlerinin işlerini kısmen de olsa yapabilmektedir. Örneğin, diyabet eğitim hemşiresi insülin dozu azaltıp artırmak gibi işleri, dünyanın pek çok yerinde yapabilmektedir. Bu yapılanma "paylaşılmış profesyonel aidiyet" modeli olarak tanımlanmaktadır.

Diyabet tedavi ekibinde, diyabet hekiminin görevi; hastayı iyi değerlendirilerek tanımlamak ve uygun medikal ajanları seçmek, yeni fikirler üretmek, tedavi grubunun kaynaşmasını-eşgüdümünü sağlamak ve gelişen problemleri çözmek olarak tanımlanabilir (7).

Hekimin ilk görevi iyi bir medikal öykü almaktır. Medikal öykü alırken hekimin hastasında dikkat etmesi gereken noktalar şöyle sıralanabilir:

- Yaş-Diyabetin başlangıç dönemdeki karakteristikleri ve süresi
- Beslenme durumu-alışkanlıkları-ağırlık geçmişi
- Fiziksel aktivite durumu
- Ko-morbiditeler-diş sağlığı-psikososyal sorunlar
- Diyabet eğitim geçmişi-gecmiş tedaviler ve hba1c seyri (mümkünse)
- Mevcut diyabet tedavisi ve glukoz monitorizasyon sonuçları
- Diyabetik ketoasidoz öyküsü-sıklığı-şiddeti-nedenleri
- Hipoglisemik epizotlar ve hipoglisemik aldırmazlık varlığı
- Mikrovasküler- makrovasküler komplikasyonlar varlığı-şiddeti

Takiben hekim detaylı bir fizik muayene ve laboratuar analizi yapmalıdır.

Rutin fizik muayenede boy-kilo ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Cilt, tiroid bezi, göz dibi ve detaylı ayak muayenesi özellikle unutulmamalıdır.

Laboratuar analizinde aşağıdaki testler yapılmalıdır:

- hbA1c
- Açlık lipid paneli
- Karaciğer fonksiyon testleri
- İdrar albümin atımı tayini
- Serum kreatinin düzeyi ve GFR (glomerüler filtrasyon hızı) hesaplanması
- TSH ölçümü (Tip 1 DM, dislipidemi varlığında ve 50 yaş üstünde)

Hekim elde ettiği verilere dayanarak, hastalık yaşına, eşlik eden komplikasyonlara, hastanın sosyal durumu, mesleği ve beklentilerine göre uygun medikal ajanların seçimini yapmalıdır. Hastayı seçilen medikal ajanların etkileri, mümkünse basitçe etki mekanizmaları, olası olumsuz etkileri, kullanımda dikkat edilmesi gereken önemli noktalar konusunda bilgilendirmelidir.

Yardım alınması gereken diğer uzman hekimler için yönlendirmeleri yapmalıdır; göz muayenesi, doğurganlık dönemi kadınlar için kontrasepsiyon, periodontal inceleme ve gerekirse mental sağlık değerlendirmesi gibi.

Kaynaklar

1. www.idf.org
2. http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-6.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y ve ark.Twelve-

year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28:169-80.

5. 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;329: 977-86.
6. 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: 12; 837-53.
7. Initial Evaluation and Diabetes. Management Planning. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S17–S19.

HİPOGLİSEMİNİN ÖNLENMESİ ve TEDAVİSİ,

Prof. Dr. Murat SERT
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dolaşımdaki plazma glikozu nispeten belli bir aralık arasında tutulmaktadır. Bu durum nöral, hormonal ve hücresel mekanizmalarla sağlanmaktadır. Normal koşullar altında santral sinir sistemi tamamen plazma glikoz düzeyine bağımlıdır ve kan glikoz düzeyi düştüğü zaman çok programlı bir yanıt gösterir. Hipoglisemi insülinoma gibi endojen nedenlerle de olmasına rağmen klinik pratikte en çok diyabetik hastalarda görülen bir tedavi komplikasyonudur. Genellikle insülin tedavisi ya da insülin sekresyonunu ve etkisini arttıran ilaçlara ilişkili olarak görülür. Uzamış ağır hipoglisemi kalıcı nörolojik sekeller ve ölümle sonlanabilir. Plazma glukoz konsantrasyonunun 50 mg/dL altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak normal sağlıklı insanlarda özellikle yaş ve cinsiyete göre değişebilmektedir. Kadınlarda dolaşımdaki insülin düzeylerinin 5 μU/mL altında belirgin süpresyonuna rağmen 30 mg/dL' ye kadar düşebildiği ve asemptomatik kalabildikleri bildirilmiştir. Uzun süreli ağır egzersizlerde de hepatik glukoz üretimine karşın hipoglisemi (<45 mg/dL) görülebilmektedir. Yine normal gebelikte de uzun süreli açlık durumunda hipoglisemik seviyeler görülebilmeketedir.

Santral sinir sisteminin enerji depolarını devreye sokacak plazma glukoz konsantrasyonu çok sayıda faktöre bağlıdır: Beyne kan akımı durumu, serebral doku bütünlüğü, arteriyel plazma glukoz düzeyi, plazma glikoz düzeyindeki düşüşün hızı ve alternatif metabolik yakıt kaynaklarının durumu. Konturregülatuvar yanıt, plazma glikoz düzeyi hipoglisemi semptomlarının henüz başlamadığı, biraz daha üst seviyelerde iken (67 mg/dL) tetiklenmektedir. Sağlıklı bireylerde ilk ortaya çıkan semptomlar otonom nörotransmitterler aracılığıyla, plazma glikoz düzeyi 60mg/dL altına düştüğünde başlamaktadır. Gangliyon blokörleri, servikal kord kesisi veya sempatektomi (adrenalektomi hariç) bu semptomları kaybetmektedir. Bu durum olayın otonom nörotransmitterler aracılığıyla olduğunu, adrenal hormonlara bağlı olmadığını göstermektedir.

- ❑ Plazma glikoz düzeyi 50 mg/dL altına düşerse serebral nöroglikopeni gelişir: Kognitif disfonksiyonlar, zayıflık, letarji, konfüzyon, inkordinasyon, bulanık görme.
- ❑ Konturregülatuvar cevap bu derecede derin hipoglisemiyi düzeltemiyor ise konvülzyon veya koma gelişebilir.
- ❑ Sonuçta beyin hasarı veya ölüm görülebilir.
- ❑ Ancak, yaşlı insanlarda serebral kan akımı azaldığında nöroglikopenik yanıt biraz daha üst seviyelerdeki glikoz düzeylerinde görülebilir.
- ❑ Kronik hiperglisemili hastalarda da (ör. Kötü kontrollü insülin

tedavisindeki diyabetiklerde) oldukça yüksek düzeylerdeki glikoz seviyelerinde nöroglikopeni semptomları görülebilmektedir. (kan-beyin bariyerinde glikoz transportunda "down regülasyon").

- ❏ Tersine kronik hipoglisemiye maruz kalan hastalarda (ör. İnsülin salgılayan tümör veya insülin pompası ile sıkı glisemik kontrol sağlanmaya çalışan diabetikler).
- ❏ Rekürren hipoglisemiye adaptasyon için glikoz transporturlarda "up-regülasyon" olmakta-hipoglisemik unawareness" ile sonuçlanmakta böylece semptom göstermeksizn hipoglisemiye büyük bir tolerans gösterirler.

HİPOGLİSEMİYE OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN YANITI

- ❏ Alfa-adrenerjik etkiler:
- ❏ Endojen insülin salgısının inhibisyonu
- ❏ Serebral kan akımı artışı (periferal vazokonstrüksiyon
- ❏ Beta-adrenerjik etkiler:
- ❏ KC ve kasta glikojenolizis
- ❏ Plazma glukagon salgısının uyarılması
- ❏ Lipoliz-plazma yağ asitlerinin artışı
- ❏ Kas dokusu tarafından glikoz alınmasının baskılanması
- ❏ Serebral kan akımında artış (kardiak output artışı)
- ❏ Katekolaminlerin adrenomedüller salgılanması:
- ❏ Tüm alfa ve beta adrenerjik etkileri artırır.
- ❏ Kolinerjik etkiler:
- ❏ Pankreatik polipeptid seviyelerini yükseltir
- ❏ Mide motilitesini artırır
- ❏ Açlık hissi oluşturur
- ❏ Terlemeyi artırır

Arteryalize edilmiş venöz kanda glisemi değerlerine organizma yanıtı

- ❏ 83 mg/dl Endojen insülin sekresyonunun inhibisyonu
- ❏ 68 mg/dl Glukagon, adrenalin, GH gibi hormonların salgısı
- ❏ 57-50 mg/dl Otonomik ve nöroglikopenik semptomları başlaması
- ❏ 54-43 mg/dl Nörofizyolojik disfonksiyon
- ❏ 50 mg/dl Kognitif disfonksiyon
- ❏ 36 mg/dl EEG değişikliklerinin başlaması
- ❏ 27 mg/dl Ağır nöroglikopeni, şuur bozukluğu, konvülzyonlar ve koma

TABLO 1 Erişkinlerde hipogliseminin sık görülen nedenleri.

Açlıkta görülen nedenler

Hiperinsülinemi ile birlikte

- İnsülin reaksiyonu
- Sülfonilüre aşırı dozu
- Kasıtlı olarak insülin yada sülfonilüre alınması
- Otoimmün hipoglisemi (idiopatik insülin ve insülin reseptör antikorları)
- Pentamidin-ilişkili hipoglisemi
- Pankreatik beta hücre tümörleri

Hiperinsülinemi olmaksızın

- Ağır karaciğer yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- Açlık
- Hipokortizolizm
- Alkol içilmesi
- Nonpankreatik tümörler

Açlık dışı nedenler

- Sindirim sistemi ilişkili
- Fonksiyonel
- Noninsülinoma pankreatogenez hipoglisemi sendromu (NIPHS)
- Gizli (Occult) diabet
- Şeker karışımıyla birlikte etanol alınması

TABLO 2 Diyabetiklerde Hipoglisemi Nedenleri A. Dolaşımdaki İnsülin Miktarının Fazla Olması:

I. Aşırı Doz:
1. Doktor, hasta veya eczacı tarafından hata yapılması
2. Hastanın yaşam stilinin kötü olması
3. Faktisiyöz hipoglisemi

II. İnsülin Biyoyararlılığında Artış:
1. Absorbsiyonun hızlanması:
. Egzersiz
. Ekstremitelere injeksiyon
. İnsan insülinine veya Lispro insüline geçiş
2. İnsülin otoantikorları (bağlanan insülinin ani olarak salınması)
3. Böbrek yetmezliği (insülin klirensinde ¯)
4. Remisyon dönemi

B. İnsülin Duyarlılığında Artış:

I. Kontrregulatuar Hormon Yetersizliği
1. Addison Hastalığı
2. Hipofiz yetmezliği
3. Hipotiroidi

II. Kilo Kaybı
III. Fizik Egzersiz
IV. Gebelik Sonrası Dönem
V. Menstruel Siklus Değişiklikleri

C. Yetersiz Karbonhidrat Alımı:

I. Yetersiz ve Gecikmiş Gıda Alımı
II. Zayıflama Diyetleri
III. Anoreksia Nervosa
IV. Gastroparezi, Bulantı-Kusma
V. Süt Verme
VI. Egzersizi Karşılayacak Kadar Karbonhidrat Almama

D. Diğer Faktörler:

I. Egzersiz:
- ❑ Akut: Absorpsiyonun hızlanması
- ❑ Geç: Kas kaynaklı glikojenin azlığı

II. Alkol: Hepatik glikoz üretiminin inhibisyonu III. İlaçlar:
- ❑ Sülfonilüre etkisini artıranlar (salisilatlar, sülfonamidler)
- ❑ Konturregülasyonu bloke edenler (Beta Bl.)
- ❑ İnsülin salınımına neden olanlar (pentamidin)

Semptomlar:
- ❑ Otonom sinir sisteminin direkt olarak aktive olması sonucu gelişen bulgular
- ❑ Nöroglikopenik (beynin glikozsuz kalmasına bağlı bulgular) ve
- ❑ Bulantı-kırgınlık gibi non-spesifik bulgular olmak üzere 3 ana grupta toplanabilir
- ❑ Adrenerjik uyarı:
- ❑ Soğuk terleme
- ❑ Taşikardi
- ❑ Tremor ve acıkma hissi
- ❑ Nöroglikopenik:
- ❑ Dikkat ve konsantrasyon güçlüğü
- ❑ Kişilik değişimi, hiperirritabilite
- ❑ Ellerde uyuşma
- ❑ Vizüel değişiklikler ve glisemi düzeyine göre değişen derecelerde şuur kaybı

Semptomlar yaşa göre değişebilir:
- ❑ Çocuklarda daha çok kişilik değişiklikleri,
- ❑ Yaşlılarda vertebrobaziller yetersizlik veya geçici iskemik atak ile karışabilir

Hipogliseminin Yan Etkileri
- ❑ Sinir sisteminde:
- ❑ Koma, konvülzyon, geçici motor veya duysal defektler (hemipleji, afazi),
- ❑ Ataksi, koreoatetoz,
- ❑ Dekortikasyona kadar gidebilen kalıcı beyin hasarı,
- ❑ Ağır epizodların tekrarlayıcı olması entellektüel yıkımla sonuçlanabilir
- ❑ Kardiyovasküler: Aritmiler, miyokard iskemisi, geçici iskemik ataklar
- ❑ Kognitif disfonksiyon,
- ❑ Kişilik değişimi ve psikoz gibi bozukluklar
- ❑ Gözde vitröz hemorajilere,
- ❑ Lökomotor sistemde konvülzyonlar sırasında kırıklara ve trafik kazalarına yol açabilir

TEDAVİ

Hipoglisemi en etkili glikozla düzeltilebilir.

- ❑ Hipoglisemi hafif ve hastanın şuuru açık ise 15-25 gr karbonhidrat (KH) verilmelidir (yarım bardak meyve suyu ve 2 bisküvi gibi)
- ❑ 15 dakika sonra glukoz ölçümü, düzey hala düşükse tekrar almalıdır.
- ❑ Parenteral Glukagon kit (1 mg) insülin tedavisindeki tüm diyabetik hastalarda bulunmalı, hastaya ve yakınlarına nasıl yapılacağı (sc veya im) öğretilmelidir. Sulfonilüre hipoglisemisinde kullanılmamalıdır.
- ❑ Hipoglisemik ilaç kullanan diyabetiklerin uyarı için kolye, blezik taşıması.

Hastanın şuuru kapalı ise

- ❑ Oral beslenmez
- ❑ i.v glikoz (%50'lik dekstroz 30-50 ml)
- ❑ Glukagon (1 mg iv, sc, im) verilmelidir
- ❑ Glukagon özellikle hepatik glikojenolizi stimüle ederek etkisini gösterir.
- ❑ Uzamış hipoglisemide hepatik glikojen deposu boşalmışsa glukagon etkilemeyebilir
- ❑ Verildikten 1-2 dakika sonra bulantı, kusma gibi sorunlara yol açabilir.
- ❑ Hastalarda hipogliseminin nedeni yada nedenleri araştırılmalı o nedene yönelik eğitim ve tedavi planlaması yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bolli GB, Fanelli CG: Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:467.
2. Cryer PE: Hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E1115.
3. Faturechi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy. J Clin Metab, 2009;94:729-40.
4. Stephan AB, Nocturnal hypoglycemia: Answering the Challenge with long-acting insulin analogs. Medscape General Medicine. 2007;9:38.
5. Masharani UM, Gitelman SE. Hypoglycemic disorders. (Ed. Gardner DG, Shoback DS). Basic and Clinical Endocrinology, Lange, 2011;P:657-674.

BRITTLE DİYABET: NEDENLERİ ve TEDAVİSİ

Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Brittle diyabet (BD) terimi ilk olarak 1930'lu yıllarda Woodyatt tarafından ''kırılgan-oynak'' anlamlarında, insülin bağımlı diyabete bağlı olan bir sendromu tanımlamak için kullanılmıştır (1). Bu durum; labil, unstabil, zor diyabet olarak da adlandırılır. Bu sendrom belirgin bir sebep olmamasına rağmen şiddetli hipoglisemiden, hiperglisemiye ciddi dalgalanmalarla seyreder. Tattersal 1977 yılında bu tanımı sebebi ne olursa olsun, şiddetli hiperglisemi veya hipoglisemiye bağlı olarak yaşamları bozulan, hastaneye uzun süreli yatma ihtiyacı doğan diyabetik hastalar olarak genişletmiştir. Tabi ki hastaneye yatma kavramı belirsiz olup daha sonradan 4 yıllık bir zaman dilimi içinde en az 3 kez diyabetik ketoasidoz nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı doğması- 2 yıl içinde 3 kez-bir yıl içinde 3 kez hipoglisemiye bağlı yatış gibi çeşitli tanımlamalarla belirlenmeye çalışılmıştır. Brittle diyabet tüm insülin kullanan hastaların %1'inden azında görülse de bireye, aileye, sağlık personeline ciddi sorun, ekonomiye de sık yatış gerekliliği sebebiyle ek maliyet getirir. Üç farklı klinik prezentasyon tanımlanmıştır: hipergliseminin hakim olduğu tekrarlayan ketoasidoz atakları, hipoglisemiler, karma hiper ve hipoglisemi.

Objektif değerlendirme için farklı ölçüm teknikleri vardır. Bunlar aşağıdaki gibilerdir:

- MAGE: Mean Amplitude of the largest Glycemic Excursions (20-60 mg/dl)
- MODD: Mean Of Daily Differences (160)
- LI: Lability Index
- LBGI: Low Blood Glucose Index >5
- Clarke's score >4
- Hyposcore
- Continuous blood glucose monitoring system

Brittle diyabet hastaları kan şekerinde geniş dalgalanmalar olan, aynı tip ve aynı doz insülin tedavisine, farklı kan şekeri cevapları veren kişilerdir. HbA1c seviyeleri tipik olarak yüksek (>%10), kronik komplikasyonlar diğer diyabetik bireylere göre daha sıktır. Çoğu hasta 20'li yaşlarda ve kadındır. Mortalite diğer diyabetiklere göre artmıştır (%20 ile %50 arasında). Bir çalışmada ölüm sebepleri; kronik renal yetmezlik, diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi ve subaraknoid kanamadır (2).

Brittle diyabetli hastalar sağlık sistemi üzerine ek maliyet getirir. Bu rakam ABD'de BD hasta için yılda 1500 $, diyabetli için yılda 564 $ olarak hesaplanmaktadır. Acil servise rekürren hipoglisemi ya da hiperglisemi ile başvuran hastaların %90'nını oluştururlar.

BD bazı yazarlar tarafından tiplere ayrılmıştır, rekürren hiperglisemi (%59), rekürren hipoglisemi (%17) ve mikst glisemik değişkenlik(% 24) (3). 15-30'lu yaşlarda zirve yapar daha küçük zirve ise

60-70'li yaşlardadır.
Rekürren hiperglisemik grupta; organik sebepler, insülin etkisindeki bozukluklar ve psikososyal etkenler değerlendirilmelidir. Öngörülen sebepler; subkutan insülin direnci, insülin enjeksiyonu sonrası bozulmuş insülin emilimi, artmış insülin klerensi, insülin injeksiyon yerlerinin değiştirilmemesi (lipohipertrofiler vb), bir defada yapılan insülin dozunun yüksek olması (insülinin absorpsiyonu yavaşlar, pik etki gecikir ve etki süresi değişir), hastanın tükettiği karbonhidrata uygun insülin dozunu belirleyememesi, kullanılan glukometre veya striplerden kaynaklanan hatalar (kalibrasyonu yapılmamış alet veya miyadı geçmiş strip v.b.), fibrokalküloz pankreatik diyabet, iatrojenik ya da faktisiyöz sebepler, otonomik nöropati, gastroparezi, çölyak hastalığı, hipogliseminin farkında olamama durumu, psikiyatrik sebepler olarak sıralanabilir.

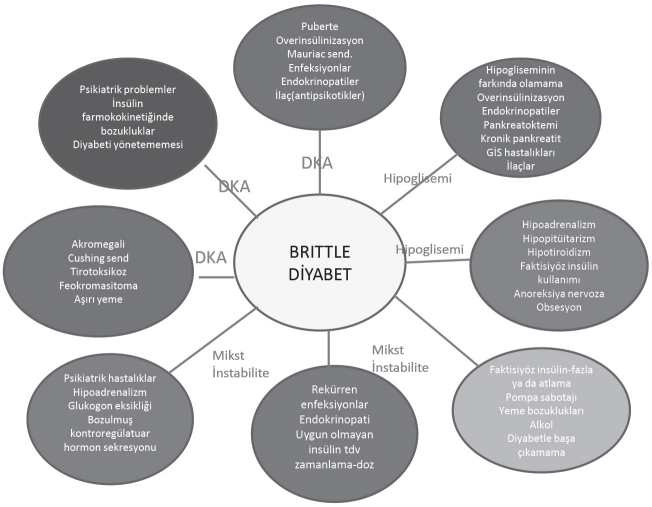
Rekürren hipoglisemide;
- Endokrin hastalıklar
  - Addison
  - Hipotiroidi
  - Pitüiter yetmezlik
- İlaçlar
- Bağırsak ve pankreas hastalıkları
- Hipoglisemik farkındasızlık

akla gelmelidir. Hipogliseminin farkında olamama; insülinle tedavi sonrası; ortaya çıkan bir komplikasyondur. 25 yıl sonra %50 oranında görülebilir (4). Sebep multifaktöriyeldir. Hafif tek hipoglisemi epizodu: Bir sonraki hipoglisemiye cevabı; sempatik ve nöroendokrin cevapları 24 saate kadar azaltabilir. Bunun sonucunda da hipoglisemiyi fark edememe kısır döngü şeklinde devam edebilir.
Mikst glisemik değişkenlik, hipoglisemi ve hipergliseminin birbirini takip ettiği BD durumudur. Daha çok ileri yaşta (50-60yıl) görülür. Sebepleri;
- Rekürren enfeksiyonlar (İYE, ÜSYE, sinüzit, tonsilit, PİD)
- Endokrinopatiler (kontroregülatuar hormonların salınımında bozukluk, hipoadrenalizm, glukagon yetersizliği)
- Uygun olmayan insülin rejimi ve zamanlaması, hipogliseminin aşırı tedavi edilmesi, egzersizin gecikmiş etkisi, alkol
- Psikososyal problemler

olarak sayılabilir.

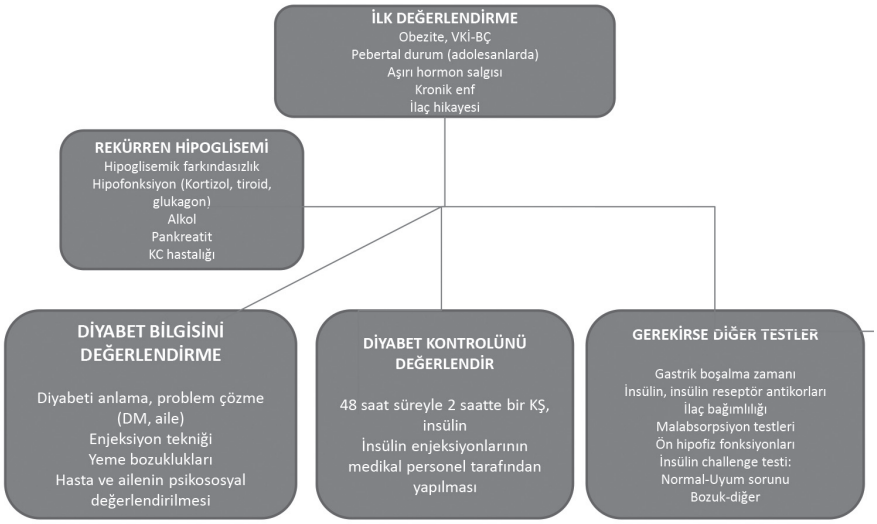
Değerlendirme yapılırken; anamnez; diyabet süresi, ortaya çıkış zamanı, tetikleyen bir olay, insülin tedavisi, diyabet komplikasyonları; otonomik, gastroparezi, psikososyal faktörler sorgulanmalıdır.
Brittle diyabetli hastalarda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Öne çıkan sebepler arasında akut psikososyal strese artmış hormonal cevap gösterilmiştir (5). Brittle diyabetli hastalar kendi duygularını ifade etmekte daha zorlanan kişilerdir. Kontrol diyabet grubuna oranla hem kardiyovasküler, hem nöroendokrin cevapları daha farklı ve abartılıdır. Sonuç olarak akut psikososyal strese hormonal cevapları, kontrol diyabetiklere göre daha artmıştır ve bu da brittle diyabete yol açan patolojik faktörlerden birisi olabilir. Brittle olarak nitelendirilen diyabetik hastaların, kontrollü bir ortamda, düzenli yemek ve egzersizin yanında insülin dozları ve uygulamasının sağlık personeli tarafından uygulandığında artık labil olmadığı görülmüştür. Yine de fizyolojik ve psikiyatrik sebepler elimine edildikten sonra bile hala bir grup hastada nedeni açıklanamayan oynak diyabet görülmektedir.
Brittle diyabetli hastalar 20 yıl izlendiklerinde ortaya çıkan sonuçlar şaşırtıcıdır (6). Başlangıçtaki kohorttan 10 hasta (%50) 20 yıl içinde vefat etmiştir. Sağ kalan 10 kişiden hiçbirinde DM oynak seyretmemiş, ancak hepsinde de diyabet komplikasyonları yoğun gelişmiştir. Nefropati veya mikroalbuminuri % 70, retinopati % 90, nöropati de % 100 oranında saptanmıştır.
Brittle diyabet değerlendirilirken aşağıdaki algoritmadan faydalınabilinir (7).

Şekil 1:



Brittle diyabetli hasta geldiğinde ilk değerlendirmeden sonra tipi tayin edilerek gerekli tetkikler istenebilir.

Şekil 2:



Brittle diyabet tedavisinde; diyabet eğitimi, sık kan şekeri ölçümü ile intensif insülin tedavisi (günlük çoklu enjeksiyonlar veya insülin pompası) ve hasta ile yakın temas önemlidir. Belirgin psikososyal bozukluğu olan hastalarda psikoterapi bazı hastalarda etkili olabilir. Özelleşmiş merkezlerde uygun eğitim ve tedaviye rağmen sık hipoglisemi ve /veya ketoasidoz önlenemiyorsa pankreas veya adacık hücre nakli etkili olabilir.

Kaynaklar

1. Woodyatt RT. Diabetes mellitus. In: Cecil RL, ed. A textbook of medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1934:628.
2. Kent LA, Gill GV, Williams G.Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoasidosis. Lancet. 1994 Sep 17;344(8925):778-81.
3. G.V. Gill, S. Lucas, L.A. Kent. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. Q J Med 1996; 89:839-843
4. M.-C. Vantyghem. Management strategies for brittle diabetes. M. Press. Ann. Endocrinol., 2006
5. A. Dutour, V. Boiteau, F. Dadoun, A. Feissel, C. Atlan I and C. Olive. Hormonal response to stres in brittle diabetes. Psychoneuroendocrinology, Vol. 21, No. 6, pp. 525-543, 1996) .
6. Cartwright A, Wallymahmed M, Macfarlane IA, Wallymahmed A, Williams G, Gill GV. The outcome of brittle type 1 diabetes--a 20 year study. QJM. 2011 Jul;104(7):575-9.
7. Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, Vinik AI. “Brittleness” in diabetes: easier spoken than broken. Diabetes Technol Ther. 2012 Sep;14(9):835-48.

GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK ,ENDOTEL DİSFONKSİYONU ve MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Prof. Dr. Mustafa KUTLU
Bayındır Sağlık Grubu, Söğütözü Hastanesi

ÖZET

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski iki üç kat daha fazla. Diyabetik hastalarda makrovasküler (ateroskleroz) ve mikrovasküler (reinopati,nefropati nöropati)komplikasyonlar la morbidite ve mortalite de artma olur.Epidemiyolojik çalışmalardan TİP1 DM da DCCT(Diabetes Control and Complications Trial),TİP2 DM da UKPDS kötü glisemik kontrolle mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki gösterildi. Yoğunlaştırılmış tedavi ile TİP 1 DM de DCCT ve TİP2 DM da UKPDS çalışmasında yoğunlaştırılmış tedavi ile glisemik kontrolün sağlanması retinopati,nefropati nöropati yi azalttığı ispatlandı .

Glisemik değişkenliğin (GD) TİP 1 DM ve TİP2 DM da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara etkisi tartışılmaya devam edecek.Yoğunlaştırılmış tedavinin HbA1C normale döndürerek kardiyovasküler hastalıkları azaltma amacı yetersiz kaldı. HbA1C, GD dan daha çok ortalama gilisemi düzeyini verir.GD lik daha fazla ROS (reactive oxygen species) oluşumuna ve kronik hiperglisemiden daha fazla vasküler hasara neden olur. Bu veriler GD nın azaltılması diyabetik hastalarda KVH ları azaltır

Anahtar Kelimeler: Glisemik Değişkenlik (GD),Oksidatif stress,Diabet,Kardiovasküler Hastalık (KVH), Hipoglisemi

SUMMARY

Diabetes is associated with a two to three-fold increase in risk of cardiovascular disease. Morbidity from diabetes is a consequence of both macrovascular disease (atherosclerosis) and microvascular disease(retinopathy,nephropathy).Epidemiologic studies first showed an association between poor glycemic control and microvascular complications casual relationship of this association was comfirmed in the prospective Diabetes Control and Complications Trial (DCCT),which demonstrated that intensive therapy aimed at lower levels of glycemia results in decreased rates of retinopathy,nephropathy,and neuropathy in thye 1 diabetes patients.Similar findings have been noted in UKPDS.

