

TÜRK DİYABET YILLIĞI 2016-2017

Year Book of
Turkish Diabetology
2016-2017



TÜRK DİYABET CEMİYETİ

Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı
tarafından hazırlanmıştır



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2016-2017

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2016-2017
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAYIN YÖNETİM KURULU
(Executive Editorial Board)
Prof. Dr. Hasan İlkova
Prof. Dr. Ahmet Kaya

BİLİMSEL YAYIN KURULU
(Scientific Editorial Board)
Prof. Dr. Metin Arslan
Prof. Dr. A. Tomris Erbaş
Prof. Dr. Müjde Aktürk

Prof. Dr. Miyase Bayraktar
Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü
Prof. Dr. İbrahim Şahin

YAYIN YÖNETİCİLERİ
(Executive Managing Editors)
Prof. Dr. A. Tomris Erbaş
Prof. Dr. Müjde Aktürk

İÇİNDEKİLER

KAHVERENGİ VE BEJ YAĞ DOKUSU Prof. Dr. Ahmet KAYA	7
GLP-1 ANALOGLARININ TİP 1 DİYABETTE KULLANIMLARI Uzm. Dr. Seda Baykal OĞUZ, Prof. Dr. Alper GÜRLEK	13
DİYABETİK DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER Prof. Dr. Alper SÖNMEZ	17
UZUN ÇALIŞMA SÜRESİ VE UYKU DÜZENSİZLİĞİ TOKSİK OLABİLİR Mİ? Doç. Dr. Aslı NAR	19
İNSÜLİN POMPASI EĞİTİMİ NASIL VERİLİR, NASIL TAKILIR? Hemşire Ayşe İLHAN	23
PREDİYABETİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ Prof. Dr. Aysen AKALIN	27
TİP 2 DİYABETTE RENAL FONKSİYON KAYBINDA NONPROTEİNÜRİK YOLAK Prof. Dr. Belgin EFE	35
İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA SİSTEMLERİ: OLGULAR EŞLİĞİNDE UYGULAMALAR Prof. Dr. Canan ERSOY	45
ERİŞKİMLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİ: PROGRESYON VE TEDAVİ STRATEJİLERİ Prof. Dr. Canan ERSOY	51
PREDİYABET KOMPLİKASYONLARI Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR	57
PREDİYABET EPİDEMİYOLOJİ VE TANISI Prof. Dr. Engin GÜNEY	65
HİPOGLİSEMİYE BEYİN ADAPTASYONU Prof. Dr. Ersin AKARSU	69
DİYABET VE VARDİYALI ÇALIŞMA Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK	73
DİYABET VE SEYAHAT Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK	77
DİYABETİK AYAKLI HASTALARIN YARA BAKIMINDA YENİLİKLER Prof. Dr. Habib BİLEN	85
GLİSEMİK KONTROLÜ TAYİNDE KULLANILABİLECEK ALTERNATİF YÖNTEMLER Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ	93
PREDİYABETİK VE DİYABETİK DÖNEMDE DEMANS VE KOGNİTİF FONKSİYONLARDAN AZALMA Prof. Dr. İlhan YETKİN, Uzm. Dr. M. Muhittin YALÇIN, Uzm. Dr. Çiğdem ÖZKAN	97