The effects of glycemic variablity on microvascular and macrovascular complications in type 1 ,type 2diabetes is going to be discussed . Intensive glucose-lowering therapy aiming at reducing HbA1c to a near-normal level failed to suppress cardiovascular events in recent randomized controlled trials. HbA1c reflects average glucose level rather than glycemic variability. Glycemic variability has been shown to be associated with greater reactive oxygen species production and vascular damage, compared to chronic hyperglycemia. These findings suggest that management of glycemic variability may reduce cardiovascular disease in patients with diabetes;

Keywords: glycemic variability; oxidative stress; diabetes; cardiovascular disease; hypoglycemia

GİRİŞ

Dünyada ve tüm ülkelerle birlikte diyabetli hasta sayısı hızla artış gösteriyor.Buna parelel olarak da diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıklarda artıyor.Diyabetik hastalarda ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar geliyor.

Tüm verilerin en güzel irdelendiği iki çalışmadan Tip1 DM lularda yapılan DCCT /EDİC(Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes İnterventions), Tip 2 DM lularda UKPDS çalşmaları yoğunlaştırılmış tedavilerin kardiyovasküler hastalıkları mikroanjiopatiyi anlamlı dercede azalttığını gösterdi.Aynı zamanda erken dönemde etkin kontrolün sağlanmasının önemini ve glisemik hafıza ‘ Legacy etkisini de ‘ vurguladılar.Tip 2 DM da erken ve etkin HbA1 c nin düşürülmesinin etkisini araştıran ACCORD çalışmasıda (İn the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) normoglsemiyi sağlayacak düzeyde ağressif tedavinin ölüm riskini artırdığının görülmesi üzerine bir ayagı durduruldu.Burada HbA1c nin bağımsız bir kardiovasküler hastalık belirteci olduğu ve bununla Glisemik değişkenlikle (GD) likle bağlantılı olduğu vurgulandı.Bu teori üzerine GD liğin saptanması gerektiği , nasıl gösterilecegi ve nasıl izlenmesi gerektiği tartışmaya açıldı.(1,2)

Normal glisemi düzeyi 70-120 mg/dl arasında seyreder.Glisemik takipte İGT VE BAG ile birlike GD de başlar.GD gün içinde , gün-gün, aylık ve yılık olabilir. APG, PPG,SMGB veya CGM ile günlük değişkenlik , HbA1c ile aylık GD ölçülür. GD ölçülürken hipoglisemi ve hiperglisemi de gösterilmeli .GD PPG ile eşdeğer alğılanır,halbuki GD ,CV; SD X 100% MAGE (mean amplitude of glycemic excursions),ortalama gliisemik değerde dalgalanma ve M değeri ile verilir.MAGE fazla glisemik salınımı ,M degeri ideal düzeydeki (70-120 mg /dl) variasyonu verir. Serum 1,5AG (1,5 Anhydro-glyciolol) PPG nin düzeyini verir.Normalde 1,5AG nin idrarla atılanın tamamı renal tubüulüsten geri emilir.PPG 180 mg / dl nin üzerine çıktığında glikoz 1,5AG nin geri emilimini azaltarak idrarda atılımına neden olur.PPG nin düzeyi ile parelellik gösterdiğinden önemli bir belirteçtir.HbA1C %8,5 in üzerine çıktığında bu ilişki azalır.Glikolize Albumin (GA) son iki haftadaki HbA1C son üçaylık metabolik kontrolü yani glisemik dalğalanmayı verir .GA dahaçok PPG yi HbA1 C ise PPG+APG/2 gösterir.OGTT Oral yüklemenin GD ya etkisini,MGTT yemek aracılı PPG nin GD e etkisini yani fizyolojik dalgalanmayı gösterir.(3,4)

GLİSEMİK DALGALANMA VE VASKÜLER OLAYLAR:

DCCT çalışması diyabetik vasküler komplikasyonların İİT veya MDİ ile sıkı glisemik kontrolün daha düşük olduğunu ,hatta aynı HbA1 C düzeyinde bile bu azalmanın anlamlı olduğunu bu veri ile GD nın intensif tedavi ile önlenmesinin vasküler komplikasyonlarla ilişkisi olduğunu ileri sürdüler.Bu çalışmada glisemik dalgalanma günde 7 kez glisemi düzeyini ve MAGE ölçerek GD hakkında yorum yapılmış. Epidemiyolojik çalışmalar PPHipergisemi ile tüm nedenli ölümler arasında ilişki kurulurken APG ile ilişki olmadığını ileri sürdüler .Hiperglisemi 120 dk değere göre saptandı.(5,6).Genel taramada 1,5 AG ile kardiyo vasküler hastalık gelişimi arasında korelasyonun olduğu bildirildi.(7)

Başka çalışmada 1.st PPG düzeyinin Karotis İntima media kalınlıgının major faktörü olduğu ,aynı hasta grbunun 14 yıl takibinde HbA1C ninde parelel yükselme gösterdiği olgularda KVH lardan ölüm artışı saptandı.TİP 2DM bireylerde Reaktif Hiperglisemi İndex (RHİ) vasküler endotel disfonksiyonunu Hipoglisemi 1,5 AG ve MAGE ile korelasyon gösterir.Uzun dönem GD belirteçleri mikrovasküler hastalıklar ve KVH ile daha çok ilişki gösterir . HbA1C ve APG ile retinopati gelişim riski takibi daha önemlidir.(8)

ADVANCE (Diabetes and Vascular Disease: the Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) çalışmasında

Vizitler arası GD,APG ,HbA1C ile vasküler komplikasyonlar 3 yıl süre ile takip edildi. Üçparametrede mikrovasküler komplikasyon gelişimi için belirteç olabileceğini gösterdi(9,10,11)

Altta yatan mekanizmalar: Oksidatif Stres

Hiperglisemi de ROS (Reactive oxygen species) ve oksidatif stres artar. Oksidatif stres ve diyabetik komplikasyonlar birçok yolaklarla ilişkilidir:

(1) Polyol yolağı; (2) hexosamine yolağı; (3) protein kinase C aktivasyonu (4) Advanced glycation end-products (AGEs) formasyonu [44].

Çalışmalar kronik hiperglisemiden daha çok intermittant hiperglisemininin ROS üretimini daha çok artırdığını gösterdi.Glisemik dalgaların OX Stres ve Endotelfonksiyonuna etkisi bazal insülin ve diğer premix insülinle tedavi edilen bireylerde 14 gün süre ile izlendi.Nitrotyrosine düzeyi, endothelial Disfonksiyonunu, glisemik dalganın büyüklüğü ile parelellik gösterdi. Sağlıklı bireylerde glikoz dalgalanmasının Oksidatif stres ve endotel fonksiyonunu bozduğu euinsülinemik hiperglsemik klemple araştırıldı.

Plazma 3-nitrotirosine ve 24 h uriner ekskresyon hızı 8-iso-prostaglandin F2□(8-iso-PGF2□), MAGE artmış.12

Dislipidemi:

Hiperglisemi-induced oksidative stres, postprandial dislipidemi, özellikle trigliseridemi, vaskular hasar ve KVH a neden olur [55].

Glikkolize Albumin

GA hem aterosklerozu hem de GD yansıtır. Albumünin glikaziasyonu Oksidatif Stresi artırır.

GA veya GA / HbA1c oranın karotid IMT değişikliğini yansıtır.

DCCT ve ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities) , Mikrovasküler komplikasyonları tanı ve izlemede GA nın HbA1C ile aynı prediktif degeri verdiği ileri sürüldü. (13)

Hipoglisemi:

GD likte kardiyovasküler hastalıklara neden olan diğer bir faktörde hipoglisemidir.GD de hipogliseminin sık tekrarlaması veya üçüncü kişinin yardımının gerekmesi variasyonları yansıtır.ACCORD çalışmasında hipoglisemi ile tüm nedenli ölümlerilişkilendirildi. Yoğun tedavi kolunda hipoglisemi daha sık ve ciddi oldu.

Hipoglisemi aşağıdaki mekanizmalarla ED nuna ve mikrovasküler hastalıklara neden olur:

1.İnflamasyon

2.Koagülasyon anormallikleri

3.Sempatik aktivasyon,

4.Endotel disfonsiyonu;mikrovasküler hasarın başlamasından ve devamından sorumlu.

Hipoglisemi kardiyovasküler otonomik fonksiyonda bozulma yapar.Aritmiye neden olur .Noktünal aritmilerde ani ölümlere yolaçar.Yatakta ölüm send olabilir. Hiperglisemiyi takiben oluşan hipoglisemi GD ve kardiyovasküler hastalıklara daha fazla yatkınlık sağlar.

GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN TEDAVİSİNİN KVH ETKİSİ:

Akut Mİ sırasında oluşan hipergisemin ve GD liğin tolal mortaliteyi artırdığı uzun zamandır bilinmekte bu HEART 2 D çalışmasında da sunuldu.İnsülin tedavisi ile hiperglisemi kontrol altına alındığında idrar 8-iso-PGF2α düzeyi azaldı.TİP2 DM ve İGT olan bireylerde PPG azaltılması KVH riskinide azaltır.

GD e eşlikeden Risk Faktörleri:

Beta hücre fonksiyonunda azalma ,

Yaşlılık,

Kc yetmezliği,

KBY,

Otonom nöropati,

Bilişsel fonksiyonlarda bozulma,

Tedaviye uyumsuzluk,

Polfarmasi,

Yemek zamanlamasının bozulması ,

Fiziksel inaktivite,

GD likle ateroskleroz arasındaki ilişki daha uzun süreli ve çoklu belirteç kullanılarak izlenmeli.

Bu kongre konuşmasının tekrar yazılmasında akılda kalması gereken temel bilği GD nın mikrovasküler komplikasyonu başlatan ve gelişimini sağlayan tüm yolakların aktive olduğunun bilinmesidir GD etkisi artan oksidatif stres aşağıda sayacağımız tüm yolakları aktive eder (12,14)

(1) Polyol yolağı
(2) hexosamine yolağı;
(3) protein kinase C aktivasyonu
(4) Advanced glycation end-products (AGEs) formasyonu

Bu yolaklarda mikrovasküler komplikasyonların oluşumun temelini oluşturur

GD'nın klinik bulğularına odaklanmak gerekir.Kronik hiperglisemi oksidatif stresi hücre yıkımını,vasküler hasarı artırır. Bu tabloyu hiperglisemideki dalğalanma daha da hızlandırır.Bu konudaki tartışmalar devam etmekle birlikte Vizit- vizit GD ile DM lu bireylerde KVH ve olayların prognozunu kötüleştirir.Hızlanmış bir aterosklerozise ve mikrovasküler hastalıklara neden olur. Populasyon çalışmaları PPG dalğalanmanın ve glisemik dalğanın büyüklüğünün mikrovasküler hastalıkların gelişim hızını daha çok artırdığını akla getirdi. Oksidatif stres markerları GD saptanması için plasma or idrar 8-iso-PGF2 yaygın kullanıldı. Koroner risk faktörlerinin azaltılması GD ortaya çıkan oksidatif stres belirteçlerini azaltır.Dolayısı ile mikrovasküler hastalıklarıda ve tüm nedenli ölümleri de azaltır.Antihipertansif tedavi, statiler oksidatif stres markerlarının düzeyini düşürür.Multifaktoriel yaklaşım TİP1,2 DM lu bireylerde GD yı ve oksidatif stresi azaltır. Böylece LDL kolesterolün oksidayonu ve hücre içinde özellikle endotel de köpük hücre oluşumudaki azalma vasküler lezyonların oluşumunu geciktirir.GD da hiperglisemi ne kadar önemli ise hipoglisemide o kadar önemli.GD ya eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları azaltmak için hipoglisemide önlenmeli.Beta hücre rezervi azaldıkça GD daha fazla görülür.Tedavi seçenekleri arasında beta hücre fonksiyonunu geriye döndürecek modaliteler seçilmeli.Yaşlanma ile GD arasındaki ilişki yani GD artış akılda tutulmalı.(10-15)

Sonuç olarak:

GD ile mikrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturacak uzun süreli araştırmaya ihtiyaç varken oksidatif stresin etkisi yadsınamaz.GD önlenmesi KVH riskini azaltma yanında hastaların yaşam kalitesini ve tedavi menmuniyetini de arttırır.

Kaynaklar

1. Nathan, D.M.; McGee, P.; Steffes, M.W.; Lachin, J.M. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. Diabetes 2014, 63, 282–290.
2. Raz, I.; Ceriello, A.; Wilson, P.W.; Battioui, C.; Su, E.W.; Kerr, L.; Jones, C.A.; Milicevic, Z.;Jacober, S.J. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial vs. fasting/premeal glycemia. Diabetes Care 2011, 34,1511–1513.
3. Sarwar, N.; Gao, P.; Seshasai, S.R.; Gobin, R.; Kaptoge, S.; di Angelantonio, E.; Ingelsson, E.;Lawlor, D.A.; Selvin, E.; Stampfer, M.; et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration,and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet2010, 375, 2215–2222.
4 . Holman, R.R.; Paul, S.K.; Bethel, M.A.; Matthews, D.R.; Neil, H.A. 10-year follow-up of intensiveglucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008, 359, 1577–1589.
5. Currie, C.J.; Peters, J.R.; Tynan, A.; Evans, M.; Heine, R.J.; Bracco, O.L.; Zagar, T.; Poole, C.D.Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study.Lancet 2010, 375, 481–489.
6. Dungan, K.M.; Buse, J.B.; Largay, J.; Kelly, M.M.; Button, E.A.; Kato, S.; Wittlin, S.1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. Diabetes Care 2006, 29,1214–1219.
7. Cavalot, F.; Pagliarino, A.; Valle, M.; di Martino, L.; Bonomo, K.; Massucco, P.; Anfossi, G.;Trovati, M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality intype 2 diabetes in a 14-

year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.Diabetes Care 2011, 34, 2237–2243.

8. Torimoto, K.; Okada, Y.; Mori, H.; Tanaka, Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc. Diabetol. 2013, 12, 1.
9. Torimoto, K.; Okada, Y.; Mori, H.; Tanaka, Y. Low levels of 1,5-anhydro-D-glucitol are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 2014, 13, 99.
10. Hirakawa, Y.; Arima, H.; Zoungas, S.; Ninomiya, T.; Cooper, M.; Hamet, P.; Mancia, G.; Poulter, N.;Harrap, S.; Woodward, M.; et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: The ADVANCE trial. Diabetes Care 2014, 37, 2359–2365.
12. Monnier, L.; Mas, E.; Ginet, C.; Michel, F.; Villon, L.; Cristol, J.P.; Colette, C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006, 295, 1681–1687.
13. Selvin, E.; Rawlings, A.M.; Grams, M.; Klein, R.; Sharrett, A.R.; Steffes, M.; Coresh, J.Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: A prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2, 279–288.

.14. Ceriello, A.; Novials, A.; Ortega, E.; la Sala, L.; Pujadas, G.; Testa, R.; Bonfigli, A.R.;Esposito, K.; Giugliano, D. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy controlsubjects and subjects with type 1 diabetes. Diabetes 2012, 61, 2993–2997.

15. Yoshifumi Saisho :Glycemic Variability and Oxidative Stress:A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 18381-18406; doi:10.3390/ijms151018381.

ÜÇLÜ ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ KOMBİNASYONU

Prof. Dr. Mustafa SAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

Diyabet, çalışmalarda yedinci sık ölüm sebebi olarak görülmektedir. Diğer ölüm sebeplerinin aksine rölatif diyabete bağlı ölüm hızının arttığı görülmektedir (1,2). Ayrıca çalışmalarda diyabete bağlı ölüm hızlarının yanlış hesaplandığı kanısındayım. Koroner kalp hastalığına ya da serebrovasküler olaylara bağlı ölümler diyabetten bağımsız olarak hesaplanmaktadır. Belki de diyabet çağımızın en sık ölüm nedeni hastalığı olabilir.

Tip 2 diyabet hastalarında tanı anında bile yaklaşık olarak yarısında diyabet komplikasyonlar saptanabilmektedir (3).

Progresif beta hücre kaybı tanı öncesinde başlamaktadır. Aslında hiçbir oral ilacın beta hücre fonksiyonlarını net olarak geriye döndürücü veya yavaşlatıcı bir etkisi yoktur (4,5,6). İnsülin, metformin ve sülfonüre grubu ilaçların beta hücre kaybını azaltıcı etkileri yoktur. Thiazolidinedionlar'ın ve Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) analoglarının beta hücresini koruyabileceğini dair yayınlar olsa da bunların klinik sonlanımlara etkisi ile ilgili bilgi yeterli değildir. GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP 4) inhibitörleri beta hücre fonksiyonu üzerine etki çalışmaları çelişkilidir (7). Diyabet tedavisinde kulanılan ajanların hiçbirinin üçüncü ajan olarak tedaviye eklenmesinin glisemik kontrolünün sürdürülebilirliği üzerine yeterli bilgi yoktur (8). En uzun çalışma yaklaşık bir yıllıktır. Çoğunda HbA1c değerlendirilmiştir. Sonuç olarak glisemik kontrol sürdürülmektedir. Tanıdan 5 yıl sonra hastaların yarısında A1c hedefine ulaşabilmek için insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. UKPDS göre 3 yılda 50%, 9 yılda 75 % hasta kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyar. Sülfonüre alan hastaların yaklaşık 70%'inde sekonder yetersizlik 5 yıl içerisinde gelişmektedir. Hatta insülin tedavisine rağmen A1c hedeflerine ulaşabilen hasta oranı oldukça azdır. Bunun sebebinin de insülin titrasyonunun uygun yapılmaması ve tedavi rejimine uyumdaki zorluklar gibi görünmektedir (9). Erken kan şekerinin regülasyonu hafıza ve miras etkisi (legacy) ile uzun dönem komplikasyonların gelişmesini azaltmaktadır (10). Bu nedenle erken agresif tedavinin basamaklı tedaviye göre ve erken insülin tedavisi tedavilerinin yararlı olabileceğini iddia eden otörler mevcuttur. Bu konuda erken agresif tedavinin yararlı olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi erken insülinizasyonun kardiyovasküler mortalite açısından olumlu etkisinin gösterilemediği çalışmalar mevcuttur(11,12). Hatta metformin sonrası insülin ve sülfonüre tedavilerinin kardiyovasküler mortalite açısından karşılaştırıldığı bir metaanalizde insülin eklenen hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (13).

Tip 2 diyabetin patogenezini tamamen net

olarak bilmediğimizden bu konuda yeteri kadar iyi ilaçlarımız olduğunu söyleyemeyiz. Genellikle ilaçlar araştırmaları ve buna yönelik yatırımlar da çoğu zaman yanlış bakış açısına göre yapılmaktadır. Bu nedenle bu araştırmaların olumlu sonuçlara ulaşması bir miktar tesadüf ve şans gerektirmektedir. Yaklaşık 10-15 yıla ihtiyaç duyulmaktadır. Negatif çalışmaların yayınlanmaması ise durumu net olarak görmemizi engelleyen bir bias oluşturmaktadır.

İlk oral diyabet ilacının kliniğe girişinden 50 yıldan fazla zaman geçti, tedavi amaçlarımız konusunda da genellikle bir yanılgı olduğunu söyleyebiliriz aslında bir hastayı primer tedavi amacı varsa ölüm riskinin normale döndürülmesidir. Fakat bu konuda gerek oral anti-diyabetik ajanların gerekse insülin tedavilerinin verileri yeterince kanıta dayalı değildir. Fakat bu amaçlara yönelik iyi hazırlanmış çalışmalar oldukça azdır. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce yeterli kardiyoasküler güvenilirlik testinden geçmemektedir. Kan şekerini düşürmek neredeyse bir ilacın piyasaya çıkması için yeterli fakat bir ilaç kan şekerini düşürürken aynı zamanda hastanın yaşam süresini kısaltabilir.

Bilgilerimizin sürekli yenilendiği bir ortamda bu ilaçlar ile ilgili doğru bildiğimiz bazı durumların gelecekte aslında çok da doğru olmadıklarını öğrenmek çok şaşırtıcı olmayacaktır.

Antidiyabetik ajanların kardiyovasküler güvenilirlik çalışmalarının kanıt düzeyi oldukça zayıftır (14) (Tablo1). Diyabet ilaçlarının makrovasküler hastalığı sonlanım noktası olarak gören iyi dizayn edilmiş, yeterli, istatistiki güçte karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları yoktur. Bunun sebebi daha önceki sağlık politikasının tedavi hedefi olarak glukosentrik olması (Etkinlik A1c). Çalışmaların çoğunda yüksek kardiyovasküler risk elimine edilmiştir.

Tablo 1: Kardiyovasküler güvenilirlik çalışmalarının kanıt düzeyleri

SONLANIM	Kanıt düzeyi
Tüm sebeplere bağlı ölümler	Düşük- Çok düşük
KV hastalığa bağlı ölüm	Düşük- Çok düşük
Nonfatal MI veya Felç	Düşük- Çok düşük
Periferik damar hastalığı	Düşük- Çok düşük
Mikrovasküler sonlanımlar	Düşük- Çok düşük

Metformin tedavisinin diğer tedavilere göre kanıt düzeyi daha güçlü olarak özellikle kilolu tip 2 diyabet hastalarında mortaliteyi azalttığını söyleyebiliriz (6).

Güvenlik sorunu neden ile bazı ürünler kısıtlama alınca doktor ve hastalar diğer ürünlere yönelmektedir. Randomize çalışmalar yeterli olmadığından metanaliz ve posthoc çalışmalarına bağlı kalınmaktadır. İlaç gelişimi ve güvenilirlik arasında bir denge kurulması gerekmektedir.

İnkretin bazlı ilaçların kardiyovasküler sonlanımı ile ilgili kısa sürelidir ve henüz tamamlanmamış çok sayıda çalışma mevcuttur genel olarak olumlu gibi görünmektedir (15,16). Ayrıca, Glp-1 analoglarının halen pankreas açısından güvenilirliğini tartışmalıdır (17). Bu nedenle üçlü ilaç kombinasyonlarında alternatif ilaç sayısı oldukça kısıtlanmıştır. Gerek ucuz olması gerekse uzun yıllardır kullanımda olması nedeni ile sülfonüre türü ilaçlar genellikle ikinci eklenen ilaç olmaktadır. Metformin ve sülfonüre tedavilerine eklenecek üçüncü ilaç konusunda görüş birliği yoktur.

Birçok kılavuz üçüncü ilaç olarak insülin tedavisine geçilmesini üçüncü bir oral ilaç eklenmesine daha çok tercih edilmektedir (18,19).

Sağlıkta İlaç ve Teknoloji Kanada Ajansı Protamin hagedorn NPH (ucuzdur) önerilir (A1c 'de %1.2) ve 2 kg kilo alımı ciddi hipoglisemi seyrek saptanmıştır. Oral ilaçlara göre insülin tedavisinin uzun dönem güvenirlik verileri (UKPDS) daha fazladır (19). Meglitinidlerin üçüncü ajan olarak alfa glukozidaz inhibitörleri A1c düşüşünü metformin sülfonüreye göre anlamlı düzeyde sağlayamamaktadır. Ayrıca sülfonüreler ile meglitinidlerin mekanizmaları benzer olduğundan metformin sülfonüre kombinasyonuna eklenmesi doğru değildir (19). Farklı etki mekanizması olan ilaçlar ön planda düşünülmelidir. (DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 agonistleri, Tzd'ler ve insülin anlamlı A1c azalması sağlamaktadır (0.9-1.2 %).

Üçüncü ajan olarak bazal insülin, bifazik insülin, bolus insülin, Tzd'ler 2-5 kg civarında kilo alımına yol açarken, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidaz inhibitörleri nötr etki göstermektedir. GLp-1 agonistleri ise 1.6 kg kilo azalması sağlamaktadır (19).

İkinci ilaç sonrası eklenen tedavide hasta uyumu, yan etkilerin durumu, bireyin tercihi ve farklı mekanizması olan ajanların birlikte kullanılması daha mantıklı görülmektedir. Tedavi seçeneği seçilirken bireysel çözümler ön planda tutulmalıdır.

Oral antidiyabetik ajanların olumlu ve yan etkileri değerlendirilirken de dikkat edilmesi gerekmektedir. Kilo değişimi göreceli bir kavramdır hangi kilonun üzerinde bir değişim anlamlı kabul edilebilir bu konu tartışmalıdır. O nedenle bu yan etki ya da ilacın faydalı etkisi değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

Çoğu zaman ilaçların kombine üretimi hastanın uyumu ve doz ayarlaması oldukça zordur. İlaçlar kombine olarak üretilmişler ise en iyi zaman sabah ana öğün öncesi verilebilir.

Kombinasyon tedavisinin sinerjistik ya da additif değildir (1+1 ≠2). İkinci veya üçüncü ilaç olarak eklenen etkisi ilk ilaç olarak eklenen ilaçtan daha azdır. Bu göz önünde bulundurulmalıdır.

- İkinci ilaç eklenmesi (-0.85%)-(-1.2%)
- Üçüncü ilaç eklenmesi (-0.53%)-(-0.91%) (ref 20)

Kullanılan ilaçların yan etkileri (hipoglisemi ve kilo artışı), komorbiditeler (koroner asrter hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği v b.) yanında tahmini etki oranları da göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2). Kar zarar oranı her bireyde ayrıca değerlendirilmelidir. Hasta için neyin önemli olduğunu anlamak, çekincelerini tartışmak ve Hasta ile birlikte tedavi kararını vermek gereklidir. Üçüncü ilaç olarak eklenen ajanların eklenmesi sonrası ciddi hipoglisemi sık görülmemiştir. Fakat aslında ciddi hipoglisemiyi saptayabilecek örneklem büyüklüğü çoğu çalışmada yoktur. Diyabet hastalarında hipoliseminin en önemli mortalite nedenlerinden biri olduğu unutulmamalıdır.

Metformin ya da sülfonüre verilemiyor ise üçüncü oral ajan eklenmesi yerine insüline geçilmesi daha mantıklı olacaktır.

Vücut kitle indeksi yüksek bireylerde ön planda üçüncü ajan olarak GLP-1 analogları düşünülebilir.

Tablo 2: Diyabet tedavisinde kullanılan yöntem ve ilaçların A1c, açlık şekeri ve kilo üzerine etkileri

	AKŞ'de azalma	A1C'de azalma	KİLO
Yaşam tarzı değişikliği	40-60 mg/dl	%1.0-2.0	- (2-4 kg)
Metformin	50 mg/dl	%1.5	-(0-2 kg)
İnsülin	50-80 mg/dl	%1.5-2.5	+ (2-4 kg)
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0	+ (1-2 kg)
Glinidler	30 mg/dl	%1.0-1.5	+
Tiazolidinedionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4	+ (2-4 kg)
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.7	Nötral ?
GLP-1 analogları	20-30 mg/dl	%0.5-1.2	-(1-3 kg)
DPP-4 inhibitörleri	20-25 mg/dl	%0.5-0.8	Nötral ?

Kombinasyon tedavisi planlanırken aynı etki mekanizmasına sahip ilaçlardan ziyade farklı mekanizmaları olan ilaçların kombinasyonları ön planda düşünülmelidir.

Tablo 3: İlaçların etki mekanizmaları ve kilo üzerine etkileri (Ref. 21)

Etki	Metformin	SU	Glinidler	TZD	AGİ	GLP-1 RA	DPP-4 inhibitörleri
Insulin sekresyonu							
Insulin sensitivite ve etkisi							
Hepatik glukoz üretimi							
Mide boşalma/glukoz emilimi							
Tokluk hissi							
Kilo					**0**		**0**

Kombinasyon tedavileri ve multi- ilaç kullanımı yan etkilerde artma ve uyumda azalmaya sebep olabilir. Çevre ve genetik ilacın etkisini değiştirebilir.

Üçüncü ilaç olarak eklenen ilaçlar arasında etkinlik (A1c düşüş) açısından anlamlı bir fark yoktur (22). Opsiyonlar hasta tercih ve özelliklerine göre belirlenmelidir. İnsülin daha fazla kilo alımına yol açıyor gibi görülmektedir. GLp-1 agonistleri daha az kilo alımı ve daha az hipoglisemiye sebp olmaktadır. Ciddi hipoglisemi sıklığını insülin kullanımı iki katına çıkarıyor olsa da çoğu hastada ciddi hipoglisemi çok sık değildir.

Tüm kılavuzlarda üçlü oral antidiyabetik tedavi ikili oral antidiyabetik tedavi altında yetersiz kontrol sonrası bir tedavi alternatifi olarak uzman görüşü ile gösterilmektedir. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu'nun hazırladığı diyabet tanı ve tedavi rehberine (2015) göre iki oral antidiyabetik ajan kullanan ve tedavi optimizasyonundan 3-6 ay sonra HbA1C değeri % 7.5 değerinin üzerindeki hastalarda yaklaşım, tedaviye diğer grup OAD'lerden birisi veya bazal insülin eklenmesidir (23).

''İnsülin diyabet için kür sağlamaz, sadece tedavi sağlar,, Frederick G Banting - 1925 Nobel konuşması

Henüz hiçbir ilaç kür sağlamamıştır. Çok daha iyi ajanlara ihtiyacımız mevcuttur.

Umut alevi 1989 yılında Banting'in ve bu hastalıktan kaybedilenlerim anısına Kraliçe Elizabeth tarafından Kanada Ontorio şehrinde yakılmıştır. Diyabet ile ilgili kür sağlanana kadar bu alev yanacaktır. Sanırım diyabet kürünü bulan araştırma ekibi tarafından söndürülecektir. Bu alev insülinin kür değil sadece bir tedavi olduğunu da hatırlatmak umudun bir sembolü olmak amaçları ile düşünülmüştür.

Nobel alan Türk bilim insanı Aziz Sancar'ın izinden giderek umarım bir genç Türk araştırma ekibi bu alevi söndürüp insanlığa önemli bir katkı sağlar.

Kaynaklar

1. American National Diabetes Statistics Report, 2014
2. McKinlay J et al. US public health and the 21st century: diabetes mellitus.Lancet 2000.356(9231)757-61
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 UKPDS Group British Medical Journal 1998;317:703-713
4. Lebovitz HE. Diabetes Rev. 1999;7:139-153
5. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA Contributions of β-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired

Fasting Glucose Diabetes Care May 2006 vol. 29 no. 5 1130-1139

6. Turner RC, Cull CA, Frighi V et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 2000 Jun 2;281(21);2005-12.
7. Sarah D. Corathers, Shawn Peavie, Marzieh Salehi Complications of Diabetes Therapy Endocrinol Metab Clin N Am 13;42:947-70
8. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med. 2012 Jun 4;6(2):e62-74. Print 2012. Review.
9. Rubino A1, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. Diabet Med. 2007 Dec;24(12):1412-8.
10. UKPDS Group 80. Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359:1577–1589
11. Harrison LB, Adams-Huet B, Li X, Raskin P, Lingvay I. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial. J Investig Med. 2014 Apr;62(4):676-86.
12. ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med. 2012;367:319-328.
13. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes.JAMA. 2014 Jun 11;311(22):2288-96.
14. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S.Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):602-13.
15. Engel SS, et al. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:3.
16. Monami M, et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:38-47.
17. Egan AG1, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. N Engl J Med. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment.2014 Feb 27;370(9):794-7.
18. Type 2 diabetes in adults: management NICE guidelines [NG28] Published date: December 2015
19. Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) CADTH) Optimal Use Report Volume 3, Issue 1B July 2013
20. Flory JH, Small DS, Cassano PA, Brillon DJ, Mushlin AI, Hennessy S. Comparative effectiveness of oral diabetes drug combinations in reducing glycosylated hemoglobin. J Comp Eff Res. 2014 Jan;3(1):29-39.
21. Rodbard H, Endocr Pract. 2009;15:540-559; Drucker D, Diabetes Care. 2010;33:428-433
22. Gross JL, Kramer CK, et al Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis.Ann Intern Med. 2011 May

DİYABET TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİNİN YERİ

Doç. Dr. Müyesser Saykı ARSLAN[1], Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI[1,2]
[1] *Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği*
[2] *Hacettepe Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

ÖZET

Tip 1A diyabet pankreatik adacık hücrelere self toleransın progresif kaybı ve hücrelerin hasarı ile birlikte aşikar hipergliseminin geliştiği bir hastalıktır. İmmunoterapinin hedefi hastalığın gelişimini önleyerek otoimmun süreci durdurma veya klinik tanı aşamasında müdahale ederek rezidual beta hücre rezervini korumaktır. Tip 1 diyabetle ilgili hayvan modelleri ve insan çalışmaları tip 1 diyabetin immunpatogenezini aydınlatarak immunomodulatör ajanların kullanımına yön vermiştir. Son klinik çalışmalarda anti-CD3 monoklonal antikoru ve glutamik asid dekarboksilaz (GAD) peptidi insülin üretiminin kaybını azaltmakta başarılı bulunmuştur. Araştırmacılar immunolojik toleransın elde edilmesi ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi amacıyla yeni ve kombine tedavilere yönelmektedir.

Giriş

Tip 1 diyabet genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan insülin üreten pankreatik hücrelerin hasarı ile seyreden progresif otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada çocukluk çağında tip 1 diyabetin yıllık artışı %3-5'tir (1-3). Son 20 yılda tip 1 diyabetin önlenebilmesiiçin çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Klinik ve deneysel kanıtlar pankreas hücrelerinin self tolerans kaybı ile birlikte otoreaktif immun hücrelerin ortaya çıktığını göstermiştir. İmmünmodulator tedavinin amacı self toleransı sağlamak ve pankreas adacıklarına gelişen otoimmun cevabı azaltarak öglisemi elde etmektir.

Tip 1 diyabetin güncel tedavisi insülin replasmanıdır. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması'nda (DCCT) intensif glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığı, stimule C-peptid düzeyinin 0.2pmol/L olduğu olgularda glisemik kontrolün daha iyi olduğu, hipogliseminin ve uzun dönemde komplikasyon gelişme oranının azaldığı gösterilmiştir (4). Bu nedenle pre-tip 1 diyabetin disglisemik/normoglisemik evresinde ve diyabet tanısı aldıktan sonra mevcut insülin sekresyonunun korunması veya artırılması önemli bir hedeftir. Bu kapsamda test edilen immunolojik stratejiler komplike faz II klinik çalışmalardan oluşmakta ve sonuçları da β hücre fonksiyonlarını korunması açısından hayal kırıklığına uğratmaktadır. Çok az sayıdaki çalışmada bireylerde geçici fayda elde edilebilmiştir (5-7). Ayrıca tip 1 diyabetli olguların birinci derece akrabalarında otoantikor pozitifliği %3.5 olması faz 2 immun önleme çalışmalar için gerekli sayıda hastanın bulunmasına bir engel oluşturmaktadır (8). Başlıca güncel stratejiler; a. Adacık otoimmunitesini tetikleyen inek sütü ve gluten gibi çevresel

faktörlerden kaçınılması, intakt insülin, insülin veya proinsülin peptidler, GAD 65 veya heat shock protein (HSP) gibi adacık otoantjenlerini kullanarak antijen özgü aşılama uygulanılması, b. Oral nikotinamid veya Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı gibi hafif modulasyondan immunsupresyon ve hücresel tedavileri içeren antijene özgü olmayan sistemik tedavi uygulanması, c. Prediyabetin dalgalı seyrinin engellenmesi için apopitozun supresyonu ile birlikte β hücre stimulasyonunun uyarılması, d. Kilo kaybının sağlanması ve idamesi, fiziksel aktivite gibi metabolik modifikasyonlar ve β hücrenin dinlendirilmesi (9).

İmmunopatogenez

Preklinik çalışmalarda kanıtlanan T hücrelerinin kendi antijenlerine karşı tolerans yetmezliği ve immün modulatör tedavilerin etkilerinden yola çıkılarak insan çalışmaları yapılmıştır. Preklinik çalışmalar büyük hayvan modeli olmadığı için obez olmayan diyabetik farelerin (NOD) üzerinde yapılmıştır. Longitidunal çalışmalar genetik duyarlı bireylerde otoimmunitenin doğum sonrası aylar içinde ve aşikar hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıktığını göstermiştir (10,11). Prediyabetik olgulardan elde edilen bilgiler primer otoimmun cevabın insuline karşı gelişen T hücre aracılı cevap olabileceği yönündedir (12). Yatkın bireylerde insülin otoantikorları 6-12 aydan itibaren saptanabilmektedir (13). Otoimmunitenin progresyonu ile birlikte otoantikor cevabında artma, glutamik asid dekarboksilaz 65 (GAD 65) ve tirozin fosfatazlar, insülin antikoru -2 (IA-2) ve (IA-2) gözlenmektedir (14). Diyabetin ortaya çıkma riskinin pozitif otoantikor sayısı ile ilişkili olması hastalık progresyonunun otoantijenik repertuarın yayılması ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir (8,15). Tip 1 Diyabet Önleme Çalışması'nda (DPT-1) 5 yılda tip 1 diyabet gelişme riski tek antikoru pozitif olan bireylerde %6 iken 4 antikoru pozitif olanlarda %60'dan fazla bulunmuştur (15). Pankreas beta hücrelerindeki otoimmun yıkımın ileri safhalarında klinik tanıdan önce metabolik bozukluklar tespit edilmektedir (16). Metabolik ve otoantikor testlerinin birlikte kullanımı tip 1 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında tip1 diyabet gelişme riskinin 6 yılda %90 olduğunu göstermektedir (14). Bu gözlemler klinik çalışmaların düzenlenmesinde önem taşımaktadır.

İmmün modulasyon: Önleme, ortadan kaldırma (reversal):

Optimal strateji semptomatik tip 1 diyabet gelişiminden önce müdahale ederek otoimmun süreci geri çevirmektir (immun önleme). Sekonder strateji ise tip 1 diyabet tanısı sırasında mevcut olan hücre rezervini korumaktır (immunoreversal). Her iki strateji birbirini tamamlamakta ve toleransı elde ederek otoimmunitenin remisyonunu indüklemeyi amaçlamaktadır (17). Tolerans daimi immunsupresyona gerek kalmadan otoimmunitenin ortadan kaldırılmasıdır.

Antijene özgü immün modulasyon

Antijene özgü tedaviler otoimmun cevabın tetiklenmesinde ve ilerlemesinde rol alan anahtar spesifik antijenlere cevabı modifiye ederek toleransı tekrar oluşturmaktır (18). Hayvan modellerinde modifiye hücrelerin regulatuar özellikler gösterdiği ve otoreaktif T hücreleri inhibe ettiği gösterilmiştir (19,20).

İnsülin: Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarına uygulanan parenteral insülin diyabete progresyonu anlamlı olarak azaltmıştır (21). Bu çalışmadan yola çıkılarak DPT-1 çalışması yapılmış ve oral ve parenteral insülin uygulamasının etkileri değerlendirilmiştir (DPT1). Bu çalışmada yeterli sayıda hasta alabilmek için 84.228 birey taranmıştır ve hastalar parenteral – plasebo ve oral insülin –plasebo olarak iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda insülinle tedavi eden grupla plasebo alan arasında diyabete progresyon açısından farklılık saptanmamıştır. 5 yıllık diyabet gelişme riski daha düşük olguların alındığı oral insülin grubunda da hastalık progresyonu üzerinde etki bulunmamıştır.

Ancak alt grup analizinde oral insülinle tedavi edilen gruptaki yüksek insülin titresine sahip olgularda tedavi etkisi saptanmıştır (22). İntranazal insülinin etkinliği de değerlendirilmiş ve tip 1 diyabet gelişimini önlemediği tespit edilerek çalışma erken sonlandırılmıştır (23). İnsülinin otoimmunite üzerinde etkisinin olmaması birçok faktörle ilişkili olabilir. Finlandiya çalışmasında kullanılan insülin diyabetojenik epitop içeren preproinsulin içermemektedir (24). Bu çalışmaların pozitif sonuçları olmamakla birlikte gelecekteki immun önleme ve antijen özgü çalışmalara yön vermektedir. Ayrıca bir tolerojen olarak insülinin etkisinin insanlarda mekanistik seviyede olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabet gelişimi açısından yüksek riskli bireylerde (4-30 yaş) mukozal (intranazal) insülinin etkisini belirlemek amacıyla başlayan çalışmanın sonuçları henüz bilinmemektedir (NCT00336674). Yine Alleva ve arkadaşları modifiye insülin B9-23 peptidinin (faz 1) yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda Th2 regulatuar hücrelerini koruduğu göstermiş ve multidoz çalışması planlanmıştır (25).

Glutamik asid dekarboksilaz 65: GAD, nöron ve pankreatik hücrelerde bulunan glutamattan inhibitör bir nörotransmitter olan gaba- amino butirik asit üretiminden sorumludur. GAD 65 izoformu tip 1 diyabette majör otoantijendir. GAD 65 tedavisi CD4 pozitif T hücre populasyonunda Th1 (hücresel)'den Th2 (humoral) cevaba kaymasına neden olmaktadır (26). Ayrıca Treg populasyonunda toleransın tekrar sağlanmasına ve otoimmunitenin önlenmesini indüklemektedir (27). Tanıyı takiben 18 aylık süreçte, anti GAD pozitif ve rezidüel C-peptidi olan tip 1 diyabetli 1. ve 30. günlerde olmak üzere iki doz GAD uygulanmış ve tanıyı takiben 6 ay içinde tedavi edilen grupta 30. ayda C-peptid düzeylerinde anlamlı düzelme bulunmuştur. Tedaviyi takiben anti GAD antikorunda bir artış saptanmış ancak takibinde progresif düşme olmuştur (28).

Diapep 277: İnsan ve hayvan tip 1 diyabet modellerinde Diapep 277'nin (Heat shock Protein (HSP 60)'ın 437-460. pozisyonuna denk gelmekte) immundominant epitop olduğu gösterilmiştir. Diyabet tanı anında uygulanan Diapep 277'nin etkisinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (29-31). Genç çocuklarda etkisi bulunmamaktadır.

Antijene özgü olmayan immün modulasyon: Antijen özgü olmayan tedaviler immun sistemi modifiye ederek pankreatik beta hücrelere olan immun cevabı baskılamaktadır. Bu ajanların kullanım endikasyonları ve zamanlaması spesifiteleri ve yan etki profillerine göre belirlenmektedir. Tedaviyle beklenen immunolojik toleransın kazanılması ve ilaç kesildikten sonra da etkinin idamesidir. Anti CD3 antikoru T regulatuar hücreleri indükleyerek bu beklentiyi karşılamaktadır (32,33). Yeni tanı diyabet saptanan hastalarda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Sistemik immunsupresyon (Siklosporin, Azatiopürin, Prednizon): Organ transplantasyonunda uygulanan immun supresif tedavi tip 1 diyabetli hastalardaki otoimmun hastalığın immun modulasyonla tedavi edilebileceğine işaret etmesi üzerine spesifik olmayan prednizon ve azatiopürin içeren T hücre immun supresif protokoller denenmiş immun reversal sağlayabildiği ve insülin gereksinimini azalttığı görülmüştür. Ancak tedavi kesildiğinde otoimmunite tekrar ortaya çıkmaktadır (34,35). Azatiopürinin tek başına yararsız olması, siklosporinin nefrotoksisite yapması, prednizonun insülin direnci yaparak tip 1 diyabet gelişimini hızlandırması klinik kullanımlarını kısıtlamıştır (36). Son çalışmalarda mikofenolat mofetil ve daklizumab (anti-CD25/interlökin reseptör antikoru) kombinasyonu denenmiş ancak C-peptid kaybını engellemediği görülmüştür (37).

Biyolojik immun modulatörler

Anti-CD3(OKT3) mAb: Solid organ allograft rejeksiyon durumlarında ilk kullanılan monoklonal antiikordur. Anti CD3 antikorlar T hücre reseptör-CD3

kompleksine bağlanarak etki göstermektedir. Anti CD3 mAb'nın mitojenik potansiyelini minimize edebilmek için insan CD3 spesifik Fc modifiye mAb üretilmiştir. Teplizumab (hOKT3l Ala-Ala) ve otelixizumab (chAglyCD3) tip 1 diyabetli hastaların tedavisinde kullanılmıştır (38,39). Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda uygulanan tek kür teplizumab tedavisi C-peptid cevabında düzelmeye neden olmuştur. C-peptid düzeyi 1. ve 2. yılda stabil seyretmiş ancak takibinde azalma olmuştur. Buna rağmen C-peptid düzeyi tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı daha yüksek bulunmuş ve daha düşük HbaA1C ve insulin dozunda azalma elde edilmiştir (40,41). Otelixizumab ile tedavi edilen grubun 18. ayında devam eden insülin sekresyonu ve düşük egzojen insülin gereksinimi olmuştur (42).

Rituksimab (Anti–CD 20): Rituksimab antikoru tüm immatür ve matur B lenfositlerde bulunan CD20 transmembran reseptörleri hedef almakta ve B hücre deplesyonuna neden olmaktadır. Bir çok otoimmun hastalıkta kullanılan bu ajanın kesilmesinden sonra hastalığın tekrar relapsı ajanın tolerojenik etkinliğinin olmadığını göstermektedir (43,44). Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalara haftada bir kez olmak üzere 4 haftalık uygulanan rituksimab tedavisinin sonuçları beklenmektedir.

Abatasept (CTLA4-Ig): Abatasept (sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4–immunoglobulin/CTLA4-Ig) CD28 aracılığı ile T hücre aktivasyonuna yol açmaktadır. Regulatuar T hücreleri de CTLA4 eksprese etmektedir. İlginç olarak CTLA4 polimorfizmi insanlarda tip 1 diyabete yatkınlığa neden olmaktadır. CD28 eksik NOD farelerde CD4 regulatuar T hücrelerinin gelişiminde bozulmaya bağlı akselere diyabet geliştiği gözlenmiştir (45).

Kombinasyon tedavileri: Anti CD3, GAD65 ve diğer tedaviler başarılı olsa da metabolik bozukluları tamamen ortan kaldıramamakta ve stabil C-peptid cevabı elde edilememektedir. İmmunitenin ortadan kalkması ve toleransın elde edilmesi için çok sayıda immunteropatik ajan kombine edilebilir. Tamamlanan faz 1 çalışmada IL2 ve Rapamisin kombinasyonu ortamdaki inflamasyonu artırdığı ve C-peptid düzeyini azalttığı saptanmıştır. Bu kombinasyonda Treg'lerde artış ve beta hücre hasarını durdurma amaçlanmıştır ancak Treg'lerde artışa rağmen beta hücre kaybı durdurulamamıştır (46). Gelecekte yapılacak çalışmalara homojen hasta populasyonunun alımı ve kombinasyon rejimine beta hücre rejenerasyonu sağlayacak ajanın kullanılması fayda sağlayabilir (47). Beta hücre rejenerasyon tedavisi ile hasarlı beta hücre kitlesini azaltmak amaçlanmaktadır. Bu tedaviler böbrek nakli yapılacak hastalarda adacık transplantasyonunu, kök hücrelerden veya öncüllerinden insülin üreten hücre elde edilmesini, proton pompa inhibitörü ve inkretin bazlı tedavileri kapsamaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda anti-inflamatuar IL-1 reseptör antagonistinin endojen üretimi beta hücre fonksiyonlarının korunması ile ilişkilidir (48).

Sonuç

İmmun modülatör ajanlarla ilgili klinik çalışmalar tip 1 diyabetin immunpatogenezini aydınlatmıştır. DPT-1 çalışmasından çıkan sonuç genetik yatkın bireylerde diyabet gelişiminin tahmin edilebilirliğidir. İmmun modülatör ajanlar ile beta hücre rejenerasyonunu sağlayan ajanların kombinasyonunu gelecekte ümit vaad etmekte ve hastalığın doğal progresyonunu değiştirilebileceği düşünülmektedir.

Tip 2 Diyabette Otoimmunite ve İmmunoterapi

Tip 2 diyabet prevalansının tüm dünyada giderek artması patogenezinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi modalitelerinin bulunması gerektiğini göstermektedir. Hiperglisemi ve hiperlipidemi immun sistem dahil tüm vücuttaki sistemlerde kronik toksisiteye yol açmakta ve buna bağlı meydana gelen oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi intraselluler homeostazı, doğal ve adaptif immun cevapları değiştirebilmekte ve inflamasyonu artırmaktadır (49). Tip 2

diyabetlilerin %10'unu oluşturan "latent autoimmune diabetes in adults (LADA)'da humoral cevap ve humoral cevap negatif bazı diyabetlilerin periferik kanında adacık proteinlere T hücre cevabı olduğu bildirilmiştir. Bu otoimmun cevapların altında yatan spesifik mekanizmalar henüz bilinmemektedir (49). Metabolik inflamasyonun ortadan kaldırılması tip 2 diyabetteki atipik immun cevabı ortadan kaldırabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla peroksizom proliferatör aktive reseptör-γ (PPAR- γ) agonistleri, interlökin 1 blokajı ve mezenkimal kök hücre, rezolvin, toll benzeri reseptör inhibitörleri,histon deasetilaz inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, sirtuin aktivatörleri, glitazarlar, B ve T hücrelerini hedefleyen tedaviler ve antijen özgü tedaviler potansiyel tedavi modaliteleri olarak araştırılmaktadır.

Kaynaklar

1. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes Epidemiology Research International Group Diabetes. 1990;39(7):858-64.
2. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care. 2000;23(10):1516-26.
3. Harjutsalo V1, Sjöberg L, Tuomilehto J.Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet. 2008;371(9626):1777-82.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
5. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54(6):1763-9.
6. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C, Kaufman L, Gorus F, Hilbrands R, Vandemeulebroucke E, Van de Velde U, Crenier L, De Block C, Candon S, Waldmann H, Ziegler AG, Chatenoud L, Pipeleers D.Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. Diabetologia. 2010 ;53(4):614-23. Epub 2010 Jan 14.
7. Skyler JS. Immune therapy for treating type 1 diabetes: challenging existing paradigms.J Clin Invest. 2015 Jan;125(1):94-6. doi: 10.1172/JCI79190. Epub 2014 Dec 15.
8. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Cowie C, Krischer JP, Chase HP, White H, Buckingham B, Herold KC, Cuthbertson D, Skyler JS; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Increasing the accuracy of oral glucose tolerance testing and extending its application to individuals with normal glucose tolerance for the prediction of type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care. 2007;30(1):38-42.
9. Rewers M, Gottlieb P. Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes: human trials and a look into the future. Diabetes Care. 2009;32(10):1769-82.
10. Roll U, Christie MR, Füchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. Diabetes. 1996;45(7):967–73
1. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, vd. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. Nature. 2005;435(7039):224–8.
2. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, vd. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996;45(7):926–33.
3. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, vd. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3896–902.
4. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. Diabetes. 1997;46(11):1701–10.
5. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, vd. The TrialNet Natural History Study of the

Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. Pediatr Diabetes. 2009;10(2):97–104.
6. Sherr J, Sosenko J, Skyler JS, Herold KC. Prevention of type 1 diabetes: the time has come. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(6):334–43.
7. Waldron-Lynch F, Herold KC. Advances in Type 1 diabetes therapeutics: immunomodulation and beta-cell salvage. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38(2):303-17, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2009.01.005. Review.
8. Fousteri G, Bresson D, von Herrath M. Rational development of antigen-specific therapies for type 1 diabetes. Adv Exp Med Biol. 2007;601:313-9. Review.
9. Cobbold SP, Nolan KF, Graca L, Castejon R, Le Moine A, Frewin M, Humm S, Adams E, Thompson S, Zelenika D, Paterson A, Yates S, Fairchild PJ, Waldmann H. Regulatory T cells and dendritic cells in transplantation tolerance: molecular markers and mechanisms. Immunol Rev. 2003;196:109-24. Review.
20. St Clair EW1, Turka LA, Saxon A, Matthews JB, Sayegh MH, Eisenbarth GS, Bluestone J. New reagents on the horizon for immune tolerance. Annu Rev Med. 2007;58:329-46.
21 . Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. Lancet. 1993;341(8850):927-8.
22. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1.Diabetes Care. 2005;28(5):1068-76.
23. Näntö-Salonen K1, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, Korhonen S, Erkkola R, Sipilä JI, Haavisto L, Siltala M, Tuominen J, Hakalax J,Hyöty H, Ilonen J, Veijola R, Simell T, Knip M, Simell O. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008 ;372(9651):1746-55. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61309-4. Epub 2008 Sep 22.
24. Di Lorenzo TP, Peakman M, Roep BO. Translational mini-review series on type 1 diabetes: Systematic analysis of T cell epitopes in autoimmune diabetes. Clin Exp Immunol. 2007;148(1):1-16. Review.
25. Alleva DG, Maki RA, Putnam AL, Robinson JM, Kipnes MS, Dandona P, Marks JB, Simmons DL, Greenbaum CJ, Jimenez RG, Conlon PJ, Gottlieb PA.Immunomodulation in type 1 diabetes by NBI-6024, an altered peptide ligand of the insulin B epitope. Scand J Immunol. 2006;63(1):59-69
26. Tian J, Atkinson MA, Clare-Salzler M, Herschenfeld A, Forsthuber T, Lehmann PV, Kaufman DL.Nasal administration of glutamate decarboxylase (GAD65) peptides induces Th2 responses and prevents murine insulin-dependent diabetes. J Exp Med. 1996;183(4):1561-7.
27. Tisch R, Liblau RS, Yang XD, Liblau P, McDevitt HO.Induction of GAD65-specific regulatory T-cells inhibits ongoing autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. Diabetes. 1998;47(6):894-9.
28. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortqvist E, Zerhouni P, Casas R. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(18):1909-20. doi: 10.1056/NEJMoa0804328. Epub 2008 Oct 8.
29. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, Vándorfi G, Takács J, Pánczél P, Barkai L, Madácsy L, Oroszlán T, Kovács P, Sütö G, Battelino T, Hosszufalusi N, Jermendy G. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials.Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(4):276-85.
30. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, Cohen IR, Roep BO.Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(4):269-75.
31 . Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, Vándorfi G, Takács J, Pánczél P, Barkai L, Madácsy L, Oroszlán T, Kovács P, Sütö G, Battelino T, Hosszufalusi N, Jermendy G.Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(4):276-85.
32. Bisikirska B, Colgan J, Luban J, Bluestone JA, Herold KC.TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs. J Clin Invest. 2005;115(10):2904-13. Epub 2005 Sep 15.
33. Chatenoud L, Bluestone JA.CD3-specific

antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. Nat Rev Immunol. 2007 ;7(8):622-32. Epub 2007 Jul 20. Review

34. Silverstein J, Maclaren N, Riley W, Spillar R, Radjenovic D, Johnson S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1988;319(10):599-604.
35. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, Carel JC, Frament N, Boitard C, Chaussain JL, Bach JF.Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. Diabetes. 1990;39(10):1264-72.
36. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group.Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). Diabetes Care. 2008 ;31(1):146-50. Epub 2007 Oct 24.
37. Rother KI, Spain LM, Wesley RA, Digon BJ 3rd, Baron A, Chen K, Nelson P, Dosch HM, Palmer JP, Brooks-Worrell B, Ring M, Harlan DM. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(12):2251-7. doi: 10.2337/dc09-0773
38. Bolt S1, Routledge E, Lloyd I, Chatenoud L, Pope H, Gorman SD, Clark M, Waldmann H. The generation of a humanized, non-mitogenic CD3 monoclonal antibody which retains in vitro mmunosuppressive properties. Eur J Immunol. 1993;23(2):403-11.
39. Alegre ML, Peterson LJ, Xu D, Sattar HA, Jeyarajah DR, Kowalkowski K, Thistlethwaite JR, Zivin RA, Jolliffe L, Bluestone JA.A non-activating "humanized" anti-CD3 monoclonal antibody retains immunosuppressive properties in vivo. Transplantation. 1994;57(11):1537-43.
40. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. Diabetes. 2005 ;54(6):1763-9.
41. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus.Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA.N Engl J Med. 2002;346(22):1692-8.
42. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes.N Engl J Med. 2005;352(25):2598-608.
43. Looney RJ.B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis.Rheumatology (Oxford). 2005;44 Suppl 2:ii13-ii17. Review.
44. Kazkaz H1, Isenberg D. Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Curr Opin Pharmacol. 2004;4(4):398-402.
45. Shevach EM. Immunology. Regulating suppression. Science. 2008;322(5899):202-3. doi: 10.1126/science.1164872.
46. Long SA1, Rieck M, Sanda S, Bollyky JB, Samuels PL, Goland R, Ahmann A, Rabinovitch A, Aggarwal S, Phippard D, Turka LA, Ehlers MR, Bianchine PJ, Boyle KD, Adah SA, Bluestone JA, Buckner JH, Greenbaum CJ; Diabetes TrialNet and the Immune Tolerance Network. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments Tregs yet transiently impairs β-cell function. Diabetes. 2012;61(9):2340-8.
47. Pozzilli P, Maddaloni E, Buzzetti R. Combination immunotherapies for type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2015 doi: 10.1038/nrendo.2015.8. [Epub ahead of print] Review.
48. Pfleger C, Mortensen HB, Hansen L, Herder C, Roep BO, Hoey H, Aanstoot HJ, Kocova M, Schloot NC; Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Association of IL-1ra and adiponectin with C-peptide and remission in patients with type 1 diabetes. Diabetes. 2008;57(4):929-37.
49. Zhao Y1, Jiang Z, Guo C. New hope for type 2 diabetics: targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. Autoimmun Rev. 2011;11(2):137-42. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.003. Epub 2011 Sep 22.

GESTASYONEL DİYABET TANI KARMAŞASINI NASIL ÇÖZECEĞİZ?

Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

Gestasyonel diyabet(GDM), gebelikte hiperglisemi ile ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır. Genetik olarak mevcut defekt, çevresel faktörlerin etkisiyle aşikar hale geçmektedir. Obezite ve gençlerdeki tip 2 diyabet epidemiyolojik çalışmalarına göre GDM, aslında tanı almamış diyabet olarak kabul edilmelidir. Tedavi edilmez ise perinatal morbidite ve mortalite artar. Doğru tanınması sayesinde uygun tedavi edilmesini sağlanır.

Araştırıcıların GDM tanı ve tedavisindeki kesim noktası değerleri üzerindeki görüşleri, yıllardan beri birbirinden uzaklaşan farklılıktadır. En azından bir jenerasyon döneminde bu konu tartışılmaktadır.

2005 yılında yapılan Avustralya Karbonhidrat Intolerans Çalışmasında(ACHOIS) gebelik süresince koruma programındaki GDM'lilerde perinatal perinatal komplikasyonların daha az görüldüğü saptanmış(1); 2009'daki bir çalışmada da(2) glukoz intoleransı olan gebelerin uygun tedavi edildiklerinde öncelikle vücut ağırlığında olmak üzere fetal komplikasyonlar da belirgin azalma saptanmıştır. İlki, gebelikteki GDM oranını saptamayı; ikincisi, GDM'li kadının gelecekteki diyabet gelişmesini belirleyici özelliklerini göstermeyi hedefleyen çalışmalardır. Her iki çalışmada GDM tanısında farklı metodlar kullanılsa da tedavi edilmenin avantajı aşikardır.

Maternal glukoz düzeyinin gebelikteki riskler ile olan ilişkisini göstermeyi hedefleyerek planlanan Hiperglisemi ve Gebelik Sonuçları(HAPO) Çalışmasında maternal glukozun en az düzeyde tutulduğunda fetal ve perinatal risklerin azaltıldığı gösterildikten sonra araştırıcılar tanıda da dil birliği sağlanması amacıyla Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği(IADPSG) oluşturulmuş ve IADPSG, 24-28 haftalık gebelerde 75 gr glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir (3).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association), yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini (50 gr glukozlu tarama testinin ardından 100 gr OGTT) benimsemişken, 2010 yılında "IADPSG" kriterlerinin uygulanmasını kabul etmiştir. (4) Buna karşın Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (ACOG) 2011 yılında GDM tanısında iki basamaklı testin kullanımında ısrarcı olduğunu açıklamıştır.