DİYABETLİ HASTALARA ARA ÖĞÜN GEREKLİ Mİ? <i>Prof. Dr. Kamile GÜL</i>	101
DİYABETLİ YENİ VE FARKLI BİR DPP-4 İNHİBİTÖRÜ: LİNAGLİPTİN ARA ÖĞÜN GEREKLİ Mİ? <i>Uzm. Dr. Şengül BEYAZ, Doç. Dr. Kubilay ÜKİNÇ</i>	105
GASTRİK BAYPAS SONRASINDAKİ DİYABET REMİSYONUNU OPERASYON ÖNCESİNDE BELİRLEYEBİLİR MİYİZ? <i>Prof. Dr. M. Eda ERTÖRER</i>	111
SODYUM KARMAŞAŞI- NEREYE KADAR KISITLANMALI VE DİYABETİK NEFROPATİDE PROTEİN KISITLANMALI MI? <i>Prof. Dr. Mahmut İlker YILMAZ</i>	115
GLP-1 AGONİSTLERİNİN DİYABET DIŞINDA KULLANIMI <i>Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU</i>	119
DİYABET: EPİGENETİK MEKANİZMALAR <i>Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÛTÛNCÛ</i>	123
KLİNİK ÇALIŞMALAR VE KILAVUZLAR IŞIĞINDA İNSÛLİN İNFÛZYON POMPALARININ DİYABET TEDAVİSİNDEKİ YERİ <i>Uzm. Dr. Sakin TEKİN, Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ</i>	127
GENİTÖRİNER OTONOM NÖROPATİ <i>Prof. Dr. M. Nur KEBAPÇI</i>	131
İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER VE GÛVENİLİRLİK <i>Doç. Dr. Okan Sefa BAKİNER</i>	135
DİYABET VE İŞGÛCÛ KAYBI <i>Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU</i>	139
KARBONHİDRAT SAYIMINDA PRATİK NOKTALAR <i>Prof. Dr. Ramazan SARI</i>	145
TİP 1 DM'DA TANI BELİRTEÇLERİ VE ÖNLEME ÇALIŞMALARINI <i>Prof. Dr. Rifat EMRAL</i>	149
AKILLI TELEFONLARIN GIDA VE BESİN İÇERİĞİ TAYİNİNDE KULLANIMI <i>Doç. Dr. Seda SANCAK</i>	153
DEPRESYON VE DİABETES MELLİTUS: NEDENSEL BİRLİKTELİK <i>Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP</i>	157
DİYABETTE KARDİYOVASKÛLER RİSK YÖNETİMİNDE GÛNCELLEME: RİSK ANALİZİ <i>Prof. Dr. Sibel GÛLDİKEN</i>	161
ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR VE DİYABET İLİŞKİSİ <i>Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY</i>	165

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 53. cüsünü düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir.

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

Türkiye Diyabet Cemiyeti

Türk Diyabet Vakfı

KAHVERENGİ VE BEJ YAĞ DOKUSU

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Günümüzde obezitenin bu denli artışı dünyada sağlığı ciddi boyutlarda tehdit eden düzeylere erişmiştir. Artış hızı bu şekilde devam ederse 2030 yılında 2.16 milyar aşırı kilolu ve 1.12 milyar obez kişi olacağı öngörülmektedir.

Obezitenin tüm dünyada artışı durağan yaşam, aşırı enerji yoğun gıdalarla beslenme gibi çevresel faktörler ve sosyoekonomik koşullar ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Obezite yaşam kalitesini bozar ve süresini kısaltır. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes (T2DM) ve özellikle de hormona özgü kanserlerde anlamlı artışa neden olur. Yakın zamana kadar adipoz doku yağ deposu olarak bilinirdi. Şimdilerde enerji depo işlevi yanında önemli bir endokrin ve metabolik organ olduğunu da bilmekteyiz. Günümüzde adipozitin fonksiyonları 3 başlık altında toplanabilir: 1. Lipid metabolizması üzerine katkı. Adipozit serbest yağ asitlerini alır ve trigliserid şeklinde depolar; 2. Enerji gereksinimine göre lipoliz sağlar; 3. Beyaz yağ doku endokrin işlevi yanında immün sistem, angiogenez ve hemostazda görevli bir dokudur. Adipsin, TNF- α , İL-6, angiotensin, leptin ve adiponektin gibi sırasıyla immün sistem, inflamasyon, vasküler süreçlerde ve sistemik etkili pek çok hormon salgılar. Obezitede bu proteinlerle ilişkili değişiklikler olur: Örneğin T2D'in başlıca nedeni adipozit disfonksiyonudur.

Memelilerde 2 tip adipoz doku vardır: Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (Tablo-1).

Morfolojik olarak kolaylıkla ayrılır. Adipoz dokunun büyük bir kısmı BYD, küçük kısmı ise KYD'dur. Termogenez, laktasyon,

immün cevap gibi bir çok organa hayati hizmeti olan BYD minimal alanda maksimal enerji depolar. Geç prenatal ve erken postnatal dönemde BYD'nun çoğu gelişir. Adipoz dokunun yılda %10'u yenilenir. Adipozit hiperplazi, alınan gıdaya bağlı olarak gelişir. "Liposuction"dan sonra rejenerer olur ve obezlerde adipozit sayısı artar. BYD visseral ve subkutan (SC) olarak yerleşir. BYD'un da yerleşim yerlerine göre morfoloji ve fizyolojileri farklı. Subkutan BYD büyük adipozit, visseral depo küçük adipozit içerir. Perikardiyal, omental, mezenterik ve SC adipoz dokuda lenfosit infiltrasyonu var. Lenfositler leptin sekrete eder. Beyaz adipozit leptin + ve S100-B immünreaktif sferik hücredir. Volümün %90'ı tek sitoplazmik büyük lipid damlacığı içerir, enerji homeostazisinin kontrolünde santral rol oynar. BYD mitokondri içeriği KYD'a göre azdır. BYD'nun %90'ından fazlası trigliserid içeren unilokuler, büyük yağ damlacığı içerir. Özetle BYD lipid metabolizması yanında değişik hormon ve sitokinleri salgı ve metabolizmayı modüle eder. Aşırı birikimi obezite nedenidir.