Ancak yeni kriterler kullanılarak tanındığında GDM'li gebe oranının % 18 lere ulaştığının görülmesi, başka deyişle prevalansın ikiye katlanması başka sorunlara yol açmıştır. Tanı için gereken maliyetin artışı ve gebeliğin "medikalleştirilmesi" algısı önemli problemler olarak tartışılmaya başlanmıştır. Ulusal Sağlık Sistemlerine yansıyan ekonomik yüklerin kaçınılmaz artışı tanıda ortak görüş birliği oluşturulması hususunu hala zorlamaktadır. Öte yandan IADPSG kriterleri ile gebelerin çoğunda açlık ve 1. saat glukoz değerleri ile tanı

sağlanmaktadır. Tanı alanların hedef glukoz değerlerine ulaşıp ulaşmadığına bakılmaksızın doğum tarihini erkene almak, doğum şeklini sezeryana döndürmek, pek çok bebeği yoğun bakım ünitesine almak gibi sonuçlar doğurmaktadır. Aslında potansiyel avantaj gibi duran bu girişimlerin her biri gerçek tehlike başlatıcısı da olabilir.

ACOG, 2013 yılında yeniden bir değerlendirme yapmış; IADPSG kriterlerini kullanarak tanı sağlanmasıyla anne ve bebek sonuçlarını düzelteceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını vurgulayarak, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek iki basamaklı testin kullanımının devamından yana olduğunu açıklamıştır. (5).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH: National Institutes of Health) uzmanları ise Mart 2013' te toplanan "GDM Tanısı için Uzlaşı Konferansı" ndan sonra yayınladıkları bildiride, "IADPSG" kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıtlar olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 gr glukozlu tarama testi ve arkasından 100 gr üç saatlik OGTT) önermişlerdir (6).

Çalışma grupları arasında tarama testleri ve glukoz eşik değerleri arasında belirli bir görüş birliği sağlanamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecologists), IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzelteceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek karşı çıkmaktadır(6)

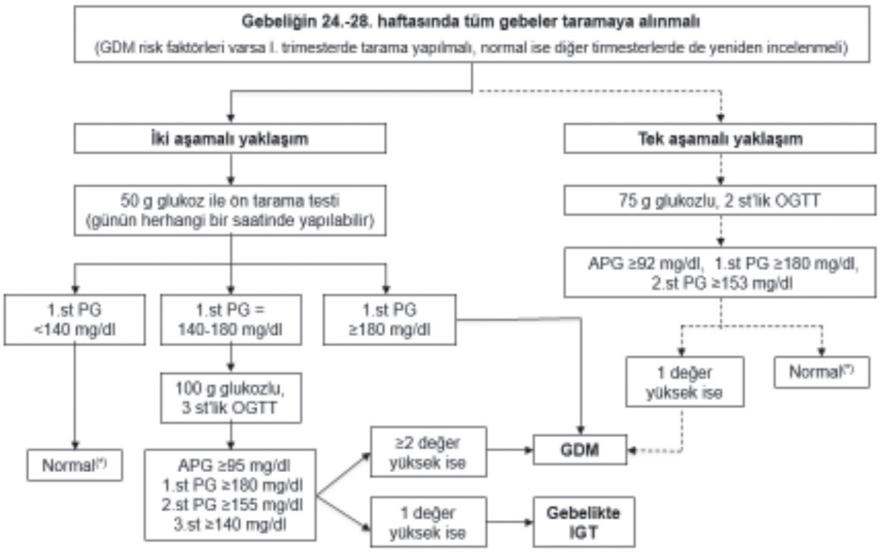
Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları arttırabileceğine işaret ederek iki tanı yönteminin karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamakta ve kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar, iki aşamalı (50 gr glukoz ile tarama ve ardından 75 veya 100 gr glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2015' e göre ağırlıklı olarak iki basamaklı yaklaşım önerilmektedir. Birinci basamak tarama testinde 50 gr glukoz içirildikten sonra 1. saat glukoz değeri 140-180 mg/dL bulunan kadınlara, GDM tanısını kesinleştirmek için 100 gr ile üç saatlik OGTT önerilir. Elli gram glukozlu tarama testinde 1. saat glukoz değeri ≥180 mg/dL bulunması durumunda ikinci basamak tetkike gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilerek izlenmelidir. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın tek basamaklı tanı testi; doğrudan 75 gr glukozlu iki saatlik OGTT yapılabilir. TEMD 2015 kılavuzuna göre gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir(7) .

Ulusal Sağlık sistemlerine yansıyan ekonomik yüklerin kaçınılmaz artışı tanıda ortak görüş birliği oluşturulması hususunu hala zorlamaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı(WHO), bu konuda henüz bağlayıcı bir rapor hazırlamamış: ancak tek basamaklı testin uygulanabilirliğini önermiştir. IADPSG kriterlerinin uluslararası uygulamalarda kullanımı arttıkça gebelik sonuçlarında iyileştirme olması; aslında yöntemin "maliyet etkin" olduğunu göstermektedir.

Araştırıcıların GDM hakkındaki görüşleri, yıllardan beri birbirinden uzaklaşan farklılıktadır. Tablo-2' de ilk önerildiği yılından beri çeşitli sağlık örgütleri tarafından önerilen, günümüze ulaşan GDM tanı kriterleri özetlenmiştir

Tablo 1: TEMD kılavuzuna göre Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri(2015)



(*)GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukoz, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

Tablo 2: Önerilen GDM tanı kriterleri tarihçesi

Araştırıcı Tarih	OGTT glukoz(g)	Örnek(mg/dl) Açlık	60	120	180	Örneğin alındığı yer	Kullanılan Metod	Tanı için (+)Kriter sayısı
Carrington* 1957	100			170		Tam kan	Folin-Wu	2.stdeki değer(+)
O'Sullivan** Mahan 1964	100	95	165	143	127	Tam kan	Somogy Nelson	İki değer
Chen** 1972	100	110	185	130	118	Plazma	Glukoz oksidaz	Üç değer
Macafree * 1974	50	180	180	140	180	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
Amankwah** 1977	100	100	180	160	140	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
NDDG** 1979	100	105	190	165	145	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
Merkatz* 1980	75	105	185	140	125	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
Mestman** 1980	100	110	200	150	130	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
Carpenter Couston** 1982	100	95	180	155	140	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
ADA** 1997	100	95	180	155	140	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
ADA** 1999	100	105	190	165	145	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
WHO * 1999	75			140		Plazma	Glukoz oks,daz	Tek değer
ADA** 2000	100	95	180	155	140	Plazma	Glukoz oksidaz	İki değer
ADA* 2010 (IADPSG)	75	92	180	153	140	Plazma	Glukoz oksidaz	Tek değer
WHO* 2013	75	92	180	153	140	plazma	Glukoz oksidaz	Tek değer
ADA** 2014	100				140	Plazma	Glukoz oksidaz	Tek değer
ADA *; ** 2015	75, 100	92 95	180 180	153 155	140			

*Tek basamaklı metod kullananlar, **İki basamaklı metod kullananlar

Sonuç olarak şimdiye değin önerilen GDM tanı testlerinin rutinde kullanımı ve tarama testlerindeki glukoz eşik değerlerinin belirlenmesinde bir görüş birliği sağlanamamıştır. En azından bir jenerasyondur devam eden tartışmalarda bir tarafta klinik gözlem ve deneysel çalışmaların yorumuna bağlı verilere dayanarak gebelerin

GDM açısından taranmasını uygun bulanlar ve tedavi edilmesini önerenler varken öte yanda tanı yöntemlerinin yarar ve zararları gösteren net bulgular olmadıkça ortak bir aksiyon almanın doğru olmadığını savunanlar mevcuttur.

Kaynaklar

1. Crowther CA et all; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N engl J Med 352: 2477- 2486; 2005
2. Landon MB et all. Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 361: 1339-1348; 2009
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups reccomendations on the diagnosis and classification of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Care 33: 676-682; 2010
4. American Diabetes Assocation. Standarts of Medical Care in Diabetes-2010. Diabetes Care 33, suppl 1-94, jan 2010
5. ACOG(American College of Obstetrics and Gynecology) Statement. Obstet Gynecol 122: 406-16, 2013
6. NIH Consensus State Sci Statements 29: 1-31; 2013
7. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu,6.baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2015

POSTTRANSPLANT DİABETES MELLİTUS: TEDAVİ YAKLAŞIMI

Prof. Dr. Ramazan SARI
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya.

Renal Transplant Sonrası Diyabet tedavisinde iyi metabolik kontrol hem diyabet ile ilişkili akut ve kronik komplikasyonlar hem de rejeksiyon riskinde iyileşme sağlayabilmektedir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet tedavisinde basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmeli öncelikle nonfarmakolojik tedavi önerileri, diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve yaşam değişiklikleri planlanmalıdır. Bu aşamadan sonra oral monoterapi, oral kombinasyon tedavileri ve gerekirse insülin tedavileri düşünülmelidir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastalarda immünsüpresyon amacıyla kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi gerekebilir. Bu anlamda glukokortikoid dozunun mümkün olan en kısa sürede azaltılması planlanmalıdır. Takrolimus mümkün olan en düşük dozda verilmelidir. Takrolimus kullanan hastaların siklosporin veya sirolimus tedavilerine geçirilmesi önerilmemektedir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet tedavisi için oral antidiyabetik tedavi seçimi etkinlik, yan etki ve maliyet dikkate alınarak yapılmalıdır. Yeni oral ilaçların glukokortikoid ve immünsüpressif ilaçlara bağlı olarak gelişen diyabette kullanımlarıyla ilgili deneyim azdır. Glukokortikoid ile ilişkili diyabet hafif düzeyde açlık kan glukoz yüksekliği, ama önemli derecede tokluk kan şekeri yüksekliği ve insülin sentivite azalması ile karakterizedir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastalarda diyabet tedavisine geniş deneyim ve ucuz oldukları için oral sülfonilürelerle ile başlanabilir. Hafif orta derecede renal yetmezlik olan hastalarda sülfonilüre kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda glyburidin renal atılımının azalması nedeniyle birikebileceği ve hipoglisemi riskini artırabileceğinden dolayı glipizid ve glimepirid tedavileri seçilmelidir. Sülfonilüre kullanılamayan hastalarda meglitinid grubundan repaglinid veya nateglinid iyi bir alternatif olabilir. Meglitinidler renal ya da karaciğer yetersizliğinde kontraendike olmamaları ve önemli ilaç etkileşimlerine sahip olmamaları nedeniyle avantajlı olmalarına karşın pahalı ilaçlardır.

Sülfonilüre ve meglitinid kullanılamayan hastalarda çok fazla veri olmamasına rağmen bazı otörler inkretin etkili ilaçlar ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri kullanılabileceğini belirtmektedir.

Thiazolidinedionlar bu hastalarda kemik kaybı, ödem riski, hepatik disfonksiyon nedeniyle kullanılmamalıdır. Alfa glukozidaz inhibitörleri ilk ve ikinci ilaç olarak kullanılmamalıdır. Sadece diğer seçenekler kullanılamadığı zaman önerilebilir. Pahalı olmasının yanında mikofenilat mofetil kullanalarda gastrointestinal yan etkileri fazla olması kullanımını sınırlamaktadır.

Kullanımı açısından herhangi bir kontraendikasyon yok ise bu hastalarda metformin tedavisi tek başına yada diğer diyabet tedavileriyle birlikte kombinasyon

şeklinde kullanılabilir. Buna karşın bazı yazarlar renal yetersizlikte laktik asidoz riskini artırabileceği için metformin kullanımını önermemektedirler.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastaların çoğu özellikle açlık plazma glukozu 200 mg/dl'nin üzerinde ise insülin tedavisine gereksinim duyar. Akut hiperglisemi varlığında (kan glukozu >300 mg/dl) hastalar hastaneye yatırılarak intensif insülin tedavisi planlanmalıdır. Metabolik dekompansasyon varlığı, oral ilaçların yan etkisi olması veya oral ilaçların kontraendike olması durumunda ya da oral ilaç tedavileri altındaki hastalarda HbA1c düzeyinin %7'nin üzerinde olması halinde insülin tedavisi başlanmalıdır. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda insülin tedavisi hakkında çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastaların insülin tedavisi planlanması için endokrinoloji uzmanlarıyla işbirliği yapılması uygun olacaktır. Glukokortikoid alanlarda diurnal glukoz paterni glukortikoid almayanlardan farklıdır. Sadece 5 mg. steroidin sabah alınmasıyla bile tipik olarak geç öğleden sonra ya da erken akşamüzeri kan glukoz piki oluşabilmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla çoklu insülin enjeksiyonları önerilmektedir. Glukokortikoidlerin kullanılmasıyla oluşan spesifik öğleden sonra-akşam üzeri kan glukoz pikleri için sabah orta etkili NPH insülin uygulaması önerilebilir. İnsülin glargin kullanımıyla sabah kan glukoz yükseklikleri kontrol altına alınabilir. Postprandiyal dönemdeki kan glukoz yüksekliklerinin tedavisi için ise kısa-hızlı etkili insülin lispro, aspart, glulisin uygulamaları önerilebilir.

İyi motive olan bir grup hastada iyi metabolik kontrol sağlanabilmesi amacıyla insülin pompası uygulamaları gerekli olabilir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastaların İzlemi

Bu hastalarda HbA1c her üç ayda bir kontrol edilmeli ve hipoglisemiye dikkat ederek %6.5'un altında olması hedeflenmelidir. Özellikle kan transfüzyonu yapılmış, anemisi olanlarda veya eritropoietin alan hastalarda HbA1c'nın glisemik düzey hakkında yanlış bilgi verebileceği unutulmamalı ve kan glukoz takibi mutlaka yapılmalıdır. Hastalar retinopati, nöropati ve ayak bakımı konusunda düzenli takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Homa PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant 19:291-298, 2005.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 34 Suppl 1:S11,2011.
3. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Care 25(3): 583-92,2002.
4. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. Transplantation 80:945-52, 2005.
5. Chakkera HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, Mulligan DC,et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol 5:1669-75,2010.
6. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 15(5): 469-74,2009.
7. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. Clin J Am Soc Nephrol 3 Suppl 2:S38-48,2008.
8. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. BMJ 318(7191): 1104-7,1999.
9. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Am J Kidney Dis 34:1-13,1999.
10. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. Transplantation 68:396-402,1999.
11. Schold JD, Kaplan B, Chumbler NR, Howard RJ, Srinivas TR, Ma L, Meier-Kriesche HU. Access to quality: evaluation of the allocation

of deceased donor kidneys for transplantation. J Am Soc Nephrol 16:3121-7,2005.
12. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. Transplantation 83:36-40,2007.
13. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. Transplantation 94:377-82,2012.
14. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? Transplantation 65:380-4,1998.
15. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation 75(10 Suppl): SS3-24,2003.
16. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. Rheum Dis Clin North Am 25:489-505,1999.
17. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. Diabetes Care 25:2359-60,2002.
18. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant 6:842-46,2006.
19. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. Transplantation 92:e56-57,2011.
20. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. Endocrinol Metab Clin North Am 26:631-45,1997.

YENİ İNSÜLİN UYGULAMA YÖNTEMLERİ DERİ ALTI İNSÜLİN YAMALARI

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri

Modern transdermal terapötik sistemler gelişim sürecinde, özellikle oral yoldan verilemeyen veya verilişinde fazla miktarda kayıplar yaşnan etkin maddelerin verilişi amacıyla geliştirilen sistemlerdir. Bu sistemlerin en önemli avantajları arasında uzun süreli etki elde edilmesi ve etki veya yan etkinin istendiği anda sonlandırılabilmesi yer almaktadır. Transdermal sistemlerin en önemli dezavantajlarından biri ise fizikokimyasal özellikleri nedeniyle birçok etkin maddenin bu yolla verilememesidir. Bu problem kimyasal, fiziksel ya da mekanik geçiş arttırıcı mekanizmaların yardımıyla çözülmeye çalışılmaktadır. Özellikle fiziksel ve mekanik yöntemlerden yararlanılan çalışmalar son yıllarda gündemdedir. Ancak, bu mekanizmaların üretim maliyetlerinin yüksek olması ve uygulandıkları alandaki güvenirliliklerinin tartışmalı olması dezavantajları bulunmaktadır.

Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemde etkinliğini kaybeden ya da karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların deriden emilerek sistemik dolaşıma karışacak şekilde uygulanması fikri oldukça eskidir. Ancak bu klasik uygulama şeklinde, uygulanacak ilacın mutlak miktarı ve uygulanan yüzey alanının değişmesi sonucu ilacın tekrarlanabilir dozda verilmesi zorlaşmaktadır. Oysa transdermal terapötik sistemlerde ilaç depolanmış sistem, deri üzerine yerleştirilmekte ve sistemin taşıdığı ilaç, kontrollü bir şekilde serbestleştirilerek deri üzerinden sistemik kan dolaşımına ulaşmaktadır. Bu tür sistemlerde ilaç dağıtım hızının sistem tarafından kontrol edilmesi amaçlanmaktadır.

Güncel İnsülin Uygulama Yolları ve Problemleri: Parenteral uygulama, etkinlik açısından tatmin edici olmakla birlikte, kullanımını kısıtlayan pek çok faktör vardır. Birden fazla enjeksiyon gereksinimi, birden çok enjeksiyon yapmanın rahatsızlığı, enjeksiyon yerinde, çevresinde ağrı, enjeksiyon bölgesindeki yağ miktarı, derinin kan akımındaki değişiklikler, alerjik reaksiyonlar, hiperinsülinemi, insülin lipodistrofisi gibi faktörlerdir.

Transdermal İnsülin Uygulama Sistemleri

Çoğu durumda basit matris tipi yamalar yardımı ile derinin kendisinin sistemik dolaşıma katılacak etkin maddenin geçişini kontrol etmesi sağlanmaktadır.

Deri üzerindeki yamaların, klasik oral dozlama ile karşılaştırılınca, etki süresinin sonuna kadar düzenli etkin madde kan düzeyleri sağladığı görülmektedir.

Programlanmış etkin madde salımı klasik yamalarla kolayca sağlanamamaktadır. Doz boşalması gözlenebilmekte ya da salım yetersiz kalabilmektedir. Bu sorunun çözümü olarak, transdermal sisteme kimyasal bir geçiş arttırıcının eklenmesi veya salımı fiziksel ya da mekanik bir yol ile arttıran/kontrol eden transdermal cihazlardan yararlanarak salımın modifiye edilmesi mümkündür.

Transdermal ilaç uygulalarının Avantajları: Deriden ilaç verilişinin en önemli avantajı etkin maddenin karaciğer ilk geçiş etkisinden ve gastrointestinal sistemde zarar görmesinden korunmuş olmasıdır. Etkin maddenin bizzat kendisinin de gastrointestinal sisteme zarar vermesi olasılığının önlenmesi, iyi hasta uyumu ve kontrollü salınıma imkan sağlaması, kolay uygulanır ve non invazivi olması, düşük tıbbi maliyet, sağlık giderlerini ve tıbbi atıkları azaltmasıdır.

Transdermal ilaç uygulalarının Dezavantajları:

En önemli dezavantaj ise, her kimyasal maddenin deriden geçememesidir. Günümüzde sadece moleküllerin küçük bir miktarı transdermal olarak uygulanabilir. Sadece ilacın küçük miktarı stratum korneum dan geçebilir. Transdermal yoldan sistemik etki elde edebilmek için deriden yüksek dozlarda uygulanan etkin maddelerin uygulama bölgesinde toksik ya da yan etkiler (iritasyon, duyarlılık) meydana getirme ihtimali vardır.

Transdermal Uygulama

Deri vücudun en geniş ve kolay ulaşılabilir organıdır, transdermal ilaç uygulaması için cazip bir alternatiftir. Deri insan vucudunda en geniş ve kolay erişilebilir yapılardan birisidir. Yetişkin vücutta derinin yüzey alanı: 2 m2''dir. Kalınlığı : 2.97 +/- 0.28 mm'dir .Vücut kan dolaşımnın yaklaşık 1/3'ünü alır. İç ve dış ortamlardan koruruma fonksiyonu vardır.

Derinin anatomisi: Anatomik olarak deri üç tabakadan oluşur: Epidermis, dermis, subkutenöz deri tabakası. Deri, pek çok moleüle düşük geçirgenliğe sahiptir. İlacın derinin üç tabakasını geçmesi gerekir.

Deriden Geçiş Mekanizması:

Anatomik olarak deri, kompleks yapıda değişik fonksiyonları ve düzeni olan pek çok tabakadan (temel olarak epidermis, dermis, hipodermis tabakalarından) oluşmuştur. Deri yoluyla verilen etkin maddeler geçtikleri her tabakada farklı derecelerde olmak üzere ayrı bir bariyer etkisiyle karsılaşırlar.

Ana bariyer epidermis tabakasının en üst katmanı olan stratum corneum tabakasıdır. Stratum corneum`un ana hücresel materyalleri proteinler, lipidler ve suyun çeşitli kombinasyonlarından oluşmaktadır. % 75'e varan oranda su tutabilme özelliği nedeniyle kuru halde 15 μm kalınlıkta iken, su alarak 48 μm'ye şişebilmektedir. Ayrıca stratum corneum tabakasının önemli derecede mekanik bir direnci de bulunmaktadır

Deriden kimyasal maddelerin geçişi üç temel yolla olmaktadır:

a) maddenin intrasellüler sıvıda çözünerek difüzyonu,

b) intersellüler sıvıdan difüzyonu,

c) deri yüzeyinde bulunan yapılardan (kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri gibi) geçişi

Perkütan absorbsiyon (deriden emilme), yerel uygulanan bir dozaj şeklinden ilacın salınması, deriye penetrasyonu ve daha sonra kılcallar vasıtasıyla kan dolaşımına katılmasıdır. Stratum corneum vasıtasıyla epidermis tabakasına açılan kıl kökleri, ter ve yağ bezlerinin de emilimde belli ölçüde rolleri bulunmaktadır. Bilhassa kıl folükülü içindeki ince epidermadan emilim oldukça yüksektir. Stratum corneum tabakasının mekanik direnci nedeniyle alternatif olarak kıl foliküllerinden iyontoforez, elektroforez gibi yöntemler yardımıyla deriden etkin madde penetrasyonu çalışmaları son yıllarda yoğunluk kazanmıştır.

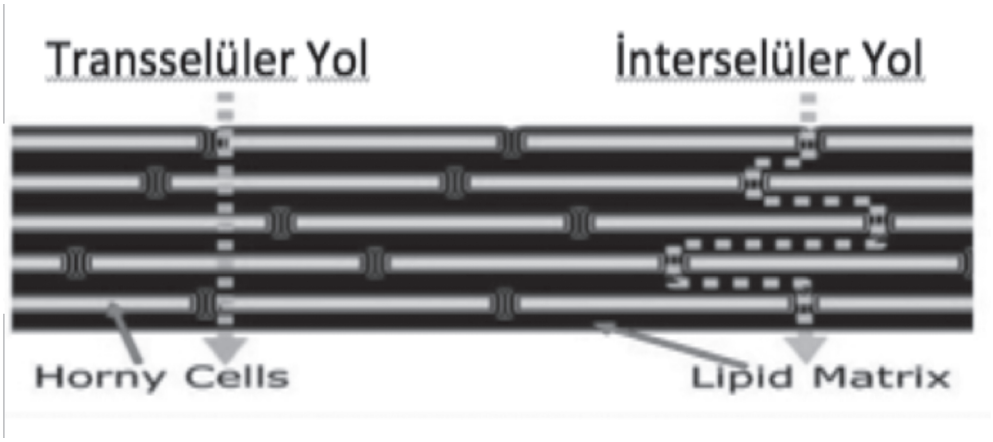
Perkutenöz absorbsiyonun mekanızması: A: transepidermal absorbsiyon (epidermis aracılığıyla geçiş), B) Transfolliküler: kıl föllükülleri , ekrin / ter bezleri arçılığı ile geçiş (transfollüküler veya shunt yol absorbsiyon) şeklindedir.

Transepidermal absorbsiyonda stratum corneum içinde moleküller ya transelüler ya da interselüler şekilde penetre olabilir.

Transselüler yolda, stratum korenum hücreleri arasından başlıca diffuzyonla meydana gelir.Polar komponenetle, iyon/ elektrolitler s. korneumu transelüler olarak geçer.

İnterselüler yol: interselüler lipoidal yol araçılığı ileri diffuzyon gerçekleşir.
Interselüler yüzey s.tratum korneum hücreleri arasısında yer alır. Lipid zengin amor materyallerle doludur. Lipid molekülleri interselüler yol araçılığı ile stratum korneum dan diffuze olur. (Şekil 1)
Transfolliküler Absorpsiyon: Cilt ekleri

Şekil 1: Perkütan absorbsiyonda transselüler ve interselüler yol



(sebase ve ekrin bezler) stratum corneumu geçmek için şantlar (yan yollar) oluştururlar. Folliküler yol folliküler porların açılması penentrasyonun dağılmasında sebum yardımı ve relatif olarak geniş olması nedeniyle permeasyon için önemlidir . (Şekil2)

Şekil 2: Transfolliküler Absorpsiyon

Deriden geçişi etkileyen faktörler:

- Yaş: deriden ilaçların geçişini etkileyebilir.
- Kan akımı: (dokuya transver olan molekülün dermal klirensi) yaşla azalma eğilimi gösterir ve transdermal akımı azalabilir.
- Deriden ilaçların geçişini etkileyen diğer faktörler: Stratum corneum kalınlığı, Kıl follikülerinin varlığı, derideki taravma veya yaralanmalar, derinin hidrasyonu,Ortamdaki nem ve sıcaklığın etkileri
- Kimyasal maruziyet, Ilaçların kronik kullanımının etkileri

Deriden ilaç verilişinin en önemli avantajı etkin maddenin karaciğer ilk geçiş etkisinden ve gastrointestinal sistemde zarar görmesinden korunmuş olması, ayrıca etkin maddenin bizzat kendisinin de gastrointestinal sisteme zarar vermesi olasılığının önlenmesidir. Hasta uyuncunun artması da bir diğer avantajıdır. En önemli dezavantaj ise, her kimyasal maddenin deriden geçememesidir. Ayrıca transdermal yoldan sistemik etki elde edebilmek için deriden yüksek dozlarda uygulanan etkin maddelerin uygulama bölgesinde toksik ya da yan etkiler (iritasyon, duyarlılık) meydana getirmesi muhtemeldir. Çoğu durumda basit matris tipi yamalar yardımı ile derinin kendisinin sistemik dolaşıma katılacak etkin maddenin geçişini kontrol etmesi sağlanmaktadır. Deri üzerindeki yamaların, klasik oral dozlama ile karşılaştırılınca, etki süresinin sonuna kadar düzenli etkin madde kan düzeyleri sağladığı g.rülmektedir. Ancak, programlanmış etkin madde salımı klasik yamalarla kolayca sağlanamamaktadır; Doz boşalması gözlenebilmekte ya da salım yetersiz kalabilmektedir. Bu sorunun çözümü olarak, transdermal sisteme kimyasal bir geçiş arttırıcının eklenmesi veya salımı fiziksel ya da mekanik bir yol ile arttıran/kontrol eden transdermal cihazlardan yararlanarak salımın modifiye edilmesi mümkündür.

Cilt Bariyerini Aşmak İçin Geliştirilen Uygulamalar

Deriden Geçişi Arttırmaya Yönelik Yaklaşımlar: Deriden verilebilecek etkin maddelerin/aktif ajanların sayısının arttırılabilmesi amacıyla deriden geçişi arttırmaya yönelik stratejiler geliştirilmiş ve bunlar temel olarak kimyasal, fiziksel ve mekanik yöntemler olmak üzere üçe ayrılmışlardır. hazırlanmasından yararlanılabileceği gibi; lipozom türevleri ve katı lipid partiküller de taşıyıcı olarak tek başına ya da elektriksel yöntemler ile kombine halde kullanılabilmektedirler. Yine tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilen kimyasal penetrasyon arttırıcılar ise en sık başvurulan geçiş arttırma seçeneklerinden birisidir. Son yıllarda deneysel çalışmalarına daha sık rastlanan fiziksel yöntemler arasında; iyontoforez elektroforez , sonoforez gibi elektriksel yöntemler; basınç dalgası gibi mekanik metodlar; mikroiğneler, sıvı ya da toz jet enjektör sistemleri gibi iğnesiz yöntemler yer almaktadır.

Deriden Geçişi Arttırmaya Yönelik Yaklaşımlar:

Deriden verilebilecek etkin maddelerin/

aktif ajanların sayısının arttırılabilmesi amacıyla deriden geçişi arttırmaya yönelik stratejiler geliştirilmiş ve bunlar temel olarak kimyasal, fiziksel ve mekanik yöntemler olmak üzere üçe ayrılmışlardır. Stratum corneum bariyerinden geçişi arttırmak üzere etkin maddenin ön ilaç halinde kullanılması ya da doygun çözeltisinin hazırlanmasından yararlanılabileceği gibi lipozom türevleri ve katı lipid partiküller de taşıyıcı olarak tek başına ya da elektriksel yöntemler ile kombine halde kullanılabilmektedirler. Yine tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilen kimyasal penetrasyon arttırıcılar ise en sık başvurulan geçiş arttırma seçeneklerinden birisidir.

Permeasyon artırıcılar:

a. Solventler
b. Sürfktanlar
a. Anyonik sürfaktanlar: Diocyl sulphosuccinate, Sodium lauryl sulphate
b. Non-ionik surfaktanlar: pluronic F127, Pluronic F68
c. Safra tuzları: Sodium taurıcholate, sodium deoxycholate
c. Binary sistemler:Propylene glycol, oleic acid
d. Çeşitli kimyasallar: Urea, calcium thiglycholate

Transferzomlar :Lipozomlar, niozomlar veya mikroemülsiyonlar gibi lipid-yapılı süspansiyonlar düşük riskli ilaç taşıyıcılar olup en önemli problemleri deri yüzeyinde kalmaları dolayısıyla etkin maddenin transferini etkili bir biçimde sağlayamamalarıdır Taşıyıcı deride yer alan porlardan organın biyolojik aktivitesi veya bariyer özelliklerini etkilemeden geçebilmektedirler. Bu penetrasyon mekanizması sayesinde transferzom taşıyıcılar deride konsantre ilaç depolanmasını sağlayabilmekte, maddeleri subkutan dokunun derinlerine ulaştırabilmekte veya sistemik dolaşıma verebilmektedir . Transferzomlar lipozom üretimine göre hazırlanabilmekte vezikül büyüklüğü basınçlı homojenizasyon, ultrasonikasyon veya diğer mekanik yöntemlerle ayarlanabilmektedir . Son yıllarda deneysel çalışmalarına daha sık rastlanan fiziksel yöntemler arasında; iyontoforez , elektroforez sonoforez gibi elektriksel yöntemler; basınç dalgası gibi mekanik metodlar; mikroiğneler, sıvı ya da toz jet enjektör sistemleri gibi iğnesiz yöntemler yer almaktadır .

Transdermal ilaç uygulama:

İlacın sistemik etki göstermesi için cilt üzerine uygulanmasıdır. Transdermal uygulamaya özgü farmasötik şekiller merhem ve TTS' dir.

Transdermal Terapötik sistem (TTS, yama, flaster): Transdermal uygulamaya özgü sabit hızda ve sabit süre boyunca ilaç salıveren farmasötik şekillere denir. Birkaç tabakadan oluşmuştur; ilaç sıvı veya jel bir taşıyıcı içinde süspansiyon halinde ve "rezervuar" denen bir kısım içindedir. Skopolamin, nitrogliserin, klonidin, östrojen ve testosteron bu yolla uygulanır.

Transdermal İlaç uygulama Mekanizmaları: Pasif, Matriks (oxytrol), Rezervuar, Aktif, İontoforez, Elektroporasyon, Sonoferez, Isı veya termal enerji, Mikro iğneler şeklindedir.

Transdermal İnsulin Uygulaması

Transdermal İnsulin Uygulamasında Kimyasal artırıcılar (stratumun lipid yapısını değiştirirler), Iontophoesis(küçük elektik akımları kıalnılarak ılacın transdermal emilimini artırılır), Sonophorosis (ultrason kullanılır ve insilünin deri geçirgenliğinin artılırması sağlanır), Mikro iğne teknolojisi (deride mikron boyutunda kanallar oluşturan yapılar içerir. Statum korneum bariyerini bozar ve sinir uçlarına temas etmeksizin epidermise ilaçın iletilmesini sağlar) gibi yöntemler kulaılmıştır.

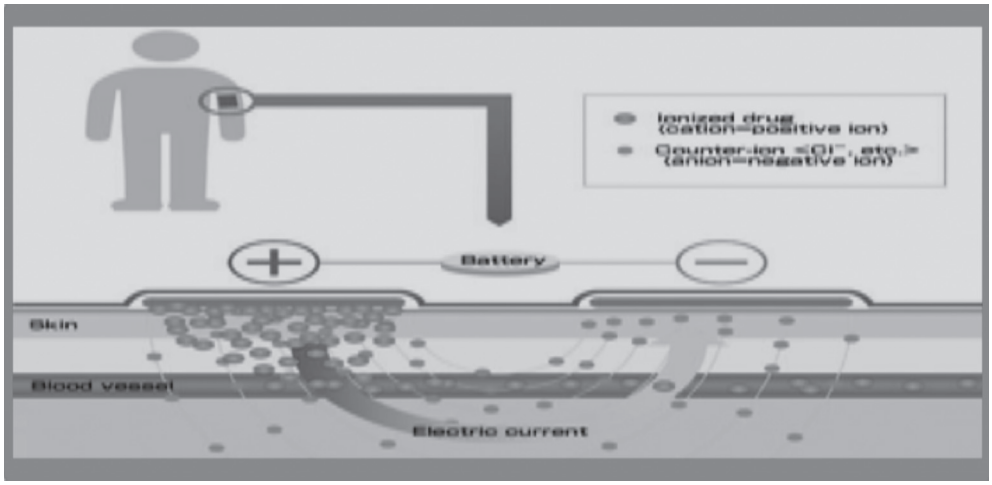
İyontoforetik Yama

Cildin düşük geçirgenliğini aşmak için geliştirilen en gelişmiş teknolojilerden birisidir. İyontoforez, küçük bir elektrik akımının uygulanması ile deri yoluyla transdermal bileşiklerin iletimini artırmak için kullanılan bir tekniktir.

Bu metod deriden ilacın transportunu arttırmada itici güç olarak elektrik potansiyeli gradyanını kullanmaktadır. Insülinin permeasyonu mikro iğnelerin açtığı mikro kanalalardan iyotoforez ile insülin uygulandığında normal pasif difüzyondan 700 kat daha fazladır. Insülin uygulandıktan 4 ve 6 saate kan glukozu başlanguca göre % 33 ve % 28 daha düşüktür.

İyontoforezin etki mekanizmasının temelinde elektriğin genel prensibi olan, benzer yüklerin birbirini itmesi ve farklı yüklerin birbirini çekmesi yaklaşımı yatmaktadır. Elektromigrasyon ve elektro-osmoz işlemleri kullanarak, iyontoforez yüklü ve nötr bileşiklerin nüfuzunu artırır . Bu mekanizmanın kullanıldığı cihazlar, elektrotlar (anot ve katot) ve bir elektrik kaynağından oluşmaktadır. Elektrot çevresinde benzer polaritede çözünmüş molekül elektromotor itme gücüyle doku içine doğru sürüklenmekte, nötral moleküller ise elektroosmotik su akısına bağlı olarak ilerlemektedirler. İyontoforezin kullanımı sistemik iletimi kontrollü biçimde sunmasından, yüklü moleküller üzerindeki potansiyel etkinliğinden ve özellikle de peptidler, proteinler gibi büyük moleküllü aktif maddelerin geçişini arttırmasından dolayı çok avantajlıdır. İyontoforez ile; invaziv olmayan, sürekli, pulsatil salınımlı, programlanmış karmaşık dozlama rejimleri uygulanabilir. (Şekil 3)

Şekil 3: İyontoforetik Yama



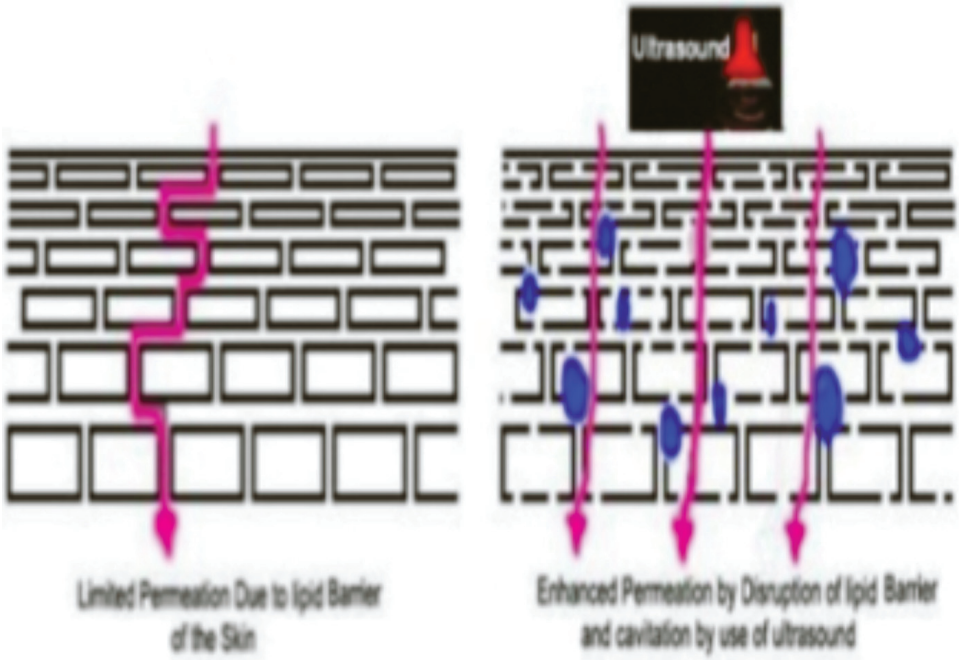
İyontoforez, elektrik- duyarlı implant taşıyanlar, kalp pili olanlar, uygulanacak ilaça aşırı duyarlı olanlar, kırık veya hasarlı deri yüzeyleri olanlar gibi uygulanan akımlara yüksek duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Elektroforez:
Elektroforez yüksek voltaj uygulanarak lipid tabaka membranlarında geçici olarak karışıklık meydana getirme işlevidir. Devamlı ve küçük bir akımın uygulandığı iyontoforezin tersine, bu yöntemde yüksek voltajlı bir akım nabız atımı şeklinde ve çok kısa bir süre için uygulanmakta ve tek başına ya da diğer geçiş arttırıcı yöntemlerle kombine edilerek transdermal yolla çeşitli moleküllerin (makromoleküllere varan çeşitli büyüklükteki moleküller, lipofilik, hidrofilik, yüklü veya nötral moleküllere) geçişine imkan sağlamaktadır. Elektroforez genellikle 0,5-1,0 V'luk potansiyelin tabaka başına 0,01-10 ms arasında uygulanması ile gerçekleştirilir. Yöntemin etkinliği elektriksel parametrelere ve aktif molekülün fizikokimyasal karakterine bağlıdır. In vivo uygulamalarda yüksek voltaj iyi tolere edilmekle beraber kas kontraksiyonu görülmektedir. Elektroforezin iyontoforez ile beraber kullanılması durumunda, hücrelerin belirgin bir elektrik akımına maruz kalması sonucu membran porları açılır ve makro moleküllerin hücreden geçişine imkan tanınmış olur. Bu şekilde transdermal yol ile protein ve oligonükleotid verilişi mümkün olmaktadır.

Ultrason
Son iki dekatta, sonophoresis (ultrasound) transdermal ilaçların

uygulanması ve aktivitesinin artırılması amacıyla kullanılmıştır. Etkin madde salımı sırasında kesintisiz olarak ya da deri üzerine ön uygulama şeklinde ultrason dalgası uygulanması ile insülin, interferon, eritropoetin gibi proteinlerin terapötik dozlarda deriden geçişi sağlanabilmektedir. Sonoforez ile 20 kHz gibi düşük frekanslı ultrason dalgaları kullanılır. Kesintisiz uygulamada hastanın bir ultrason cihazını takması gereklidir. Cihazla uygulanan ultrason şiddeti düşüktür (yaklaşık 1 W/cm2) . Ultrason dalgaları ile deride oluşan termal, mekanik ve kimyasal değişimler sonucunda stratum corneum` da keratinositlerde kavitasyon (oyuk oluşumu) meydana gelmekte ve oluşan kavitasyon hücre içi permeasyonun artmasına, hızlı bir biçimde geri dönüşümlü hücre hasarına neden olmaktadır. Ultrason, transdermal insülin uygulanmasında geçirgenliği artırmak için kullanılmış, insülin emiliminde artırıcı etkisi gözlenmiştir. Ultrasonun, transdermal insulin uygulanmasının gelecekteki potansiyel klinik kullanımı için henüz yeterli veri yoktur. Absorbsiyon arttırıcılar, elektroporasyon ve sonoforez ile iyontoforez kombinasyonları transdermal ilaç geçirgenliğini artırmak ve olası yan etkileri azaltmak için kombine kullanım sistemleri geliştirilmektedir. (Şekil 4).

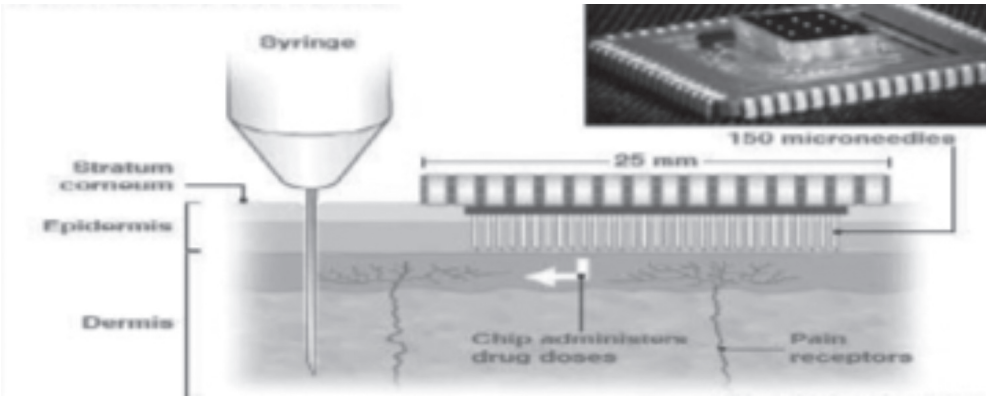
Şekil 4: Ultrason iel transdermal insülin uygulanması



Mikroiğne Transdermal İlaç Uygulama Sistemleri

Mikroiğne yamalar, aşılar ve daha büyük makromoleküllerin uygulaması için geliştirilmekte olan sistemlerdir. Hipodermik iğneler ile enjeksiyon veya infüzyon uygulamasının acı ve rahatsızlık verici olması transdermal verilişe yönelimi arttırmıştır. Mikrofabrikasyon teknolojisinin kullanılmasıyla 1998'den itibaren transdermal etkin madde salım çalışmalarında mikroiğnelerin kullanımıönemkazanmayabaşlamıştır. Hipodermik iğneler ve transdermal yamaların kombinasyonundan oluşan mikroiğne sistemlerinde, iğneler çoğunlukla katı silikondan ya da metalden (NiFe) yapılmıştır. 200-750 mikron uzunluğundadır .150-650 mikroiğne/cm2oluşur. Biyo-uyumlu malzemelerden yapılır. İğneler, dermis tabakasındaki ağrı reseptörlerine geçmeden, Stratum corneum bariyerini geçecek uzunluktadır. (Şekil 5)

Şekil 5: Mikroiğne yamalar



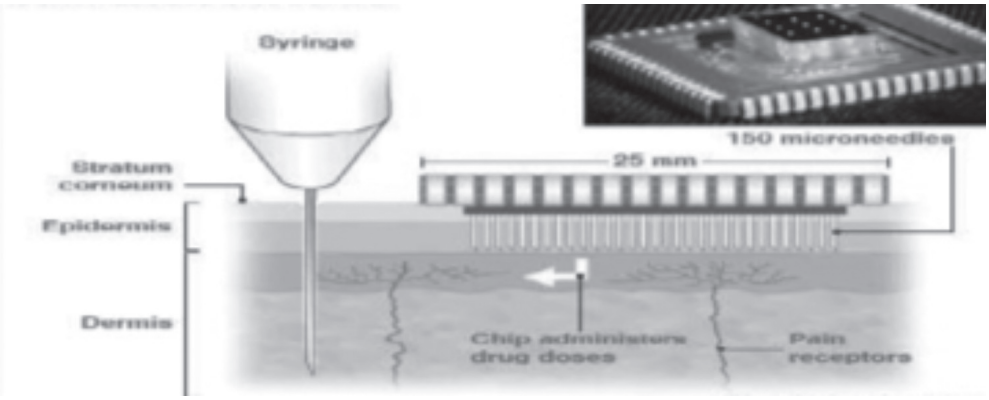
Transdermal yama üzerinde yer alan mikroiğneler deriden geçişte ana bariyeri oluşturan 10-15μm kalınlıktaki stratum corneum`da mikroskopik delikler oluşturmakta ve bu bariyeri aşan etkin madde alt tabakalara geçebilmektedir.

Mikroiğne tipleri

I.Solid mikroiğneler: Silikon mikroproblar, Silikon mikroiğneler, Metal mikroiğneler

II. Delikli mikroiğneler: Silikon delikli mikroiğneler, Metal delikli mikroiğneler, Cam delikli mikroiğneler (Şekil 6)

Şekil 6: Mikroiğne tipleri



Mikroiğnelerin Avantajları:
Büyük moleküllerin uygulanabilirliği, ağrısız uygulama, kolay kullanım, devamlı salınım, kontrollü salınım, güvenli kullanımıdır.
Mikroiğnelerin Dezavantajları: Lokal inflamasyon, deri irritasyonu, deri kalınlığında bireysel farklılık ve maliyet pahalı olmasıdır.
Özet: Bu konudaki gelişmelerin önemi transdermal yoldan geçişi arttırmada kullanılan mekanizmaların derinin bariyer fonksiyonlarının üstesinden gelmesinde yatmaktadır. Ticari ürünler ve Faz II veya Faz III durumundaki transdermal cihazların üzerinde yapılan klinik çalışmalar sonucunda sistemlerin genel olarak kabul edilebilir düzeyde güvenli bulunduğu, ancak bununla beraber uygulama sonrasında ağrı, deri iritasyonu, kanama ve hematom görülebildiği belirtilmektedir. Sistemlerin tespit edilen olumsuzlukları üzerinde çalışılmakta ve ilerleyen teknoloji ile bu sistemlere ait ticari ürünlerin gelişmesi ve çeşitlenmesi beklenilmektedir.

Kaynaklar

1. Vineet Kumar Rai, Nidhi Mishra, Ashish Kumar Agrawal, Sanyog Jain, and Narayan Prasad Yadav. Novel drug delivery system: an immense hope for diabetics. Drug Deliv, 1071-7544, 2014
2. Arun Verma, Nitin Kumar, Rishabha Malviya, and Pramod Kumar Sharma. Emerging Trends in Noninvasive Insulin Delivery Journal of Pharmaceutics Volume 2014, 1-9
3. Cui-Ping Zhou, Yu-Ling Liu, Hong-Liang Wang, Peng-Xiao Zhang, Jin-Lan Zhang. Transdermal delivery of insulin using microneedle rollers in vivo. International Journal of Pharmaceutics 392: 127–133,2010
4. Huabing Chen, Hongda Zhu, Jingnan Zheng , Dongsheng Mou, Jiangling Wan, Junyong Zhang,Tielin Shi, Yingjun Zhao, Huibi Xu, Xiangliang Yang. Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for

enhancing transdermal delivery of insulin. Journal of Controlled Release 139: 63–72, 2009

5. Hui-Peng Lim, Beng-Ti Tey, Eng-Seng Chan. Particle designs for the stabilization and controlled-delivery of protein drugs by biopolymers: A case study on insulin Journal of Controlled Release 186: 11–21, 2014
6. Henry Anhalt, D.O. and Nancy J.V. Bohannon. Insulin Patch Pumps: Their Development and Future in Closed-Loop Systems .Diabetes technology & therapeutics Volume 12, Supplement 1, 2010
7 Jennifer R. Weiser,W. Mark Saltzman. Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models Journal of Controlled Release 190: 664–673, 2014
8. Neesha Ramchandani and Rubina A Heptulla. New technologies for diabetes: a review of the present and the future.International Journal of Pediatric Endocrinology. 2012:28, 2012
9. Suresh C. Joshi1 and Nakuleshwar Dut Jasuja. Enhancement of transdermal delivery system and antidiabetic approach: an overview. Int J Pharm 2(1): 129-141, 2012
10. Ran Mo, Tianyue Jiang, Jin Di, Wanyi Tai and Zhen Gu. Emerging micro- and nanotechnology based synthetic approaches for insulin delivery .Chem. Soc. Rev., 43, 3595, 2014
11. Samantha Andrews , Jeong Woo Lee, Seong-O Choi, Mark R. Prausnitz Transdermal Insulin Delivery Using Microdermabrasion Pharm Res 28:2110–2118, 2011
12. Tuan-Mazlela, Tuan-Mahmood, Maelíosa T.C. McCrudden, Barbara M. Torrisi, Emma McAlister, Martin J. Garland, Thakur Raghu Raj Singh, Ryan F. Donnelly Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences 50; 623–637, 2013
13. Yuqin Qiua, Guangjiong Qina, Suohui Zhanga, Yan Wua, Bai Xua, Yunhua Gao Novel lyophilized hydrogel patches for convenient and effective administration of microneedle-mediated insulin delivery International Journal of Pharmaceutics 437 ; 51– 56, 2012

HİPOGLİSEMİNİN KOMPLİKASYONLARI

Prof. Dr. Reyhan ERSOY
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Bilkent, ANKARA

Hipoglisemi ve Diyabetes Mellitus

Hipoglisemi, Diyabetes Mellitus (DM)'lu hastalarda sık görülen, diayebetin akut metabolik komplikasyonları arasında yer alan ve glisemik kontrolün sağlanmasında önemli kısıtlayıcı faktör olan bir durumdur (1). Gerçekte hastalığın değil tedavinin bir komplikasyonudur. Çalışmalarda Tip 1 DM ve uzun süreli Tip 2 DM olan hastalarda hipogliseminin %24-60 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (2). Hipoglisemi bu hastalarda önemli morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilmektedir (1).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Endokrin Derneği DM'li hastalarda hipoglisemiyi; semptom olsun veya olmasın, kişiye zarar verebilecek olan anormal düşük plazma glukoz konsantrasyon epizodlarının olması olarak tanımlamıştır (3). DM'de öğün atlanması durumunda, ek kalori almadan yapılan egzersizlerde, insülin dozunun fazla olmasında, oral insülin salgılatıcı ilaç alanlarda, özellikle yaşlı hastalarda karaciğer veya böbrek hastalığı varsa veya sülfanilüre metabolizmasını değiştiren ilaç (fenilbutazon, varfarin gibi) kullananlarda hipoglisemik ataklar daha sık yaşanmaktadır.

Çoğu DM'li hastada hipoglisemiye koruyucu cevap bozulmuştur. İlk koruyucu mekanizma olan insülin salınımının baskılanması mutlak beta hücre yetmezliğinin olduğu Tip 1 DM ve uzun süreli Tip 2 DM' li hastalarda oluşamaz ve böylece hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu devam eder. DM'in başlangıcında normal olsa bile hipoglisemiye glukagon cevabı Tip 1 DM' de ve daha yavaş olarak da Tip 2 DM'de kaybolmuştur. İnsülin ve glukagon cevaplarının yokluğunda hastalar hipoglisemiden korunmak için epinefrine bağımlı olurlar ancak çoğu hastada otonom nöropatinin de etkisiyle bu cevap da bozulabilmektedir (1). Hipoglisemiyi hasta için tehlikeli hale getiren bir faktör de "Hipoglisemi farkındasızlığı" dır. Bu durum hipoglisemi sırasında azalmış plazma epinefrin ve/veya norepinefrin cevaplarına neden olan Santral Sinir Sistemi (SSS) adaptasyonundaki bozulma sonucunda oluşur. Ayrıca yoğun insülin tedavisi, otonomik nöropati varlığı ve bozulmuş glukagon sekresyonu bu adaptasyondaki bozulmaya katkıda bulunmaktadır (4).

Sıkı glisemik kontrolün diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlediği bilinmektedir. Bununla birlikte sıkı metabolik kontrolü hedefleyen çalışmaların alındığı bir metaanalizde hipoglisemi riskinin 3 kat arttığı bildirilmiştir (5).

Hipoglisemi DM'in akut bir komplikasyonu olmakla birlikte morbidite ve mortaliteye de neden olabilen ciddi bir durumdur. Kan şekeri regülasyonunu olumsuz etkiler, nöro-psikolojik komplikasyonlara yol açar, kronik vasküler komplikasyonlar üzerine olumsuz etkileri vardır ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu yazıda hipogliseminin komplikasyonlarına değinilecektir.

Hipoglisemi ve Diyabet Regülasyonu Üzerine Etkileri

Sıkı glisemik kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan tedavilerle hipoglisemi sıklığının artması glisemik kontrolün sağlanmasında başlıca "kısıtlayıcı faktör" olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipoglisemiye erken yanıtta bozulma, kontrregülatuar yanıtta bozulma, glisemik eşik değer değişiklikleri, hipoglisemiye duyarsızlık, otonom nöropati varlığı ve yaşanan nokturnal hipoglisemiler diyabet regülasyonunu olumsuz etkilemektedir.

Hipoglisemik ataklar sonrası kontrregülatuar yanıt etkisiyle gelişen hiperglisemik periyodlar, bu hiperglisemik sürecin hipogliseminin akut tedavisi için alınan gıda ve/veya medikasyonla ilişkili olarak uzaması ve hipoglisemik semptomlardan korunmaya yönelik yaklaşımlar nedeni ile iyi glisemik kontrolü sağlamak güçleşmektedir (1, 6).

Hipogliseminin Nöro-Psikolojik Etkileri

Hipoglisemiye cevapta nöroadrenerjik ve nöroglikopenik etkiler SSS kontrolü altında gelişmektedir. Tekrarlayan hipoglisemik ataklar ise özellikle vasküler komplikasyonlar zemininde kalıcı SSS patolojilerine neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma, davranış ve kişilik bozuklukları, konvulzyon, hemipleji, ataksi, koreoatetoz ve demans gibi kilinik durumlar hipoglisemik ataklarla ilişkili bulunmuştur.

Yaş ortalaması 65 yıl olan toplam 16.667 Tip 2 DM'li hastanın alındığı bir kohort çalışmasında şiddetli hipoglisemi atakları ile demans riskinde artış olduğu bildirilmiştir (7). ACCORD çalışmasının 55 yaş ve üzeri 2.956 Tip 2 DM'li grubunun alındığı ve 20 aylık takip süresinin olduğu bir alt grup analizinde ise şiddetli hipoglisemik atak yaşayan hastaların kognitif fonksiyonlarında kötüleşme olduğu bildirilmiştir (8). Literatürde hipogliseminin kognitif fonksiyonlara olan etkisi ile ilgili karşıt görüşler de bulunmaktadır. Ortalama yaşı 27 yıl olan 1.144 Tip 1 DM'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara kognitif testler uygulanmış ve ortalama 18 yıl sonra testler tekrarlanmıştır. Bu çalışmada hipoglisemi ile kognitif fonksiyonlar arasında bir ilişki bulunmamıştır (9).

Literatürde hipoglisemi yaşayan hastalarda inme riskini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bir kohort çalışmasında 586 hastanın 7'sinde (%1.2) hipogliseminin bir komplikasyonu olarak inme tanımlanırken, bir randomize çalışmada hipolisemi- inme arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bir vaka serisinde ise 3 yıl boyunca hastaneye başvuran 207 hastanın 2'sinde (%0.97) inme şiddetli hipoglisemi ile ilişkili bulunmuştur (10).

Hipogliseminin Vasküler Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

Hipogliseminin kardiyak etkileri adrenerjik uyarı ile kalp hızı değişkenliği, sistolik kan basıncında artış, periferik vasküler direçte artış, myokard kontraktilitesi, atım hacmi ve kardiyak outputda artış olarak sayılabilir (1). Ancak diyabetik otonom nöropati zemininde gelişen kardiyak denervasyon bu kompansatuar sistemin yetersiz çalışmasına ve şiddetli hipoglisemilerde ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (11,12).

Yapılan çalışmalarda ileri yaşlarda ve kardiyak problemi olan hastalarda hipoglisemik ataklar akut koroner sendrom, aritmi ve bunlara bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (12). ACCORD çalışmasının sonuçlarına göre şiddetli hipoglisemi yaşayan Tip 2 DM'li hastalar iyi glukoz kontrolünden bağımsız olarak artmış ölüm riski altındadır (13). Bu çalışma sonuçlarını destekleyen, ek olarak vasküler komplikasyonların varlığında şiddetli hipoglisemik atakların mortalite üzerindeki etkisini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.

Literatürde yer alan 1 randomize çalışmada hipoglisemi kardiyak arrest nedeni olarak bildirilmiş, bir kohort çalışmasında 3 hastada hipogliseminin bir komplikasyonu olarak MI (%0.5) bildirilmiş, bir vaka

serisinde de geçici asemptomatik myokard iskemisi şiddetli hipoglisemi varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte 2 randomize çalışmada hipoglisemi- nonfatal myokard infarktüsü (MI) arasında ilişki bulunmamıştır (10).

Tekrarlayan hipoglisemik ataklar vitrea kanaması ve uzun dönemde proliferatif retinpatide ağırlaşmaya da neden olabilir (14).

Hipoglisemininve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri

Hipoglisemik atakların yaşanması psikososyal problemlere de yol açmaktadır. Diyabetli hastalarda ruhsal değerlendirmelerin yapıldığı bir çalışmada şiddetli hipoglisemi yaşayan hastalarda 1 yıllık takip sürecinde duygu-durum bozukluğu geliştiği izlenmiş, başka bir çalışmada ise şiddetli hipoglisemik ataklar anksiyete ile ilişkili bulunmuştur (10).

Literatürde hipoglisemi ve yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada SF-36 ile sağlık ilişkili yaşam kalitesi skorları şiddetli hipoglisemi yaşayan hastalarda düşük bulunmuş, beş farklı çalışmada EuroQoL-5 Dimensions ile sağlık ilişkili yaşam kalitesi şiddetli hipoglisemi yaşayan hastalarda düşük izlenmiştir. İki çalışmada Hypoglycemia Fear Survey-II ile yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve skorlar hipoglisemi şiddeti ile ilişkili olarak düşük bulunmuştur (10).

Hipoglisemik ataklar sırasında trafik, ev veya iş kazaları da gelişebilir. Özellikle yaşlı hastalarda kırık, çıkık, yumuşak doku ve kafa travmaları yaşanabilir. Hipoglisemi nedeni ile Acil Servise başvurmuş 102 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların 92'sinin Tip 2 DM'li olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 8'inde kafa travması ve/veya muhtelif kemiklerde kırıklar tespit edilmiştir. Hipoglisemi 2 hastada MI'ü tetiklerken 5 hastanın exitus olduğu bildirilmiştir (15).

Sonuç

Diyabetli bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Hipoglisemi morbidite ve mortalite üzerine önemli etkileri olan bir tablodur. Bu nedenle hipoglisemi riskine neden olabilecek durumların bilinmesi ve bunlardan kaçınılması önemlidir. Her diyabetli hastaya ve/veya ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmeli, her vizitte hipoglisemi varlığı, zamanı, sıklığı, şiddeti, etkileyen faktörler vs. sorgulanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. Curr Diabetes Rev, 9:195-208, 2013.
2. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. Value Health, 14:665-71, 2011.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab, 98:1845-59, 2013
4. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness. Endocr Rev, 12:356-71, 1991.
5. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. Am J Cardiovasc Drugs. 2012 Feb 1; 12(1):7-22.
6. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. Endocr Pract. 2008 Sep;14(6):750-6. Review
7. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
8. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. ACCORD Group of Investigators ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care. 2012 Apr;35(4):787-93.
9. Diabetes Control and Complications Trial/

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group; Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1842-52. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1914.