Kahverengi adipozit poligonal şekilli, yuvarlak nükleuslu ve sitoplazmik birçok lipid damlacığı içerir, multilokülerdir. KYD hayli dinamik bir dokudur. KYD'da mitokondri içeriği fazladır ve aktif KYD hücresinde mitokondri kristadan zengindir. Degenerasyon ve yapıyla ortaya çıkar. Apoptoz degenerasyonda önemli rol oynar. Bu sırada TNF- α obezlerdeki gibi artmıştır. Genetik obezitenin en az bir kısmı kahverengi adipozit apoptozu ile ilişkilidir. Apoptoz dokuda fonksiyon kaybına neden olur, Titremez

termogenez (NST) bozulur. Soğuk ve norepinefrin antiapoptotik etkilidir.

Beyaz adipoz enerji depolar, BAT ise harcar. KYD oksidatif kapasitesi olan termojenik adipoz dokudur. Bu özelliği ile vücut ısı ve ağırlığını kontrol eder. KYD UCP1'in etkisi ile adaptif ya da fakültatif termogenezde rol oynar. KYD, yağ dokudan çok kas dokuya benzer: Adipoz dokuda nonadrenerjik (NA) lifler, tirozin hidroksilaz enzimi ve $\beta 3$ adrenerjik reseptörler içerir. KYD yağ soğukta metabolik olarak aktiftir. KYD'da UCP-1 ekspresyonu BYD'a göre 100-1000 kat fazladır; UCP-1 NA ve diğer adrenerjik uyarılarla tetiklenir. UCP-1 ekspresyonu ısı üretir. Oksidatif fosforilasyonla ATP'den ısı üretilir. Kimyasal enerjiyi ısı enerjisine çevirir. Böylece KYD UCP1 ile enerji harcar. Tüm vücut metabolizmasını etkiler. İnsülin duyarlılığını sağlar. Kilo alımını modifiye eder. Yeni doğanda termoregülatuar, ısı üretiminde yeni doğanda başlıca primer organ. Isı üretiminde temel kaynak BAT'ta mitokondrial oksidasyondur. BAT UCP-1 ekspresyonu yanı sıra mRNA, DiO₂, PGC-1 α , PRDM16 ve $\beta 3$ eksprese eder. Hepside termogenezle ilişkilidir. Kahverengi adipoz kemirici ve küçük memelilerde bol, büyük memelilerde infantan sonra azalır.

Soğuk hava ve kıtlık insanlık tarihinde yaşamı tehdit eden en büyük 2 faktördü. Tarihsel süreç içerisinde soyun devamında 2 doku yardım etmiştir; BYD ve KYD. BYD kıtlıkla, KYD yeni doğanın doğum sonu düşük ısıda baş etmesini sağlamıştır. Günümüzde artık pek çok yerde kıtlık yok, iklime göre giyinip, korunaklı mekânlarda yaşamayı becerebiliyoruz. Kısacası beyaz ve kahverengi yağ dokusuna daha az bağımlıyız. Ama obezite ile baş etmede tüm umutlar – şimdiye kadar önerilen tedavilerin obeziteyi azaltmadığı düşünülürse- KYD'a yönelik girişimlerde aranmalıdır. KYD 16. yüzyılda kemiricilerde gösterilmesine karşın 20. yüzyıla kadar yapısı ve işlevi tam olarak anlaşılamadı. Yaklaşık 50 yıl önce termogenezle ilişkisi bulundu.

KYD başlıca endodermal plasentalılarda gösterilmiştir; kemiriciler ve kuş uykusuna

yatanlarla, yeni doğanda vardır. İnsanda yaşla azalır. Erişkinlerde olmadığı sanıldı, ancak PET/CT incelemelerde 18-FDG'la özellikle boyun ve supraspinal, intraskapüler bölgede simetrik olarak gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda insanlarda yaklaşık 5-50 g KYD olduğu öne sürülmüştür.