10. Bloomfield HE, Greer N, Newman D, MacDonald R, Carlyle M, Fitzgerald P, Rutks I, Wilt TJ. Predictors and Consequences of Severe Hypoglycemia in Adults with Diabetes - A Systematic Review of the Evidence [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs; 2012 Apr.
11. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26(5):1553-79.
12. Vinik AI, Erbaş T. Diabetic autonomic neuropathy. In: ,Zochodne DW, Malik RA. Handbook of Clinical Neurology. 3 rd ed. Volume 117. Elsevier; 2013. p. 279-94.
13. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010 Jan 8;340:b4909.
14. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? Diabetes Metab Res Rev. 2008 Jul-Aug;24(5):353-63.
15. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. Arch Intern Med. 1999 Feb 8;159(3):281-4.

DİYABETİK AYAKTA HİPERBARİK OKSİJEN ve OZON TEDAVİSİNİN YERİ

Prof. Dr. Şamil AKTAŞ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) bir basınç odası içinde tümüyle basınç altına alınmış hastanın %100 oksijen soluması esasına dayanan medikal bir tedavidir (1). Yüksek basınç altında solunan oksijenin plazmada çözünmesi ile dokulara normalin 20 katına kadar daha fazla oksijen taşınır, artmış oksijen basıncı oksijenin difüzyon mesafesini 2-3 kat arttırır. HBO'nun dokularda antihipoksik etkisinin yanında periferik vazokonstriksiyon yoluyla antiödem etki gözlenir (2). Anaeroblar artmış oksijen basıncından doğrudan etkilenir; oksijenle öldürme mekanizması ve bazı antibiyotiklerin işlevi için de dokularda belili bir oksijen basıncına ihtiyaç vardır (3,4). Doku hipoksisi nedeniyle bozulmuş yara iyileşme süreçleri HBO'nun sağladığı oksijen parsiyel basıncı ile restore edilir; hücresel enerji metabolizması düzelir, fibroblastik proliferasyon, kollajen sentezi, anjiyogenez artar (5). Öte yandan HBO'nun etkileriyle vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) arttığı (6), HIF-1'in stabilize ve aktive edildiği (7), kemik iliği e-NOS artışı yolu ile NO düzeyinin ve EPC mobilizasyonunun arttığı (8) ve ayrıca kök hücre mobilizasyonunun arttığı gösterilmiştir (9).

Diyabetik ayak lezyonlarında yalnızca makro ve mikrovasküler sorunlara bağlı olarak değil, aynı zamanda infeksiyon ve ödeme bağlı olarak da doku hipoksisi bulunur. Doku hipoksisi yara iyileşme süreçlerini durdurur, yaranın infeksiyonunu ağırlaştırır, dokuların nekroza ve gangrene gitmesine neden olur. HBO'nun fiziksel ve fizyolojik etkilerinden diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde yararlanılabilir.

HBO'nun diyabetik ayak infeksiyonlarında yardımcı bir tedavi olarak kullanılmasının sağladığı yararları vurgulayan randomize çalışmalar bulunmaktadır. Böylece HBO diyabetik ayak infeksiyonlarında; iyileşme oranlarını arttırmakta (10-13), iyileşme süresini kısaltmakta (11), amputasyon oranlarını düşürmektedir (14,15). Bu yönde yapılan sistematik analizlerde HBO'nun diyabetik ayakta iyileşmeyi arttırdığı ortaya konulmakta ancak çalışmaların sayıca yetersizliği, çalışma tasarımlarındaki sorunlar, HBO tedavi olanaklarının kısıtlılığı ve HBO'nun yüksek maliyetine değinilmektedir (16-22). Bununla birlikte ülkemizde HBO olanakları başka ülkelerle kıyaslanamayacak kadar çok sayıda ve yaygındır (23). HBO tedavisi seans başına 55 TL gibi batı ülkelerinin neredeyse on'da biri düzeyindedir ve sosyal sigorta sistemi tarafından karşılanmaktadır (24).

Diyabetik ayak endikasyonunda hiperbarik oksijen tedavisi 2-3 ATA'lık basınçlarda günde bir kez olmak üzere 2 saatli toplam seans süresinde uygulanır. İlk değerlendirme 30. seansta yapılır ve fayda görülmesi halinde 30 seans daha uygulanır. Ağır hipoksi ve infeksiyon şartlarında günde birden daha fazla seans uygulanabilir.

Hiperbarik oksijen tedavisi diyabetik ayak

infeksiyonlarında tek başına uygulanan alternatif bir tedavi değil, yardımcı bir tedavidir. Diğer cerrahi ve medikal tedavilerle birlikte uygulanmasına bir engel yoktur. Bununla birlikte aynı ortama alınan hastalarda infeksiyon açısından kontaminasyon riskine dikkat edilmelidir.

OZON TEDAVİSİ

Ozon (O3) üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. Ozon uygulaması %0.5-%5 ozon içeren ozon/oksijen gaz karışımının topikal veya sistemik olarak uygulanmasıdır. Topikal uygulamalar "torbalama" veya ozonlanmış yağın yara üzerine uygulanmasını içerir. Torbalama yönteminde yaranın bulunduğu uzuv ozona dayanıklı sızdırmaz bir torba içine alınır ve içeriye ozon-oksijen gaz verilir. Tedavi 15-20 dakika sürer. Ozonun sistemik uygulaması hastadan alınan venöz kanın ozon-oksijen ile karıştırılarak tekrar venöz yoldan verilmesini veya rektal yoldan ozon-oksijen gaz karışımının verilmesini içerir. Farklı ozon uygulama yöntemlerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır (25).

Ozon uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Güçlü bir antiseptik olan ozonun diyabetik ayak yaralarında infeksiyonla mücadelede faydalı olduğu ileri sürülmektedir (26). Ayrıca bir hayvan çalışmasında topikal ozonlanmış yağ uygulamasının yara dokusunda büyüme faktörlerinin (PDGF, VEGF, TGF-β) miktarını artırdığı gösterilmiştir (27). Ne topikal ne de sistemik ozon uygulamasının yara dokusunda oksijenlenmeyi artırması beklenmemektedir.

Madrid Deklarasyonunda ozon tedavisi uygulanan hastalıklar kanıt düzeyine göre üç gruba ayrılmıştır. Diyabetik ayak bunlardan birinci, yani bilimsel kanıt düzeyi en yüksek olan grupta bulunmaktadır. Deklerasyona göre bu hastalıklarda ozon tedavisi ya tek başına ya da diğer tedavilere adjuvan olarak kullanılabilir. Bu haliyle yüksek tedavi başarısına sahip bir ilaç/tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak Madrid Deklerasyonunda ileri sürülenin aksine diyabetik ayak tedavisinde ozon uygulamasına ait çalışmaların çoğu olgu sunumları ya da olgu serileri şeklindedir. Bu alanda iki adet kontrollü çalışma göze çarpmaktadır. Martinez-Sanchez ve arkadaşlarının yürüttükleri randomize kontrollü bir çalışmada 52 hastaya standart tedavi, 49 hastaya ise standart tedaviye ilaveten topikal ve rektal yoldan ozon uygulanmıştır. Yara iyileşme hızı 20. gün sonunda tedavilerine ozon eklenen hasta grubunda daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte tam iyileşme açısından iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (28). Diğer bir kontrollü çalışma Wainstein ve arkadaşlarının 32 diyabetik ayak hastasına ozon, 29 diyabetik ayak hastasına ise plasebo tedavisi uyguladıkları çalışmadır. Çalışmanın en büyük eksiği çalışmayı ancak 34 hastanın (%56) tamamlamış olmasıdır. Çalışma sonunda Wainstein ve arkadaşları, ozon tedavi grubunda yara iyileşmesinin diğer gruba oranla (yara 5 cm2'den ufak olmak şartıyla) daha hızlı olduğunu bulmuşlardır. Öte yandan çalışmaya başlayan hastaların, çalışmayı bıraktıkları ana kadar olan verileri de dahil edildiğinde ancak küçük yaralarda saptanan bu farklılık da ortadan kalkmaktadır (29).

Mevcut kanıtlar ışığında ozon uygulaması diyabetik ayak yaralarında standart tedavi olarak önerilemez. Ozon uygulamasının diyabetik ayak yaraları üzerine etkilerini ve bu hastalardaki etkinliğini ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ozon uygulamasına bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (30). Son olarak hastaların ozon uygulaması gibi alternatif tedaviler nedeniyle standart tedaviler almasının geciktirilmesinden veya engellenmesinden kaçınılmalıdır (31).

Kaynaklar

1. Çimşit M. Hiperbarik Tıp, Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, Ankara, 2009.
2. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy,wound perfusion, and transcutaneous

oximetry. World J Surg 2004;28(3):307-11.
3. Çimşit M, Uzun G, Yıldız Ş. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7(8):1015-26.
4. Park M.: Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds) Hyperbaric Medicine Practice, 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company, pp: 205–44, 2002.
5. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. Wound Repair Regen 2005; 13(6):558-64.
6. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch Surg 2000;135(11):1293-7.
7. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu Z, Ylä-Herttuala S, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen 2014. doi: 10.1111/wrr.12253. [Epub ahead of print]
8. Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC. Hyperbaric oxygen and bone marrow-derived endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. Vascular 2006;14(6):328-37.
9. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, Bhopale VM, Sorokina EM, Uzun G, et al. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. Wound Repair Regen 2011;19(2):149-61.
10. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25(6):513-8.
11. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. J Diabetes Complications 2002; 16(2): 153-8.
12. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. Diabetes Care 2003; 26(8): 2378-82.
13. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. Daibetes Care 2010; 33(5): 998-1003.
14. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Campagnoli P, Morabito A. Diabetes Care 1996; 19(12): 1338-43.
15. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. J Postgrad Med 1992; 38(3): 112-4.
16. Kranke P, Benneth M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD004123.
17. Kranke P, Benneth MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2012 18;4:CD004123.
18. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. Mayo Clin Proc 2013; 88(2): 166-75.
19. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 Suppl 1: 119-41.
20. Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 Suppl 1: 64-71.
21. Hunt DL. Diabetes: foot ulcers and amputations. Clin Evid (Online) 2011; 26: 0602.
22. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. PM R 2009; 1(5): 471-89.
23. Türkiye'de Özel Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri 2011-2023. TC. Sağlık Bakanlığı, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ed: Akdağ R. Ankara: AG Design, 2011: 317-324.
24. Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği. RG: 27532 (mükerrer) 25 Mart 2010.
25. Ozon Tedavisi Hakkında Madrid Deklerasyonu. 3-4 Haziran 2010. http://www.moder.org.tr/imgs/dosya/deklarasyon.pdf.
26. Fontes B, Cattani Heimbecker AM, de Souza Brito G, Costa SF, van der Heijden IM, Levin

AS, Rasslan S. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. BMC Infect Dis. 2012;12:358.
27. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, Park YM. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. J Korean Med Sci. 2009;24(3):368-74.
28. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Alvarez H, Fernández-Montequín JI, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Eur J Pharmacol. 2005;523(1-3):151-61.
29. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Technol Ther. 2011;13(12):1255-60.
30. Mutluoglu M, Karabacak E, Karagöz H, Uzun G, Ay H. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. N Am J Med Sci. 2012;4(11):615-6.
31. Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, Memiş A, Karabacak E, Ay H. Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study. J Am Coll Clin Wound Spec. 2014 (Baskıda) doi:10.1016/j.jccw.2014.01.001
32. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. Value Health, 14:665-71, 2011.
33. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Americ

TİP 2 DİYABETTE GLİSEMİK TEDAVİYE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Doktoru, Bursa

Tip 2 diyabetli hasta sayısı endüstriyel gelişme, sedanter yaşam, rafine besinlerin kullanımında artış, genetik faktörler gibi nedenlerle bütün ülkelerde hızla artmış ve günümüzde tip 2 diyabet en sık görülen endokrin hastalıklardan birisi durumuna gelmiştir.
Tip 2 diyabetin patogenezinde, periferik dokuların insüline karşı duyarlılıklarının azalması (insülin direnci), pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu nedeni ile düzensiz ve yetersiz insülin sekrete edilmesi (insülin eksikliği) ve bağırsaklarda inkretin hormon sekresyonunun bozulması temel bozukluklar arasında yer almaktadır.

Tip 2 diyabetlilerde hipergliseminin oluşmasında insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ve pankreas alfa hücrelerinde glukagon sekresyonunun baskılanamaması sonucu periferik dokulara yeterli glukoz girişinin olmaması ve periferik dokulardan özellikle yağ dokusundan fazla miktarda yağ asidinin serbestleşmesi ve karaciğerde glukoneogenez yolu ile hepatik glukoz çıkışında artış önemli rol oynamaktadır.
Amerikan Diyabet Derneği [American Diabetes Association (ADA)] ile Avrupa Diyabet Araştırma Gurubu [The European Association for the Study of Diabetes (EASD)] 2012 yılında tip 2 diyabet ve tedavisi ile ilgili yayımladıkları kılavuzu son yıllarda yapılan araştırmaların ışığında ve günlük tedavide kullanıma giren yeni ilaçları da göz önüne alarak 2015 yılında yenilediler 1,2.
Günümüzde tip 2 diyabette görülen hipergliseminin tedavisinde, fizyopatolojik mekanizmalara yönelik birbirinden farklı ilaç gurupları geliştirilmiştir. 2015 ADA/EASD Diyabet Tedavi Kılavuzu'nda tip 2 diyabette hiperglisemi tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojik yapılarını, etki mekanizmalarını, avantaj ve dezavantajlarını gösteren bilgiler bir tabloda gösterilmektedir (tablo 1)1. Bu tabloda hiperglisemi tedavisinde kullanabileceğimiz ilaçlar12 farklı gurup altında sınıflandırılmaktadır.
Kılavuzda yer alan ilaçları tip 2 diyabetin fizyopatolojik mekanizmaları üzerindeki primer etkilerine göre değerlendirecek olursak; karaciğerden glukoz çıkışını azaltanlar, pankreas beta hücresinde insülin sentez ve sekresyonunu etkileyenler, karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası başta olmak üzere periferik dokularda insülin direncini azaltanlar [insülin duyarlılaştırıcılar (sensitizer)] olarak guruplandırabiliriz.

Kılavuzda tip 2 diyabet tedavisine; kilo verdirici eğitim, egzersiz gibi yaşam tarzını düzenleyici girişimler ile başlanması, yaşam tarzını düzenleyici çabalar ile glisemik hedeflere ulaşılamadığında veya hedef değerler sürdürülemediğinde, tedaviye ilaç tedavisinin eklenmesi önerilmektedir. Tedaviye eklenecek ilaçların seçiminde hasta merkezli bir yaklaşımın kullanılması, ilaçların etkinlik, maliyet, potansiyel yan etkiler, kilo, ko-morbidite, hipoglisemi riski

gibi özelliklerinin ve hasta tercihlerinin dikkate alınması tavsiye edilmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile ortalama 3 ay içerisinde hedef A1C'ye ulaşılmamış ise, kontrendikasyon veya intolerans yoksa tedaviye primer etkisi karaciğerde glukoz üretimini düzenlemek olan biguanidlerin (metformin) eklenmesi önerilmektedir. Metformin tip 2 diyabetin başlangıç dönemlerinden itibaren görülen sabah açlık glisemilerindeki yüksekliğin nedeni olan hepatik glukoz çıkışındaki artışı azaltmak için etkinlik ve güvenilirlik açısından uzun süreli kanıta dayalı bir temele sahip, ucuz ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı bildirilen bir ilaç olarak tanımlanmaktadır. Ortalama 3 ay sonra hedef A1C'ye ulaşılmamış ise, metformin ile altı tedavi gurubu (sülfonilüre, tiazolidinedion, DPP-4 inhibitörleri, SGLT inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri veya bazal insülin) seçeneğinden birinin kombinasyonu önerilmektedir.

Tip 2 diyabet hastalarının %80'den fazlasında bulunan insülin direncine primer etkili ilaç gurubu olarak tiazolidinedion (pioglitazon) gurubu gösterilmektedir. İnsülin direnci bulunan tip 2 diyabetli hastalarda glisemiyi düzenlemek için kontrendikasyon yok ise metformin tedavisine öncelikle pioglitazon tedavisinin eklenmesi fizyopatolojik mekanizmaya uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

İnsülin sekresyon eksikliği olan hastalarda primer etkisi beta hücre membranlarındaki potasyum kanalları aracılığı ile insülin sekresyonunu arttıran sülfonilüre, glindler ve glukoz konsantrasyonu artışı ile beta hücrelerinde insülin sekresyonunu arttırıp alfa hücrelerinde glukagon sekresyonunu azaltarak etki gösteren inkretin hormonlar üzerine etkili olan GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri yer almaktadır. İnsülin sekresyon eksikliği bulunan hastalarda sülfonilüre, glinid veya inkretin bazlı ilaçlardan birisinin tercih edilmesi fizyopatolojik mekanizmaya uygun olacaktır. Yemek saatleri düzensiz olan veya sülfonilüre kullanırken geç postprandiyal zamanda hipoglisemi gelişen hastalarda sülfonilüreler yerine hızlı/kısa etkili sekretagogların (meglitinidler) kullanılması öngörülmektedir.

Böbrekler üzerine etkili olan gurup nefronun proksimal kısmında bulunan sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) enzimini baskılayıp idrarla glukoz atılımını arttırarak yüksek olan kan glukozunu azaltmaktadır.

Diğer ilaçlarla kontrol edilemeyen hastalarda geç kalmadan insülin tedavileri önerilmektedir.

Günümüzde farklı özellikte preparatları bulunan insülinler endojen insüline benzer şekilde hücrelerin membranlarında bulunan insülin reseptörleri aracılığı ile glukozun hücrelere girişini arttırarak etkilerini göstermektedirler.

Eğer maksimum tolere edilebilen dozda insülin-dışı ilaç tedavisi ile 3 ay içinde A1C hedefine erişilemez veya sürdürülemez ise, tedaviye bazal insülin tedavisinin eklenmesi ya da bir GLP-1 reseptör agonisti eklenmesi önerilmektedir. Yeni tanı konmuş, ancak yüksek düzeyde hiperglisemisi olanlarda, özellikle semptomlar ve/veya herhangi bir katabolik durum (kilo kaybı, ketozis) var ise insülinin tek başına veya kullanılabilen her rejimin birleşim parçası olarak düşünülmesi önerilmektedir.

A1C düzeyleri %9 veya daha yüksek olan tüm hastalarda, hedeflenen A1C düzeyine daha hızlı ulaşmak için tedaviye ikili kombinasyon ile başlamanın göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir.

Kan glukozu ≥300-350 mg/dL ve/veya A1C ≥ %10-12 olduğu durumlarda başlangıç tedavisi olarak insülin kombinasyon tedavisinin düşünülmesi, hastanın glukoz toksisitesi düzeldikçe, rejimin basitleştirilebileceği belirtilmektedir.

Tip 2 diyabetin ve tedavisinin ilerleyici bir yapısı olduğu hastalara düzenli şekilde ve tarafsızca açıklanması ve doktorların insülini bir tehdit olarak tanımlamaktan veya onu bir başarısızlık ya da ceza gibi göstermekten kaçınmaları istenilmektedir.

Tip 2 diyabetli birçok hastada zamanla insülin tedavisinin gerekli olacağı ve bundan yarar göreceklerinin belirtilmesi önemle vurgulanmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine başlanması ve dozların ayarlanması planlanırken genellikle esnek uygulama yöntemlerinin tercihi önerilmektedir. Bazal insülinin, tek başına en uygun insülin başlangıç rejimi olduğu hiperglisemi derecesine göre 10 ünite veya 0.1-0.2 ünite/kg ile başlanabileceği belirtilmektedir.

Uzun etkili analog bazal insülin tedavilerinde ile azalmış hipoglisemi riski olmakla birlikte geçmişlerinde hipoglisemi veya şiddetli hipoglisemi olmayan tip 2 diyabetlilerde NPH insülinin hipoglisemi riskinin bulunmasına rağmen daha ucuz maliyetle kullanabileceği belirtilmektedir.

Eğer bazal insülin kabul edilebilir bir açlık kan glukoz düzeyine titre edilmişse ama A1C hedef üzerinde kalmışsa, post-prandiyal glukoz oynamalarını düzenlemek için kombine enjeksiyon tedavisine geçilmesi düşünülmeli denilerek, seçenekler arasında, bir GLP-1 reseptör agonisti veya yemek öncesi bir-üç hızlı etkili analog insülin (lispro, aspart veya glulisin) eklenmesi önerilmektedir. Bir alternatif olarak bazal insülin tedavisine göre daha az araştırılan günde iki doz premiks (bifazik) analog insüline (70/30 aspart miks, 75/25 veya 50/50 lispro miks) geçilmesinin düşünülebileceği ifade edilmektedir. Regüler premiks formülasyonları (70/ 30), sırasıyla hızlı etkili insülin analoglarına ve premiks insülin analoglarına göre daha az maliyetli alternatifler olduğu ancak farmakodinamik profilleri nedeniyle postprandiyal glukoz oynamalarını önlemelerinin yeterli olmadığı belirtilmektedir.

Bu gurupların dışında önemli yan etkilerinin olması ve/veya etkilerinin zayıf olması gibi nedenlerle daha nadir kullanılan alfa-glukozidaz inhibitörleri, safra asidi sekestranları, dopamin-2 agonistleri ve amilin mimetikler de bu tabloda yer almaktadır.

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, kolesevelam, bromokriptin, pramlintid gibi ilaçların etkinliklerinin orta düzeyde olması, uygulama frekansı ve/veya yan etkiler nedeniyle genellikle tercih edilmedikleri ifade edilmektedir.

Kaynaklar

1. Diabetes Care The Journal of Clinical and Applied Research and Education, January 2015 Volume 38, Supplement 1
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149

Tablo 1 ABD ve Avrupa'daki glukoz düşürücü ajanların tip 2 diyabetli hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine rehber olabilecek özellikleri(1).

Sınıf	Bileşik(ler)	Hücresel mekanizma(lar)	Primer fizyolojik etki(ler)	Avantajlar	Dezavantajlar	Maliyet*
Biguanidler	• Metformin	AMP-kinazı aktive eder (?diğer)	•Hepatik glukoz üretimini azaltır	•Yaygın deneyim •Hipoglisemi olmaması •KVH olaylarında azalma (UKPDS)	•Gastrointestinal yan etkiler (diyare, abdominal kramp) •Laktik asidoz riski (nadir) •Vitamin B12 eksikliği •Multipl kontraendikasyonlar: KBY, asidoz,hipoksi, dehidratasyon, vs	Düşük
Sülfonilüreler	2.nesil •Gliburid/glibenklamid •Glipizid •Gliklazid† •Glimepirid	beta-hücre membranları üzerinde KATP kanallarını kapatır	•İnsülin sekresyonunu arttırır	•Yaygın deneyim •Mikrovasküler riskte azalma (UKPDS)	•Hipoglisemi •Kilo artışı •Miyokardiyal iskemi yapan faktörlerde körleşme ? •Düşük süreklilik	Düşük
Meglitinidler (glinidler)	•Repaglinid •Nateglinid	beta-hücre membranları üzerinde KATP kanallarını kapatır	•İnsülin sekresyonunu arttırır	•Postprandiyal glukoz artışında azalma •Doz esnekliği	•Hipoglisemi •Kilo artışı •Miyokardiyal iskemi yapan faktörlerin etkilerinde körleşme ? •Sık doz şeması	Orta
TZDler	•Pioglitazon∏ •Roziglitazon&	Nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-gama'yı aktive eder	•İnsülin duyarlılığını arttırır	•Hipoglisemi olmaması •Devamlılık •HDL-K'da artış •Trigliseridlerde azalma (pioglitazon) •KVH olaylarında azalma ? •PROactive, pioglitazon)	•Kilo artışı •Ödem/kalp yetersizliği •Kemik fraktürleri •LDL-K'da artış (roziglitazon) •MI'de artış ? (meta-analizler, roziglitazon)	Düşük
alfa-glukozidaz inhibitörleri	•Akarboz •Miglitol	İntestinal alfa-glukozidazı baskılar	•İntestinal karbohidrat sindirimini/emilimini yavaşlatır	•Hipoglisemi olmaması •Postprandiyal glukoz artışlarında azalma •KVH olaylarında azalma (STOP-NIDDM) •Sistemik değildir	•Genellikle orta düzeyde Hemoglobin A1c etkinliği •Gastrointestinal yan etkiler (şişkinlik, diyare) •Sık doz şeması	Orta
DPP-4 inhibitörleri	•Sitagliptin •Vildagliptin •Saksagliptin	DPP-4 aktivitesini baskılar, Postprandiyal aktif	•İnsülin sekresyonunu artırır (glukoza	•Hipoglisemi olmaması •İyi tolere	Anjiyoödem/ürtiker ve diğer immün aracılı dermatolojik etkiler	Yüksek

TABLO 1: Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaç Gurupları

	•Linagliptin •Alogliptin	inkretin (GLP-1, GIP) konsantrasyonlarını artırır	bağımlı) •Glukagon sekresyonunu azaltır (glukoza bağımlı)	edilmesi	Akut pankreatit ? Kalp yetersizliğine bağı hospitalizasyon artışı?	
Safra asidi sekestranları	•Kolesevelam	İntestinal traktüste safra asidlerini bağlar, hepatik safra asidi üretimini artırır	•Hepatik glukoz üretimini azaltır ? •İnkretin düzeylerini arttırır ?	•Hipoglisemi olmaması •LDL-K'de azalma	•Genellikle orta düzeyde Hemoglobin A1c etkinliği •Konstipasyon •Trigliseridlerde artış •Diğer ilaçların emilimini azaltabilir	Yüksek
Dopamin-2 agonistleri	•Bromokriptin (hızlı salımlı)	Dopaminerjik reseptörleri aktive eder	•Hipotalamik metabolizma regülasyonunu düzenler •İnsülin duyarlılığını artırır	•Hipoglisemi olmaması •KVH olaylarında azalma? (Cycloset Güvenlilik Çalışması)	•Genellikle orta düzeyde Hemoglobin A1c etkinliği •Sersemlik/senkop •Bulantı •Halsizlik •Rinit	
SGLT2 inhibitörleri	•Kanagliflozin •DapagliflozinŢ •Empagliflozin	Proksimal nefronda SGLT2'yi baskılar	•Böbrekte glukoz reabsorbsiyonunu bloke eder, glukozüriyi artırır	•Hipoglisemi olmaması •Kiloda azalma •Kan basıncında düşme •Tüm T2DM evrelerinde etkilidir	•Genitoüriner enfeksiyonlar •Poliüri •Volum deplesyonu/ hipotansiyon/sersemlik •LDL-K'de artış •Kreatininde artış (geçici)	Yüksek
GLP-1 reseptör agonistleri	•Eksenatid •Eksenatid uzatılmış salım •Liraglutid •Albiglutid •Liksisenatid† •Dulaglutid	GLP-1 reseptörlerini aktive eder	•İnsülin sekresyonunu artırır (glukoza bağımlı) •Glukagon sekresyonunu azaltır (glukoza bağımlı •Gastrik boşalmayı yavaşlatır •Tokluğu artırır	•Hipoglisemi olmaması •Kiloda azalma •Postprandiyal glukoz oynamalarında azalma •Bazı kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma	•Gastrointestinal yan etkiler (bulantı/kusma/diyare) •kalp hızında artış •Akut pankreatit ? •C-hücresi hiperplazisi/hayvanlarda medüller tiroid tümörleri •Enjektabl •Eğitim gereksinimleri	Yüksek
Amilin mimetikler	•Pramlintid&	Amilin reseptörlerini aktive eder	•Glukagon sekresyonunu azaltır •Gastrik boşalmayı yavaşlatır •Tokluğu artırır	•Postprandiyal glukoz artışlarında azalma •Kiloda azalma	•Genellikle orta düzeyde Hemoglobin A1c etkinliği •Gastrointestinal yan etkiler (bulantı/kusma) •İnsülin dozu eş zamanlı olarak azaltılmadığında hipoglisemi •Enjektabl •Sık doz şeması •Eğitim gereksinimleri	Yüksek
İnsülinler	•Hızlı etkili analoglar •Lispro •Aspart •Glulizin •Kısa etkili •İnsan Regüler •Orta etkili •İnsan NPH •Bazal insülin analogları •Glargin •Detemir •Degludec† •Premiks (çeşitli tipler)	İnsülin reseptörlerini aktive eder	•Glukoz kullanımını artırır •Hepatik glukoz üretimini azaltır •Diğer	•Neredeyse tam yanıt •Teorik olarak sınırsız etkinlik •Mikrovasküler riskde azalma (UKPDS)	•Hipoglisemi •Kilo artıpı •Mitojenik etkiler ? •Enjektabl •Hastanın isteksizliği •Eğitim gereksinimleri	Değişken #

SCİİ ENDİKASYONLARI ve SCİİ KULLANAN HASTANIN TAKİBİ

Doç. Dr. Sinem KIYICI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzm.
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu

Diyabetik hastalar ile yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün vasküler komplikasyonların gelişimini önlediği gösterilmiştir (1,2). Diyabetik hastalarda yapılacak insülin tedavisi ile hedeflenen kan glukoz regülasyonunun sağlanması ancak diyabetik olmayan kişilerde gözlenen fizyolojik insülin salınımının başarılı taklit edilmesi ile mümkündür. Bu açıdan en uygun olan insülin uygulama rejimleri sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ) ile çoklu enjeksiyon tekniğidir. Ülkelere göre değişmekle birlikte tip 1 diyabetik hastaların % 1-20'sinin SCİİ ile tedavi edildiği bildirilmektedir. Tip 2 diyabetik hastalar için bu oran çok daha düşüktür (3).

SCİİ tedavisi kullanılmaya başlandığından bu yana insülin pompalarında teknolojik olarak ciddi iyileşme gözlenmiş olup, yeni pompalar eskisine göre daha hafif ve küçük hale getirilmiştir. Bunun yanı sıra insülin kartuşu boşaldığında, insülin infüzyon seti oklüzyonlarında ya da düşük pil durumlarında alarm vermesi, uzaktan kumanda ile ayarlanabilir olması ve eş zamanlı kan glukozunu ölçen sistemlerin geliştirilmiş olması SCİİ tedavisini günümüzde daha güvenli hale getirmiştir. Kuşkusuz insülin pompalarındaki büyük yeniliklerden birisi de sürekli glukoz ölçüm sistemleri ile entegre çalışan insülin pompalarının geliştirilmesidir. Sürekli glukoz ölçüm sistemleri ile entegre çalışan insülin pompalarında subkutan yerleştirilen kesintisiz bir kan şekeri izleme sensörü ve bir iletici yardımıyla glukoz değerleri kablosuz bir şekilde insülin pompasına iletilmektedir. Glukoz sensörü bir takma aparatı yardımıyla cilde 90 derecelik açıyla yerleştirilir. Çok küçük bir elektrot sayesinde her 10 saniyede bir şekeri ölçer ve 5 dakikalık süre içinde yapılan ölçümlerin ortalamasını kaydeder. Cihaz 24 saat içinde 288 ölçüm gerçekleştirir. İnsülin pompası glukoz değerlerini kesintisiz olarak her 5 dakikada bir görüntüler. Kullanıcı bu şekilde anlık glukoz değerleri ve glukoz trend okları ile glisemi seyri hakkında bilgi sahibi olmaktadır. Hipoglisemi-hiperglisemi alarmları ve hipoglisemi anında insülin infüzyonunun duraklatılabilmesi gibi artı özellikler glisemi kontrolünün iyileştirilmesinde önem taşımaktadır. Sürekli glukoz ölçüm sistemine sahip pompa kullanıcılarında bu fonksiyonun kullanım sıklığı ile HbA1c arasındaki ilişkisini değerlendiren çalışmalarda HbA1c değerlerindeki iyileşme ile kullanım sıklığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (4).

Görece uzun süreli kullanımı ve artan insülin pompa kullanımına rağmen bu konuda yazılmış kılavuzlar kısıtlı olup insülin pompası kullanımı için kesin endikasyonlar belirlenmiş değildir. Uygun olmayan hasta seçimi, yetersiz hasta eğitimi ve eğitilmiş personel eksikliği gibi faktörler SCİİ ile tedavi edilen hastalarda kaçınılmaz olarak istenilmeyen sonuçlara sebep olmaktadır. Sık hipoglisemik olay gelişimi ve bazal

Tablo 1. Sürekli subkutan insülin tedavisinin kullanılmasının önerildiği durumlar

Klinik karakteristik	
Tip 1 DM	**Tip 2 DM**
* Çoklu insülin tedavisi almakta olup tedaviye uyum göstermelerine rağmen glisemik hedeflere ulaşamayan ve aşağıdaki kriterlerden birini taşıyan hastalar ✓ Labil diyabeti bulunanlar (dalgalı glisemi seyri, sık DKA) ✓ Sık ciddi hipoglisemi atağı geçirenler ve/veya hipoglisemi semptomlarını hissedememe ✓ Dawn fenomeni bulunanlar * Özellikli popülasyon (prekonsepsiyon, gebelik, çocuk, yeme problemi olan adelosanlar, atletler) * Çoklu insülin tedavisi kullanmakta olan ve yeterli değerlendirme sonrası yaşam stillerine SCİİ tedavisinin daha uygun olduğuna inanan ve insülin pompası kullanmak isteyen hastalar	* İnsülin ihtiyacı bulunan seçilmiş tip 2 diyabetik hastalar eğer aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını taşıyorsa ✓ C-peptid pozitif ancak maksimum çoklu enjeksiyon tedavisine rağmen suboptimal kontrol ✓ Dawn fenomeni varlığı ✓ Sık uzun mesafe seyahat etmek, vardiyalı çalışma, belirsiz çalışma saatleri gibi düzensiz yaşam koşullarının bulunması ✓ Ciddi insülin direnci varlığı * Diğer diyabet tiplerinden seçilmiş hastalarda (örneğin postpankreotektomi)

Tablo referans 5'ten uyarlanmıştır.

bolus insülin kullanımına rağmen glisemik kontrolün sağlanamaması SCİİ tedavisinin en önemli kullanım endikasyonları olarak belirlenmiş olup SCİİ kullanılmasının önerildiği durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir (5). Çoklu insülin tedavisi kullanımı, sık kan şeker ölçümü ve karbonhidrat sayımı yapmaya istekli olmayan ya da bunları öğrenme kapasitesi bulunmayan hastalarda ise SCİİ kullanımı önerilmemektedir (Tablo 2)(5). Diyabetik gebelerde çoklu enjeksiyon tekniği ve SCİİ tedavisi kıyaslandığında her iki insülin tedavi rejiminin bir diğerine üstünlüğünü gösterir sağlam kanıtlar bulunmamaktadır. Gebelikte SCİİ ve çoklu enjeksiyon yöntemi kullanımını karşılaştıran randomize kontrollü çalışma sonuçlarında SCİİ grubunda makrozomi görülme oranları, glisemik kontrol, konjenital anomali vb sonlanım noktaları açısından aralarında fark saptanmamıştır (6). Makrozomi ve doğumsal malformasyonların önlenmesi açısından insülin verilme şeklinden bağımsız olarak iyi glisemik kontrolün sağlanması önem taşımaktadır. "National Institute for Health and Care Exellence" kılavuzunda diyabetik gebelerde ya da gebelik planlayanlarda SCİİ kullanım endikasyonlarının diğer yetişkin hastalar için belirlenenden farklı olmadığı ve hasta seçimi için diğer diyabetik hastalara uygulanan kriterlerin uygulanması önerilmiştir (7). "Endocrine Society" tarafından yayınlanmış kılavuzda ise gebelik öncesi SCİİ tedavisi kullanılmakta ise bu tedavinin devam edilmesi ancak çoklu enjeksiyon tekniği kullanılmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı durumlarda SCİİ tedavisine geçilmesini önermektedir (8).

Hasta seçimi kadar insülin pompası

Tablo 2. Sürekli subkutan insülin tedavisinin kullanılmasının önerilmediği durumlar

* Çoklu insülin tedavisi kullanımı, sık kan şeker ölçümü ve karbonhidrat sayımı yapmaya istekli olmayan ya da bunları öğrenme kapasitesi bulunmayan hastalar
* Sıkı glisemik kontrolünü sağlamak için yeterli motivasyonu bulunmayan ve/veya geçmişte insülin enjeksiyon protokollerine uymadığı gözlenmiş hastalar
* Piskolojik ve psikiyatrik ciddi öyküsü bulunanlar
* Pompa kullanımı yaşam şekli ile uyumsuz olanlar
* Pompa kullanımı ile ilgili gerçek dışı beklentisi olanlar

Tablo referans 5'ten uyarlanmıştır.

kullanımı için eğitilmiş ve deneyimli bakım sağlayıcılarının bulunması ve multidisipliner yaklaşım sağlanması da tedavi başarısı için önemlidir. SCİİ eğitimi verecek ve takip/tedaviyi yürütecek ekipte mutlaka eğitilmiş endokrinolojist/diyabetolog, diyabet hemşiresi ve diyetisyen bulunmalıdır. İnsülin pompası kullanımına bağlı gözlenebilecek advers olayların azaltılması açısından hastalara ve ailelerine cihazın teknolojik özelliklerini içeren geniş kapsamlı eğitim verilmelidir.

SCİİ tedavisinde kısa etkili analog insülinlerin kullanımı glisemi düzeyini daha kararlı bir şekilde tutmaları ve bolusların öğünün hemen öncesinde yapılabilmesi nedeniyle tercih edilmelidir (9, 10). SCİİ tedavisinde kullanılacak günlük insülin dozu kullanmakta olduğu günlük toplam insülin dozu % 25-30 oranında azaltılarak hesaplanır. Günlük doz hastanın kilosu x 0,5 ünite formulü ile de belirlenebilir. Toplam insülin dozu hesaplanırken bulunan iki değerin ortalaması alınabilir. Ya da hipoglisemik atakları sık bir hastada düşük insülin dozu, yüksek HbA1c'li, hiperglisemik, gebe hastalarda ise yüksek insülin dozu hesaplanan formül kullanılabilir. Hesaplanan günlük dozun % 40-50'si bazal, % 50-60'ı bolus insülin olarak verilir. Hastanın durumuna (gebelik, küçük çocuklar ve adolesanlarda kullanım vb) göre bazal/bolus oranı değişebilir (11). Gebelikte ilk trimesterda bulantı kusma nedeni ile günlük insülin ihtiyacı düşük iken gebelik ilerledikçe artacaktır. Gebelikte kullanılacak insülin dozunun belirlenmesinde bu amaçla hazırlanmış tablolardan faydalanılabilinir (Tablo 3) (5). Gebelik doğası gereği ketozise eğilim yaratan bir durum olup, herhangi bir nedenle insülin infüzyonunun kesilmesi hızla diyabetik ketoasidoz gelişimine ve fetal kayba neden olabilir (12). Gebelik ilerledikçe karın cildi gerilmekte, subkutan doku incelerek kateter dislokasyonlarına zemin hazırlamaktadır. Olası kateter dislokasyonları sonucu oluşabilecek hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdan sakınmak amacıyla ikinci trimesterden itibaren gece yatarken 0,1 IU/kg NPH subkutan verilebilir. Bu takdirde sabaha karşı saatlerde bazal infüzyon hızı

Tablo 3. Tip 1 diyabetik gebe hastalarda SCİİ için önerilen insülin dozları

24 saatteki toplam bazal insülin gereksinimi (ünite x kg)	
Gebelik öncesi	0,3
İlk trimestr	0,35
İkinci trimestr	0,4
Üçüncü trimestr	0,45
Miadına yakın >38 hft	0,5
Gün içindeki zaman dilimine göre bazal infüzyon hızı (Total bazal dozu/24)	
Saat 24-04 arası	Hesaplanan dozun 1/2'si
Saat 04-10 arası	Hesaplanan dozun 1 1/2'si (1,5 katı)
Saat 10-18 arası	Hesaplanan doz*
Saat 18-24 arası	Hesaplanan doz*
	*(egzersiz/stres durumuna göre ayarlama gerekebilir)
Bolus dozlar (ünite x kg). Öğün öncesi bolus dozu için hesaplanan değer üçe bölünmelidir.	
Gebelik öncesi	0,3
Birinci trimester	0,35
İkinci trimester	0,4
Üçüncü trimester	0,45
Miadına yakın (>38 hafta)	0,5

Tablo referans 5'ten uyarlanmıştır.

azaltılmalıdır (5).

Bazal ve bolus dozların yeterliliği yemek öncesi, öğünlerden 2 saat sonra, gece saat 24 ve 03'te ölçülen kan şeker düzeylerine göre tekrar değerlendirilir ve düzenlenir. Çalışmalar hastaların gün içindeki bazal insülin ihtiyacının değişken olup, özellikle dawn fenomeni bulunan hastalarda sabit dozda bazal insülin uygulamasının başarılı olmadığını göstermektedir (13, 14). Bu nedenle başlangıçta tek bazal hızın ayarlanması ve 2-3 günlük glukoz ölçüm sonuçlarına ve diurnal varyasyonlara göre bazal hızın değiştirilmesi önerilmektedir. Öğün öncesi bolus dozunun hesaplanmasında ise ideali belirlenmiş sabit bir bolus dozu önermek yerine hastanın öğündeki karbonhidrat miktarına ve öğün öncesi glukoz düzeyine göre bolus dozunun hesaplanmasıdır. Bu nedenle insülin pompası kullanması planlanan tüm hastalara karbonhidrat sayımı öğretilmelidir.

Bolus insülin dozunun hesaplanması gerekli bilgiler girildiği takdirde pek çok insülin pompasında mevcut olan bolus sihirbazı tarafından yapılabilir. Bolus sihirbazının kullanımı için karbonhidrat insülin (KH/İ) oranı ve insülin duyarlılık faktörü (İDF) gibi bazı formüllerin bilinmesi ve hesaplanması gerekmektedir. Karbonhidrat insülin oranı günlük karbonhidrat (gr) / total günlük bolus dozu veya 450 / total günlük insülin dozu formülleriyle belirlenebilir. Daha önce karbonhidrat sayımı yapmayan hastalarda karbonhidrat alımının belirlenmesi için 4-7 gün günlük tutulması önerilmektedir. Günlük tutamayan ya da karbonhidrat sayımı yapamayan hastalar için 450 kuralı kullanılmalıdır. İdeal postprandiyal glukoz kontrolü için KH/İ oranı her öğün için ayrıca hesaplanmalıdır. İnsülin duyarlılık faktörü 1 ünite insülinin (hızlı veya kısa etkili) azalttığı kan glukoz miktarı olarak tanımlanır. Ölçülen kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlar. Hesaplanan KH/İ oranı ve İDF'in insülin pompasına tanımlanmasını takiben hastalar kan glukozu değerini ve tüketilen karbonhidrat miktarını girdikten sonra bolus sihirbazını kullanarak yapmaları gereken bolus dozunu otomatik olarak hesaplayabilirler. Kullanılmakta olan yeni insülin pompalarında bolus miktarının belli bir süreye yayılarak verilmesini sağlayan yayma (extended), ya da verilecek dozun % 30-50'sini normal bolus geri kalanını zamana yayarak veren ikili (dual wave) bolus gibi değişik bolus uygulamaları da mevcuttur. Yayma bolus uzun yemekler, yüksek yağ içeren yemekler ve gecikmiş emilimin olduğu gastroparezi gibi durumlarda önerilmekte iken, ikili bolus uzamış yemekler ve yüksek yağ içerikli yemekler için kullanılmaktadır (5, 15). Bolus dozunu doğru hesaplamak kadar tüketilecek öğüne göre değişik bolus uygulamalarının kullanımı da insülin pompası başarı oranlarını arttıracaktır.

İnsülin pompa tedavisine geçildikten sonraki ilk günlerde hastanın her gün eğitim veren ekiple iletişime geçmesi ve 3-7 gün sonra poliklinik kontrolüne çağrılması önerilmektedir. İnsülin pompası kateterinin doğru yerleştirilmesinin ve sık glukoz ölçümünün (günde ≥4 olacak şekilde) sağlanması önem taşımaktadır. Başlangıçta 1-2 haftalık aralarla hastanın kontrolü önerilmekteyken takipler hastanın durumuna göre zaman içinde aylık olarak planlanabilir. Hastanın tedavi rejimi stabilleştikten sonraki dönemde ise hastalar en az 3 ayda bir tedaviye uyum, beceri ve glisemik kontrol açısından tekrar değerlendirilmelidir (5). Başlangıçta glisemik hedefler doğrultusunda insülin pompası kullanım ayarlarında yapılacak değişikliklerin diyabet ekibi gözetiminde hasta tarafından gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Ancak ideali zaman içinde hastaya glukoz ölçümlerini yorumlama ve buna göre insülin pompa ayarlarını kendi kendine değiştirebilme becerisinin kazandırılmasıdır.

İnsülin pompa kullanımı çoklu insülin tedavisi kullanımı ile kıyaslandığında, üç gün için tek enjeksiyon bölgesinin kullanılması, birden fazla bazal insülin hızının ayarlanabilmesi, çok düşük dozlarda dahi hassas insülin dozunun ayarlanabilmesi ve bolus insülin dozunun yayılarak verilebilmesi gibi pek çok avantaja sahiptir. Uygun hasta seçimi ve yeterli eğitim kuşkusuz tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. SCİİ tedavisi uygun şekilde kullanıldığında diyabetik hastalar için glisemik kontrolün iyileştirilmesi, hipoglisemik atak sıklığının azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasını sağlayan önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (16, 17).

Kaynaklar

1. The 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; 30;329(14):977-86.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular

and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): A prospective observational study. BMJ. 2000; 321(7258):405-12.
3. Renard E. Insulin pump use in Europe. Diabetes Technol Ther. 2010; 12 Suppl 1:S29-32.
4. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010; 363(4):311-20.
5. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. Endocr Pract. 2014; 20(5):463-89.
6. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(3):CD005542.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Review of technology appraisal guidance 57; NICE technology appraisal guidance 151, July 2008.
8. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(11):4227–4249.
9. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002; 25(3):439-44.
10. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. Diabetes Care. 1998; 21(6):977-82.
11. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; 27(7):724-8.
12. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation in late pregnancy: a comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162(4):1015-20.
13. Scheiner G, Boyer BA. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1diabetes patients using insulin pump therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 69(1):14-21.
14. Koivisto VA, Yki-Järvinen H, Helve E, et al. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. Diabetes. 1986;35(1):78-82.
15. Bode BW, Kyllo J, Kaufman FR. Pumping protocol: A guide to insulin pump Initiation. Medical Education Academia. 2013. Meditronic.
16. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
17. Reznik Y, Cohen O, Aronson R et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): A randomised open-label controlled trial. Lancet. 2014; 384(9950):1265-72.

DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ, TANI ve SINIFLAMA

Prof. Dr. Tamer TETİKER
Ç.Ü.T.F. Endokrin ve Metabolizma BD.

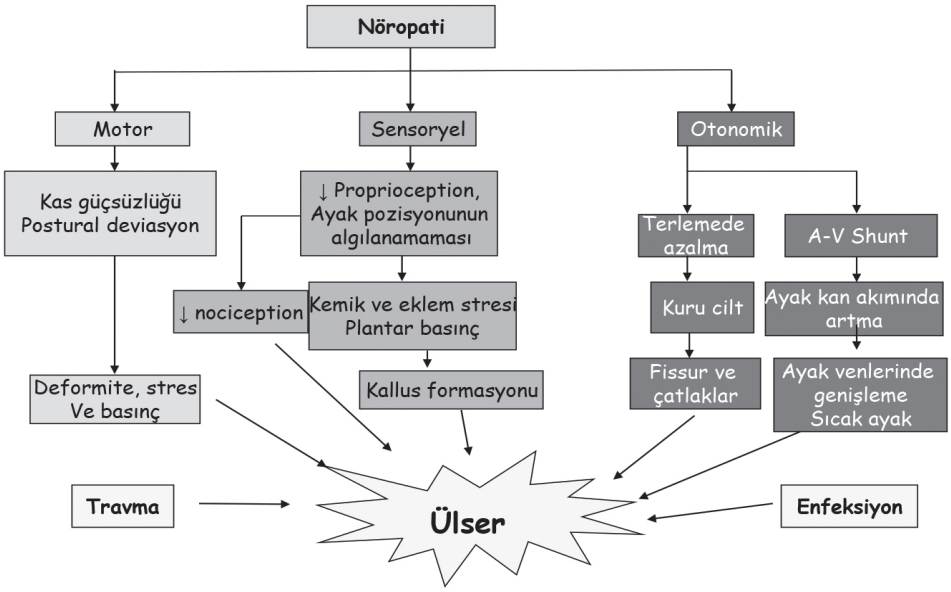
Diabetes mellitusun kronik komlikasyonlarından birisi olan diabetik ayak ülserleri özellikle periferik nöropati ve periferik damar hastalığına enfeksiyonunda eklenmesi ile oluşan, ekstremiteyi ve hayatı tehdit edebilen bir problemdir. Ayak sorunları diabetik hastalar içinde en sık hastaneye başvuru nedeni, en sık hastanede yatma nedeni ve en uzun hastanede kalma nedenini oluşturur. Diyabetli bir hastanın yaşamı boyunca ayak ülseri ile karşılaşma ihtimali %12 ile 25 civarındadır ve diyabetik ayak ülseri, travmaya bağlı amputasyonlardan sonra alt ekstremite amputasyonlarının en sık nedenidir Diabetik ayak yaralarının ülkelere ekonomik yükleri oldukça artmıştır.Diabetik ayak problemlerinin ABD nde yıllık maliyeti yaklaşık olarak 400-800 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. (1).

Diyabetik ayak ülseri gelişiminde temel risk faktörleri; Erkek cinsiyet ,DM süresi > 10 yıl , kötü glisemik kontrol (HbA1c > %7) , sigara içilmesi ve önceden ülserasyon / amputasyon öyküsü olarak sıralanabilir. Ancak özellikle periferik nöropati , mikro-makrovasküler damar hastalığı ve üzerine eklenen enfeksiyonun amputasyona kadar gidebilecek bir sürecin başlamasında rolü çok büyüktür.

Periferik nöropati motor tutulum şeklinde olduğunda ayakta intrensek kaslarda zayıflığa yol açar ve bunun sonucunda fleksor ve ekstensor kaslarda uyumsuzluk oluşur. Bu uyumsuzluk sonucunda ayak 'pençe ayak' ve parmaklar da 'çekiç parmak' şeklini alarak deforme olur. Sensoryel Nöropati varlığında ise hastalarda yüzeyel ve derin duyuda azalma vardır ve hastalığın ilerlemesiyle her iki duyu da tamamen yok olabilir. Bu nöropati tipik olarak eldiven- çorap tarzı bir dağılım gösterir. Yüzeyel duyulardan ağrı, temas ve ısı duyusunun hepsinde azalma oluşur. Otonomik nöropatide ise otosempatektomi gelişmesi sonucunda ayakla terleme kaybolur ve cilt ısı regülasyonu bozulur. Terlemenin olmaması nedeniyle ayak derisi kurur ve ayakla çatlaklar oluşur. Bu çatlaklar olası infeksiyon etkenlerinin vücuda girişini kolaylaştırır(2)

İskemik değişiklikler dejeneratif diabetik

Tablo 1. Periferik Nöropati



ayakta görülen dinamik destrüktif procesin bütünleyici bir parçasıdır. Hastalık süresi ve hipergliseminin şiddeti ile orantılı olarak periferik vasküler hastalık oranı da artar. Genel olarak hastaların ortalama % 15-20'si diyabet tanısından 10 yıl sonra oklüziv problemlerle karşılaşırlar. 20 yılda ise yaklaşık % 50' sinde görülür.

Diabetik ayak infeksiyonlan komplike olmamış selülitten, pürülan ülserasyon ve gangrenöz nekroza kadar değişiklik gösterebilir ve hastanın yaşamını tehdit edecek kadar ciddi olabilir. Mutlaka etkin sistemik antibiyoterapi ile kontrol edilmelidir.

Diyabetik ayak ülserlerinde tanısal yaklaşım; Hastalarda detaylı bir öykü ve fizik muayeneyi (özellikle periferik nöropati için) takiben ,görüntüleme tetkikleri(Direkt grafi, sintigrafi, CT,MRI, arteryel doppler USG,anjiografi.) yapılarak yumşak doku ve kemik dokuda enfeksiyon yaygınlığı, ayrıca arteryel vasküler sistemin açıklığı değerlendirilir.

Enfeksiyon kontrolu açısından yara(yüzeyel,derin,aerob,anaerob) ve kan kültürleri alınır. Gerekli laboratuar tetkikleri planlanarak hasta diyabetik ayak konseyinde değerlendirilir.

Diabetik Ayak Ülserlerin Sınıflaması

Wagner Sınıflaması: Diabetik ayak ülserleri için, bugüne kadar tanımlanmış sınıflamaların en çok tanınanıdır. Bu sistemde ülserler;

Evre 0:Cilt lezyonu yok.

Evre 1:Yüzeyel ülser var ve klinik olarak enfekte değil.

Evre 2:Derin ülser var sıklıkla enfekte ancak osteomyelit yok.

Evre 3:Derin ülser var. apse ve osteomyelit de mevcut.

Evre 4: Ayak parmak uçları ve tabanda

lokalize gangren.
Evre 5: Bütün ayak gangreni, olarak değerlendirilir. Wagner sınıflaması aynı zamanda tedaviye de yön veren bir sınıflamadır.

Teksas sınıflandırması: 1990'ların ortalarında tanımlanmıştır.Yara prognozunu belirlemede yararlıdır ancak karmaşık olması dezavantajıdır.

Tablo 2. Kobe Sınıflandırması

.	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stage 1	Tam epitelize olmuş pre/post ülserativ lezyon	Tendon,kapsül yada kemiği tutmayan yüzeyel yara	Tendon veya kapsüle penetre yara	Eklem veya kemiğe penetre yara
Stage 2	Enfeksiyon	Enfeksiyon	Enfeksiyon	Enfeksiyon
Stage 3	İskemi	İskemi	İskemi	İskemi
Stage 4	Enfeksiyon ve iskemi	Enfeksiyon ve iskemi	Enfeksiyon ve iskemi	Enfeksiyon ve iskemi

Kobe sınıflandırması: Japonya'da tanımlanan bir sınıflandırmadır.Günlük uygulamada çok rağbet görmemiştir.

Tipler	Ayak problemleri
Tip 1	Başlıca periferik polinöropati
Tip 2	Başlıca periferik arter hastalığı
Tip 3	Başlıca enfeksiyon
Tip 4	Hepsi bir arada

King's Sınıflandırması: İngiltere'den orijin alan bir sınıflandırma olup geniş kullanım alanı bulamamıştır(3).

Tablo 3

Stage	*Lezyon*
Stage 1	*Normal ayak*
Stage 2	*Yüksek risk*
Stage 3	*Ülsere ayak*
Stage 4	*Enfekte ayak*
Stage 5	*Nekrotik ayak*

Diabetik ayak ülserlerinin tedavisi mutlaka deneyimli multidisipiliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Eğitim, iyi bir glisemi ve enfeksiyon kontrolu ile amputasyon oranlarını en az %50 oranında azaltmak mümkündür.

Kaynaklar

1. 1. Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer:an overview strategies for clinical approach. Curr Diabetes Rev 2006; 2(4): 431-47.
2. Young MJ, Veves A, Boulton AJM. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. Diabetes Metab Rev 1993; 9: 109–27.
3. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJM. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems. Diabetes care, 2001; 24(1): 84-8.

DİYABETİK NÖROPATİ

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetik nöropati, başka bir periferik nöropati nedeni olmaksızın, diyabetik hastalarda periferik sinir sistemi disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının varlığı olarak tanımlanır. Dünyanın gelişmiş ülkelerinde en yaygın nöropati formudur. Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Hastaların yaşam kalitesini düşüren, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Nontravmatik amputasyonların %50-70'inden sorumludur (1-4). Diyabetik nöropati prevalansı, çalışma popülasyonuna, nöropatiyi tanımlamak için kullanılan kriter ve yöntemlere bağlı olarak %10-100 arasında değişmektedir (5). Yeni diyabet tanısı alan hastalarda diyabetik nöropati sıklığı %10-18 olarak bildirilmektedir. Diyabetin süresi ilerledikçe bu oran artmaktadır (6,7).

Sınıflama

Diyabetik nöropatinin sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (5). Distal simetrik sensorimotor polinöropati en sık görülen diyabetik nöropati tipidir ve çoğu zaman diyabetik nöropati terimi ile eş anlamlı olarak kullanılır. Duysal aksonların kaybı ile korele olan distal duyunun progresif kaybı ile karakterizedir. Ekstemite distallerinde "eldiven-çorap" şeklinde duyu kusuru oldukça tipiktir.

Otonom nöropati diyabetin yaygın komplikasyonudur. Sinsi başlangıcı ve multiorgan tutulumu nedeni ile fark edilmeyebilir ve bir dışlama tanısıdır. Tek organda şiddetli disfonksiyona neden olabilir.

Poliradikülopati, diyabetik amyotrofi (lomber poliradikülopati), torasik poliradikülopati ve diyabetik nöropatik kaşeksi alt tipleri vardır.

Diyabetle ilişkili mononöropatinin kranial ve periferal olmak üzere iki tipi vardır.

Patogenez

Her iki diyabet tipinde de hiperglisemi (süresi, derecesi), diyabetin süresi, sigara kullanımı, kilo, yaş, dislipidemi, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık varlığı diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörleridir (8-12). Diyabetik nöropatinin

Tablo 1. Diyabetik nöropatinin sınıflaması.

Subklinik Nöropati
Anormal elektrodiagnostik testler
Sinir iletim hızında azalma
Uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalma
Anormal kantitatif duyusal testler
Vibrasyon/dokunma
Termal ısıtma/soğutma
Diğer
Anormal otonom fonksiyon testleri
Kalp hızı değişkenliği
Sudomotor disfonksiyon
Pupil latansında artma
Klinik Nöropati
Diffüz nöropati
Distal simetrik sensorimotor polinöropati
Primer küçük lif
Primer büyük lif
Mikst
Otonom nöropati
Anormal pupil fonksiyonu
Sudomotor disfonksiyon
Genitoüriner otonom nöropati
Mesane disfonksiyonu
Seksüel disfonksiyon
Gastrointestinal otonom nöropati
Gastrik atoni
Safra kesesi atonisi
Diyabetik diyare
Kardiyovasküler otonom nöropati
Hipoglisemiyi fark edememe
Fokal nöropati
Mononöropati (üst veya alt ekstremite)
Mononöropati multipleks
Pleksopati
Poliradikülopati
Kraniyal mononöropati

patogenezi multifaktöriyeldir. Metabolik ve iskemik faktörler, sinir onarım mekanizmaları ile etkileşerek diyabetik nöropatiye neden olur (13).

Klinik

Distal simetrik sensorimotor polinöropati en sık görülen diyabetik nöropati tipidir ve çoğu zaman diyabetik nöropati terimi ile eş anlamlı olarak kabul edilir. Başlangıçta distal alt ekstremiteleri etkiler. Hastalığın progresyonu ile duyu kaybı yukarı doğru ilerler, baldır bölgesinin orta bölümüne ulaştığında ellerde de duyu kaybı oluşmuş olur ve tipik "eldiven çorap" tarzı duyu kusuru gelişir. Uzun aksonlar ilk önce etkilenir. Daha sonra ağır vakalarda motor tutulumu da meydana gelir. Diyabetik nöropatinin en erken belirtileri kalın/ince miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin kademeli kaybını yansıtır. Vibrasyon ve propriosepsiyon duyularının azalması kalın liflerin, ağrı, hafif dokunma ve ısı duyusu bozukluğu ince liflerin kaybına bağlıdır.

Aşil reflekslerinin azalması veya kaybı nöropatinin erken evresinde görülürken, yaygın refleks kaybı ve motor güçsüzlüğü geç bulgularıdır. Diyabetik polinöropati ayak ülserlerine ve eklem bozukluklarına neden olur. Distal motor akson kaybı ayak kaslarında atrofiye, parmak ekstansör ve fleksörler arasında dengesizliğe neden olarak "pençe ayak", "çekiç parmak" deformitelerine (metatarso-falangeal fleksiyon) yol açar. Normal koşullarda ayağa binen yük tüm ayağa eşit miktarda dağılırken, gelişen deformiteler sonucunda yük tamamen metatars başlarının altına ve topuğa biner. Bu bölgelerde kallus oluşur ve ayakta ülser riskini artırır. Yine, hastalarda Charcot artropatisi gibi artropatik değişiklikler gelişebilir.

Tanı

Diyabetik nöropatinin tanısında ayrıntılı öykü ve fizik muayene önemlidir. Diyabetik nöropati hastalarının yarısı nöropati ile ilişkili semptomlarla başvururken, diğer yarısında nöropatiye ait her hangi bir semptom olmayabilir. Bazı hastalar ise semptom olduğu halde doktora bildirmeyebilir. Bu nedenle diyabetik hastalar nöropati semptomları yönünden sorgulanmalıdır. Nörolojik muayene göz ardı edilmemelidir ve belirli aralarla periodik olarak tekrarlanmalıdır Diğer nöropati nedenleri dışlanmalıdır (Tablo2). Diyabetik nöropati tanısı yönünden literatür tarihine

Tablo 2. Periferik nöropatiye neden olan diğer hastalıklar.

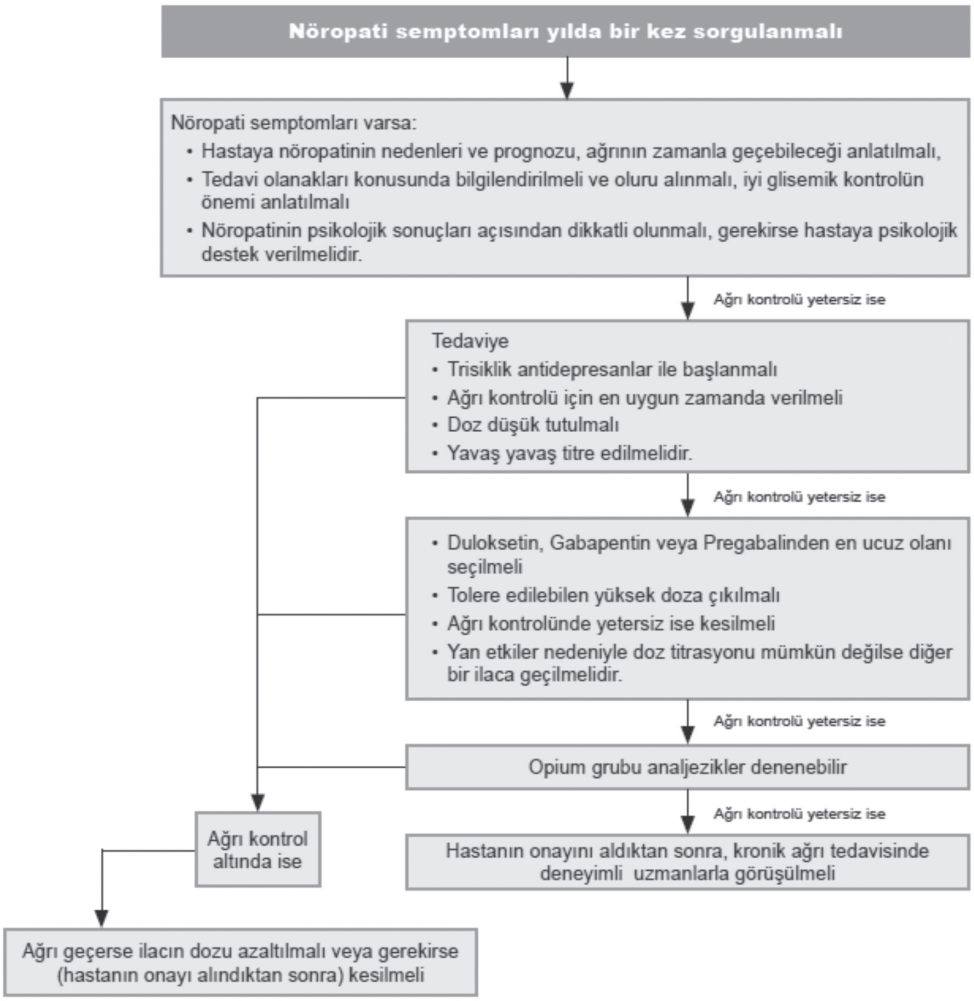
Metabolik bozukluklar	**DM**, Hipotiroidi, Üremi, Folik asid/B12 eksikliği, Akut intermitan porfiri Amiloidoz
İnfeksiyöz veya İnflamatuar nedenler	HİV, Postherpetik nevralji, Sarkoidoz, Lepra, Periarteritis nodosa, SLE
Beslenme bozuklukları	Vitamin eksiklikleri, Alkol kullanımı
Toksinler	Alkol, Ağır metaller (arsenik, civa..), hidrokarbonlar, İlaçlar (vinkristin, cisplatin, izoniazid)….
Malignite	Paraneoplastik sendrom, Monoklonal gammopati, Lenfomalar

Tablo 3. United Kingdom' tarama testi

Semptomların Sorgulanması	Puan	Skorlama
1. Rahatsızlık hissini tanımlama Ayaklarda yanma, uyuşukluk, veya karıncalanma Güçsüzlük, kramplar, ağrı	 2 1	
2. Semptomların yeri Ayaklar Baldırlar Diğer bölgeler	 2 1 0	0-2……normal 3-4……**hafif** nöropati
3. Semptomların zamanlaması Geceleri Gece ve gündüz sürekli var Sadece gündüz	 2 1 0	5-6……**orta şiddette** nöropati 7-9 ……**şiddetli** nöropati
4. Semptomlara bağlı gece uyanma Evet	 1	
5. Semptomların rahatlama şekli Yürüyerek Ayağa kalkarak Yatarak, oturarak geçiyor veya hiç geçmiyor	 2 1 0	
Fizik Muayene		
1. Aşil tendon refleksi Yok (her ayak için) Zorlama ile pozitif (her ayak için)	 2 1	0-2……normal 3-5……**hafif** nöropati 6-8……**orta şiddette** nöropati 9-10.....**şiddetli** nöropati
2. Vibrasyon duyusu Azalmış veya yok (her ayak için)	 1	
3. İğne batırılması hissi Azalmış veya yok (her ayak için)	 1	
4. Isı hissi Azalmış veya yok (her ayak için)	 1	
Periferik nöropati: Semptomlar olmasa bile bulguların orta veya şiddetli oluşu (≥6 puan) Hafif bulgular varken, (≥ 3 puan) orta veya şiddetli semptomların (≥5 puan) bulunması ile tanı koyulur		

bakıldığında 1988 yılında San Antonio diyabetik nöropati tanı ve takip kriterleri geliştirilmiştir. Benzer semptom skorlarını, kantitatif muayene ve elektrofizyolojk ölçümleri kullanarak Mayo kliniği nöropati tanı kriterleri oluşturulmuştur (14). 2005 yılında, epidemiyolojik ve klinik çalışmaların standardize edilmesi yönünden

Şekil 1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavi algoritması (29).



bir uzman paneli tarafından distal simetrik polinöropati vaka tanımı geliştirmiştir (15). Yine, 2009 yılında Toronto diyabetik nöropati tanı kriterleri yayınlanmıştır (16). Yukarıda adı geçen diyabetik nöropati tanı kriterleri oldukça kapsamlı olup, rutinde kullanımları pratik değildir. Bu nedenle 'United Kingdom' (Tablo 3) ve 'Michigan' nöropati tarama testleri (Tablo 4) olmak üzere daha basit ve klinik pratikte daha kullanışlı

tanı kriterleri geliştirilmiştir (17,18). 'United Kingdom' tarama testi sorgulamaya dayalı semptom skoru ve fizik muayene bulguları olmak üzere iki bölümlü bir tanı testidir (Tablo 3). 'Michigan' nöropati tarama testi (Tablo 4) fizik muayene bulgularının skorlamasına dayalıdır. Skor ≥2, %90 spesifisite ve %80 sensitivite ile diyabetik nöropati tanısını koydurur.

Tedavi

Diyabetik nöropati tedavisinin glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrının tedavisi olmak üzere üç ana komponenti vardır (19).

Glisemik kontrol

Optimal glisemik regülasyon diyabetik nöropatin önlenmesinde önemlidir. Bu nedenle diyabetik polinöropati tedavisinde ilk hedef optimal glisemik kontrolün sağlanması olmalıdır (20). Diyabetin kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT))/Diyabet komplikasyonları epidemiyolojisi (Epidemiology of Diabetes Interventions and Compications (EDIC) trial) çalışmasında standart tedaviye karşılık intensif glisemik kontrol sağlanan tip 1 diyabetik hastalarda nöropati gelişme hızının yavaşladığı, nöropatili hastalarda elektrofizyolojik bulgularda düzelme olduğu gösterilmiştir (21-23). İyi glisemik kontrolün sağlanması ile sinir ileti hızı, vibrasyon algılama eşiği gibi nöropati parametrelerinde düzelme olduğu bir sistematik derlemede bildirilmiştir (24).

Tablo 4. 'Michigan' nöropati tarama formu.

	Puan
Ayağın görünümü	
Normal (her ayak için)	0
Normal değil (kuru deri, deformite, nasır, çatlak) (her ayak için)	1
Ülserasyon	
Yok (her ayak için)	0
Var (her ayak için)	1
Aşil refleksi	
Var (her ayak için)	0
Şiddetli uyarı ile pozitif (her ayak için)	0.5
Yok (her ayak için)	1
Ayak başparmak sırtında vibrasyon duyusu	
Var (her ayak için)	0
Azalmış (her ayak için)	0.5
Yok (her ayak için)	1
Skor ≥2 □diyabetik nöropati tanısını DN tanısı spesifisite %90 sensitivite %80	

Tablo 5. Nöropatik-vasküler ağrı ayırımı (19).

	Nöropatik Ağrı	Vasküler Ağrı
Ağrı lokalizasyonu	Baldırlardan çok ayaklar	Ayaklardan çok baldır, uyluk, kalça
Ağrının şekli	Keskin, yüzeyel, yanma ve uyuşma tarzında	Derin ağrı
İstirahat halinde var mı	Genellikle var	Nadiren
Yürüyüşün ağrıya etkisi	Ağrı azalır	Ağrı kötüleşir
Yatmayla ağrının kötüleşmesi	Kötüleşir	Kötüleşmez
Glisemik kontrol ile ilişkisi	Bazen	İlişkisiz

Ayak bakımı

İyi glisemik kontrol, ayak bakımı ile kombine edilmelidir. Hastalara her gün ayak muayenesi yapmaları öğretilmelidir. Kuru ve çatlak deri, plantar nasır, parmak araları ve tırnak çevresinde erken infeksiyon bulguları yönünden hastalar ayaklarını kontrol etmeleri ve gerektiğinde hekime başvurmaları söylenmelidir. Erken evrede nöropatinin saptanması için hekimin de her kontrolde düzenli ayak muayenesi yapması önemlidir.

Diyabetik nöropatiye bağlı ağrının tedavisi

Bazı hastalarda diyabetik nöropati ağrılı olabilir. Bu hastalar sistematik ve basamak tedavisi yaklaşımı ile tedavi edilmelidirler. Tedaviye başlamadan önce ağrının diyabetik nöropatiye bağlı olduğu kesinleştirilmelidir. Nöropatik ağrı, vasküler ağrıdan ayırt edilmelidir (Tablo 5) (19).

Diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisi farmakolojik ve nonfarmokolojik tedaviden oluşur. Farmakolojik tedavi patogeneze yönelik ve semptomatik tedavi seçeneklerini içerir (25-28). Diyabetik nöropatide ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 6'de verilmiştir (29).

Patogeneze yönelik tedavi

DPN patogenezinde polyol yolağı önemli mekanizmalardan bir tanesidir. Hiperglisemi durumunda aldoz redüktaz enzimi aktıve olur ve glükozu sorbitole dönüştürür. Sorbitol ve fruktozun intranöral ve tüm hücrelerde birikimine neden olur. Sinir miyoinositol içeriği ve Na-K ATP-az aktivitesinde azalma yolu ile sinir hasarı gelişir. Bu patogenetik mekanizmaya yönelik alfa redüktaz inhibitörleri geliştirilmiştir, ancak etkili olmadıkları yada yan etkileri nedeniyle çoğu kullanıma girmemiştir. Epalrestat, Japonyada kullanılan tek ruhsatlı aldoz redüktaz inhibitörüdür. Epalrestat ile yapılan bir çalışmada (30), spontan ağrı dahil olmak üzere nöropati semptomlarında düzelme sağlandığı gösterilirken, başka bir çalışmada epalrestat tedavisi alan ve almayan grupta ağrı yönünden fark gözlenmemiştir (31).

Serbest radikal aracılı artmış oksidatif strese yönelik, bir antioksidan olarak alfa-lipoik asit ülkemiz de dahil olmak üzere, dünyanın çeşitli ülkelerinde diyabetik nöropati tedavisinde kullanılmaktadır. Alfa-lipoik asit, aerobik glikolizde görevli pirüvat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzim komplekslerinin ko-enzimidir. Dört çalışmanın sonuçlarını değerlendiren ve 1258 hastayı kapsayan bir meta-analize göre, 3 hafta süre ile 600 mg/gün alfa-lipoik asit infüzyonu ağrı, yanma, parestezi ve uyuşukluk gibi nöropati semptomlarında düzelme olmuştur (32). Yine, SYDNEY 2 çalışmasında, 5 hafta süre ile oral yolla, farklı dozlarda (600/1200/1800

Tablo 6. Diyabetik nöropatide ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar (29).

	Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar (*)
1. Basamak	Trisiklik antidepresan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-100 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
	5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin Venlafaksin	1 x 30-120 mg 2 x 37.5-150 mg
	Antikonvülzif ilaçlar	Gabapentin Pregabalin Karbamazepin Valproik asid	2-4 x 300-600 mg 2 x 75-300 mg 3 x 200-400 mg 2 x 250-500 mg
2. Basamak	Opiodiler	Dekstrometorfan Morfin SR Oksikodon ER Tapendatol ER Tradamol	4 x 100-200 mg 2 x 15-60 mg 2 x 10-40 mg 2 x 100-250 mg 4 x 40 mg
Diğer Tedaviler	Alfa-lipoik asit (**)	Thioctacid ampul	600-1200 mg i.v. infüzyon
	Substans –P inhibitörü (**)	Kapsaisin krem %0.075 krem	%0.025-0.075 Günde 1-3 kez haricen
	İsosorbid dinitrat (**)	İsosorbid topikal krem730 mg spray	Günde 1-2 kez haricen
	Transkutan elektrik stimülasyon	-	-
	(*)Doz yanıtı değişkendir. En düşük doz ile tedaviye başlanmalı ve doz tedricen artırılmalıdır. (**)Ülkemizde mevcut değildir.		

mg/gün) verilen alfa-lipoik asit ağrı, paresteziler ve hissizlik gibi nöropatik semptomlarda, plaseboya kıyasla anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (33).

Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavide trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri, antikonvülzanlar, lokal tedavi ajanları ve opioidler kullanılmaktadır.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA), diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde en etkin ve ucuz ilaçlardır. Nonselektif olarak serotonin ve noradrenalinin geri alım inhibisyonu, Na ve Ca kanal blokajı yoluyla etkileri ortaya çıkar. TCA'lar, reseptör afiniteleri ve yan etkileri Tablo 7'de gösterilmiştir. Diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde, amitriptilin en fazla kullanılan trisiklik antidepresandır. İmipramin ve desipramin ile yapılan çalışmalar da vardır (34). On üçü ağrılı diyabetik nöropatide olmak üzere, 17

randomize kontrollü çalışmayı ve 21 plasebo kontrollü tedaviyi değerlendiren bir meta-analizde antidepresanların nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu ve nöropatik ağrı tedavisinde aralarında etkinlik yönünden fark bulunmadığı bildirilmiştir (35). TCA ile bir hastada % 50 ağrı azalması sağlanması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 3 (2.4-4) olarak bildirilmiştir (27). TCA, miyokard infarktüsü öyküsü (altı ay içinde geçirilmiş), kalp yetmezliği, ortostatik hipotansiyon, kararsız anjina, ventriküler aritmi öyküsü, iletim bozuklukları ve uzun QT sendromu varlığında kullanılmamalıdır. Glokom, prostat hipertrofisi ve epilepsi de de kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce hastalar yukarıda sıralanan durumlar yönünden iyi değerlendirilmelidir.

Selektif Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

Duloksetin ve Venlafaksin olmak üzere, iki selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü vardır. Duloksetin, ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde FDA onayı alan ilk ilaçtır. Güçlü ve dengeli dual gerialım inhibitörüdür. Dopaminerjik, kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptör afinitesi zayıf olduğu için yan etkileri daha azdır. Önerilen doz 60 mg/gündür (20-120 mg/gün). Yarılanma ömrü yaklaşık 12 (9.2-19.1) saattir. Plazma pik düzeyine 6 saat sonra ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 90 ve üzerindedir. Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, kusma, iştah azalması gibi gastrointestinal, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi merkezi sinir sistemi yan etkilerine neden olabilir. Yan etkiler ilacın dozu ile ilişkilidir (36). Duloksetin ile yapılan çalışmaların sayısı daha fazla olup, çalışmaya katılan hastaların %45-50'sinde ağrı şiddetinde % 50 ve üzerinde azalma olduğu bildirilmiştir (34). NNT, Duloksetin 60 mg dozda 5.3, 120mg dozda 4.9 olarak belirlenmiştir (27).

Venlafaksin, düşük dozlarda daha çok serotonin geri alımını, yüksek dozlarda serotoninin ve norepinefrin geri alımını baskılar. Yavaş salınımlı formu da vardır. NNT, 4.5 olarak bildirilmiştir. Baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, hiperhidrozis, uyku hali gibi yan etkilere yol açabilir (37).

Antikonvülzanlar

Gabapentin, gama-aminobütirik asit (GABA)'e yapısal olarak benzeyen, GABA reseptörleri ile etkileşime girmeyen bir GABA analoğudur. Voltaja duyarlı Ca kanallarının alfa-2-delta subünitine bağlanarak etki gösterir. Önerilen doz 900-

Tablo 7. Trisiklik antidepresanlar ve yan etkileri.

Reseptör afinitesi	İlaç	Reseptör blokajına bağlı gelişen yan etkiler
Muskarinik(kolinerjik)	Amitriptylin Protriptyline Clomipramine Doxepin İmipramine Nortriptyline Desipramine	Konstipasyon Baş dönmesi Görme bulanıklığı İdrar retansiyonu Aritmi Ağız kuruluğu
Histaminerjik ve Alfa 1-adrenerjik	Amitriptylin İmipramine Clomipramine Doxepin	Sedasyon Ortostatik hipotansiyon

Tablo 8. Komorbid hastalıklara göre ilaç seçimi (42,43).

	Duloksetin	**Pregabalin**	**TCA**	**Opioidler**	**Alfa lipoik asit**
Depresyon	Olumlu	Nötral	Olumlu	Nötral	Nötral
Obezite	Nötral	**Olumsuz**	**Olumsuz**	Nötral	Nötral
Anksiyete bozuklukları	Olumlu	Olumlu	Bilimiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Uyku bozuklukları	Olumlu	Olumlu	Olumlu	Olumlu	Bilinmiyor
Koroner arter hastalığı	Nötral	Nötral	**Olumsuz**	Nötral	Nötral
Otonom Nöropati	Bilinmiyor	Bilinmiyor	**Olumsuz**	**Olumsuz**	Olumlu
Açlık Glukozu	Hafif ↑	Nötral	Hafif ↑	Nötral	Hafif ↓
Karaciğer yetmezliği	**Olumsuz**	Nötral	İlaca bağlı	İlaca bağlı	Nötral
Böbrek yetmezliği	**Olumsuz**	Doz ayarı	İlaca bağlı	İlaca bağlı	Nötral
İlaç Etkileşimi	**Olumsuz**	Nötral	**Olumsuz**	Nötral	Nötral

Tablo 9. Kılavuzlara göre diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde önerilen ilaçlar (28).

İlaç	**AAN (2011)**	**NICE (2013)**	**EFNS (2010)**	**NeuPSIG IASP (2010)**
Trisiklik antidepresanlar			Birinci sıra	
Amitriptilin	İkinci sıra	Birinci sıra		
Desipramin				Birinci sıra
İmipramin				
SSNRİ	İkinci sıra		Birinci sıra	Birinci sıra
Duloksetin		Birinci sıra		
Venlafaksin				
GABA analogları			Birinci sıra	Birinci sıra
Gabapentin		Birinci sıra		
Pregabalin	Birinci sıra	Birinci sıra		
Opiodler	İkinci sıra		İkinci sıra	İkinci sıra
Tramadol		İkinci sıra		
Topikal				
Kapsaisin				

AAN - American Academy of Neurology
NICE - National Institute for Health and Care Excellence
EFNS - European Federation of Neurological Societies
NeuPSIG-IASP - Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain

3600 mg/gündür. Tedaviye düşük dozla başlanması ve doz titrasyonu yapılması önerilir (38). Etkinlik yönünden 900-1800 mg/gün gabapentin, 25-75 mg/gün amitriptiline benzer bulunmuştur (34). Nöropatik ağrı üzerine etkisi tedavinin ikinci haftasında görülmeye başlar. Baş dönmesi ve somnolans en sık görülen yan etkilerdir. Gabapentin 900/3600 mg dozları için NNT, 3.8/4.0 olarak bildirilmiştir (27).

Pregabalin, ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde FDA onaylı bir ilaçtır. GABA ve gabapentine yapısal olarak benzer. Voltaj bağımlı Ca kanallarının alfa2-delta alt ünitesine altı kat daha fazla bağlanma afinitesi gösterir. Etkisi tedavinin ilk haftasında görülmeye başlar ve doza bağlı olarak artar. Metabolize edilmeden, böbrek yoluyla değişmeden atılması nedeniyle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir. En sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans, periferik ödem, baş arısı ve kilo artışıdır. Pregabalin 300-600 mg dozlarda NNT 5.9-4.2 olarak belirlenmiştir (27).

Lokal Tedavi Ajanları

Kapsaisin, vanilloid reseptör agonistidir. Miyelinsiz C liflerinin stimulasyonuna neden olarak substans P salınımı artırır. Böylece substans P stoku azalmasına bağlı olarak nöropatik

ağrıda azalma olur. Lokal olarak günde 3-4 kez sürülür. Sistemik yan etkisi yoktur. Geçici yanma yapabilir. Etkisi 4-6 hafta sonra başlar. Kapsaisin çalışma grubunun yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada, % 0.075 Kapsaisin (4 kez/gün), plaseboya göre etkin bulunmuştur (39). NNT, 8.1 olarak belirlenmiştir (27).

Opioidler

Opiodiler, standart tedavilere cevap vermeyen hastalarda kullanılmalıdır. Antidepresan ve antikonvülzanlar ile kombine edilebilir (40,41).

Nonfarmakolojik tedavi

Psikolojik destek, elektiksel spinal kord stimulasyonu, transkutanöz elektriksel sinir stimulasyonu, yüksek frekanslı kas stimulasyonu, balneoterapi gibi destekleyici tedaviler nonfarmakolojik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (26,27,28).

İlaç Seçimi

Kullanılacak ilacın yan etki profili göz önünde bulundurulmalı ve hastaya en uygun olan ilaç seçilmelidir. ADN tedavisinde ilaç seçimi, her bir hastanın ayrıntılı olarak değerlendirilmesinden sonra, komorbid hastalıklara veya risk faktörlerine göre yapılmalıdır (Tablo 8). Tablo 8'de ilaçların komorbid hastalıklar üzerine etkileri gösterilmiştir (42-43).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavi algoritması Şekil 1'de, tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 6'da verilmiştir (29).

Kılavuzlara göre diyabetik nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde önerilen ilaçlar Tablo 9'da verilmiştir (28).

Diyabetik Nöropatide Yeni Tedaviler

Diyabetik nöropati patogenezinde rol oynayan büyüme faktörlerini hedefleyen tedaviler gelecekte de bir seçenek olmaya devam edecek gibi görünmektedir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (28).

N-methyl-D-aspartate reseptör antagonistleri amelyat sonrası ağrı tedavisinde kullanılır. Dextromethorphan, diyabetik nöropatiye bağlı ağrının tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (28).

Diyabetik nöropatili hastalarda Nav1.7 sodyum kanal mutasyonları saptanmıştır. Nav1.7 antagonistleri (Xenon402) geliştirme aşamasındadır (44).

Anjiotensin II tip 2 reseptör (AT2 R) antagonistleri nöropatiye bağlı ağrı tedavisinde analjezik olarak önerilmiştir. EMA401, yeni AT2 R antagonisti nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (45,46).

Alfa – Konotoksinler, GABA(B) reseptör

bağımlı N-tip Ca 2+ kanallarının inhibisyonu yolu ile alodiniyi hafiflettiği gösterilmiştir (47).

Protein kinaz C, ileri glikasyon ürün (AGE), heksozamin yolağı iinhibitörleri gibi oksidatif strese yönelik tedaviler ile ilgili de çalışmalar bulunmaktadır.

Sonuç

Diyabetik nöropati, yaşam kalitesini düşüren, morbidite ve mortaliteyi artıran bir diyabet komplikasyonudur. Öykü ve fizik muayene ile tanı konabilir. İyi glisemik kontrol, diyabetik nöropati gelişimini önleyebilmektedir ve en etkili patogeneze yönelik tedavi yaklaşımıdır. Diyabetik nöropatiye bağlı ağrının tedavisi semptomatiktir. Tedavi kılavuzlar eşliğinde hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Kullanılacak ilacın yan etki profili göz önünde bulundurulmalı ve hastaya en uygun olanı seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Diabetic neuropathies. Endotext.com
2. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004;27:1458-1486.
3. Vinik AI, Park TS. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000;43:957-973.
4. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am 2004;88(4):947-999.
5. Feldman EL. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. www.uptodate.com 2015
6. Hekimsoy Z, Öktem Kİ, Dolu D, Şevik S, Algan P, Kutlubay B, Taşer Ö, Arı H. Yeni tanı alan tip 2 diabetik hastalarda kronik komplikasyon oranı. Türk Diabet Yıllığı 2000-2001; s:106-111.
7. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333(2):89-94.
8. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract 2006;12 Suppl 1:34-41.
9. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care 1999;22(9):1479-486.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352(4):341-350.
11. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? Curr Diab Rep 2009;9(6):432-434.
12. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes 2009;58(7):1634-1640.
13. Feldman EL. Pathogenesis and prevention of diabetic polyneuropathy. www.uptodate.com 2015
14. Feldman EL. Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. www.uptodate.com 2015
15. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2005;64(2):199-207.
16. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27(7):620-628.
17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom

hospital clinic population. Diabetologia 1993;36(2):150-154.
18. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17(11):1281-1289.
19. Feldman EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. www.uptodate.com 2015
20. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(4):956-962.
21. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med 1995;122(8):561-568.
22. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995;38(6):869-880.
23. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):31-38.
24. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007543.
25. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. Drugs 2007;67(4):569-585.
26. Hekimsoy Z. Ağrılı diyabetik nöropati. Türk Diyabet Yıllığı 2010-2011; s:59-69.
27. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? Diabetes Care 2008;31 (Suppl 2):S255-S261.
28. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis 2015;6(1): 15-28.
29. Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2015; s:142-146.
30. Hotta N, Sakamoto N, Shigeta Y, Kikkawa R, Goto Y. Clinical investigation of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: multicenter study. Diabetic Neuropathy Study Group in Japan. J Diabetes Complications 1996;10(3):168-172.
31. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. Diabetes Care 2006;29(7):1538-1544.
32. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004;21(2):114-121.
33. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006;29(11):2365-2370.
34. St Onge EL, Miller SA. Pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a review of available treatments. P T 2008;33(3):166-176.
35. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996;68(2-3):217-227.
36. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Vasc Health Risk Manag 2007;3:833-844.
37. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 2004;110:697-706.
38. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clin Ther 2003;25:81-104.
39. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD007393.
40. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-1334.
41. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. Eur J Pain 2008;12:804-813.
42. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy:

treatment and future aspects. Diabetes Metab Res Rev 2008;24 (Suppl 1):S52-S57.
43. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. Advantage of novel grugs over old drugs? Diabetes Care 2009;32(Suppl 2):S414-S419.
44. Galloway C and Chattopadhyay M. Increases in inflammatory mediators in DRG implicate in the pathogenesis of painful neuropathy in type 2 diabetes. Cytokine 2013;63: 1–5.
45. Smith MT, Wyse BD, Edwards SR. Small molecule angiotensin II type 2 receptor (AT(2)R) antagonists as novel analgesics for neuropathic pain: comparative pharmacokinetics, radioligand binding, and efficacy in rats. Pain Med 2013;14:692–705.
46. Rice AS, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, Hill J, Cutter G, Kitson G, Desem N, Raff M; EMA401-003 study group. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 2 clinical trial. Lancet 2014: 383:1637–1647.
47. Klimis H, Adams DJ, Callaghan B, Nevin S, Alewood PF, Vaughan CW, Mozar CA, Christie MJ. A novel mechanism of inhibition of high-voltage activated calcium channels by alpha-conotoxins contributes to relief of nerve injury-induced neuropathic pain. Pain 2011;152:259–266.