Histolojik olarak beyaz ve kahverengi yağ hücresi kolaylıkla ayrılır: Beyaz yağ hücresi sferikdir. Çekirdek periferde ve stoplazmanın %90'ını oluşturan tek damla lipid içeriği vardır. Kahverengi yağ hücresi poligonal, daha küçük, çekirdek santral yerleşimli, sitoplazmada çoklu küçük lipid damlacıkları içerir. Kahverengi yağ hücresi mitokondri den çok zengindir. Adipoz doku mezenkimal kökenlidir. Kahverengi adipozit parak-siyal mezodermden (Myf5), beyaz adipozite ise lateral mezodermden gelişir.

KYD oksidatif kapasitesi olan termojenik adipoz dokudur; adaptif ya da fakültatif termogenezde rol oynar. Kimyasal enerjiyi oksidatif fosforilasyonla ısı enerjisine çevirir ve enerji harcar. İnsülin duyarlılığını sağlar. Kilo alımını modifiye eder. Kahverengi adipozite UCP1 eksprese eder; UCP1 aktivite yetersiz ise obezite eğilimi artar. KYD'un BYD'dan başlıca farklılığı UCP-1 ve PRDM16 + olmasıdır. KYD, UCP-1 ekspresyonu yanı sıra hepsi de termogenezle ilişkili mRNA, DiO₂, PGC-1 α , PRDM16 da eksprese eder. PRDM16 kahverengi adipozite diferansiyasyonu sağlar. KYD'un sempatik aktivasyonu vardır. Noradrenerjik liflerden ve $\beta 3$ reseptörden zengindir.

KYD da BYD gibi seksüel dimorfizm gösterir. Kadın - erkek oranı 2:1'dir. Son yıllarda beyaz yağ dokuda kahverengi adipozite adacıkları gösterilmiştir (Bej/brite adipozite). Ayrıca adrenerjik uyarı ya da soğukla $\beta 3$ adrenerjik reseptör aracılı BYD'dan diferansiyasyonla kahverengi yağ hücre benzeri hücre geliştiği de saptanmıştır. Fizyolojik ya da farmakolojik uyarı ile beyaz adipozite kahverengi benzeri adipozite dönüşüm olayına kahverengileşme (browning fenomeni) denir. Yaşla beraber kahverengileşme tedricen azalır. İnsülin direnci artar. BYD'un KYD'a diferansiyasyonunda BMPs (bone morfoge-

nik protein) önemlidir. BMP7 mezenkimal kök hücrenin kahverengi adipozite dönüşümünde etkilidir. PPAR γ kronik aktivasyonu ile bej adipozite olur. PPAR γ -co aktivatör 1 α beyaz adipozitte UCP-1 ekspresyon eder. PRDM16 kahverengi adipozitte beyaza göre fazla ekspresyon edilir. PRDM16 kahverengi adipozitte selektif ekspresyon olur ve PGC1 α ve PGC1 β transkripsiyonel koaktivatördür. Bunlar da kahverengileşme ve metabolik aktif KYD dönüşümünde çok etkili substratlarıdır. Tiroid hormon düzeyleri ile KYD korelasyon gösterir. Tiroid hormon replasmanı yapılanlarda KYD aktivitesinin ve katekolaminlerin arttığı gösterilmiştir. Fiziksel egzersiz sırasında hasta yapılan irisin PGC1 α tarafından indüklenir: Kahverengileşme ve metabolik aktif KYD gelişir. Alınan enerjinin harcanan enerjiden az olması obezite nedenidir. Obezite tedavisinde şimdiye kadar çoğunlukla stratejiler alınan enerjii azaltmaya yöneliktir ve başarılı olunmadı. Harcanan enerjinin artırılmasına yönelik girişimlerin en akla yatkını bej adipozite ve

metabolik aktif KYD'ü artırmaya yönelik olmalıdır. Obezitede KYD ve/veya aktivitesi düşüktür. KYD'un tedavide kullanılabileceği 1970'lerin sonunda bildirilmiştir ama aslında 1930 yılında mitokondrial uncoupling ajan DNP (dinitrofenol) obezitede kullanılmış; yan etki nedeniyle bırakılmıştır. Günümüzde gen ablasyonu, transgenler, gıda komponentleri, ilaçlar ve çevresel faktörler gibi kahverengileşmeyi arttıran pek çok komponent bilinmesine karşın bugün özellikle soğuk ve gıda komponentleri yaygın olarak kullanılabilir. Tablo-2. Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olan farmakolojik ajanlar ve endojen uyarılar özetlenmiştir:

KYD'ün düzenlenmesinde pek çok fizyolojik ve farmakolojik yaklaşım vardır. KYD aktivasyonunda enerji büyük ölçüde ısı şeklinde harcanır. KYD bu şekilde günlük enerjinin %20'ini harcar. Soğuk, egzersiz, adrenerjik uyarı ile KYD'da mitokondrial biyogenez ve UCP-1 ekspresyonu artar. Metabolik aktif KYD gelişir. Tiroid hor-

Tablo 1: Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olan farmakolojik ajanlar ve endojen uyarılar özetlenmiştir:

Ajan/uyarı	KYD Aktivasyonu	Kahverengileşme
Beta adrenerjik agonistler	+	+
Leptin	+	+
TLQP, 21	+	++
Beyin derive nörotropik faktör	+	++
Prostaglandinler	,	+
Kardiyak natriüretik faktörler	+	+
PPAR2 ligand	+	+
PPAR1 ligand	+	+
Retinoidler	+	+
Tiroid hormonları	+	+
AMPK aktivatörler	,	?
/irisin	,	+
Fibroblast Büyüme Faktörü 21	+	++
Kemik Morfogenetik protein 7	+	?

mon analogları, reseptör interaktif protein 140 (RIP140) ve transretinoik asid tedavisi BYD'da PGC1 α ektopik ekspresyonu ve mitokondrial UCP-1 upregülasyonuna neden olarak kilo kaybına yol açar. Bunların yanı sıra PKA aktivasyonuna neden olan kardiyak natriüretik peptid, PGE2, PGI2, PPAR γ : AMPK aktivatörleri, irisin FGF21, BMP7 gibi pek çok etken kahverengileşme ve metabolik aktif KYD gelişimine neden olur. Biyoaktif gıda komponentlerinden metionin, niasin, kapsaisin, zeytin yağı, safra asid metabolizma düzenleyiciler; konjuge linoleik asid, omega-3 yağ asidi (deniz kökenli) ve resveratrol gibi pek çok ürün de metabolik aktif KYD gelişimine katkıda bulunarak obezite tedavisinde önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Akagiri S, Naito Y, Ichikawa H, Mizushima K, Takagi T, Handa O, Kokura S, Yoshikawa T. Bofutsushosan, an oriental herbal medicine, attenuates the weight gain of white adipose tissue and the increased size of adipocytes associated with the increase in their expression of uncoupling protein 1 in high-fat diet-fed male KK/Ta/mice. *J Clin Biochem. Nutr* 2008;42:158-166
2. Bartelt A, Merkel M, Heeren J. A new, powerful player in lipoprotein metabolism: Brown adipose tissue. *J. Mol Med* 2012; 90:887-893
3. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Itrich H, Peldschus K, Kaul MG, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17: 200-205
4. Betz MJ, Enerback S. Human Brown adipose tissue: What we have learned so far. *Diabetes* 2015;64:7-15
5. Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831:969-985.
6. Boss O, Farmer RS. Recruitment of Brown adipose tissue as a therapy for obesity-associated diseases. *Front Endocrinol* 2012;3:1-6
7. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359
8. Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 2011;214:242-253
9. Cinti S. The adipose organ at glance. *Dis Model Mech* 2012;5: 588-594
10. Cohen P, Spiegelman BM. Brown and beige fat: Molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes* 2015;64:1-6
11. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of Brown adipose tissue in adult human. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-1517
12. Fukuchi K, Tatsumi M, Ishida Y, Oku N, Hatazawa J, Wahl RL. Radionuclide imaging metabolic activity of Brown adipose tissue in a patient with pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 2004; 112: 601-603
13. Granneman J.G, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of beta-3- adrenergic receptor activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289: E608-E616
14. Ishibashi J, Seale P. Beige can be slimming. *Science* 2010;328(5982):1113-1114
15. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of Brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol* 2012; 3: 1- 19
16. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of Brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol* 2012; 3: 1- 19
17. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in Brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol* 2012; 3: 15
18. Kozak LP. Brown fat and the myth of diet-induced thermogenesis. *Cell Metab* 2011;96: 192-199
19. Negergaard J, Cannon B. The Browning of white adipose tissue: Some burning issues. *Cell Metabolism* 2014;396-407
20. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active Brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol. Metab* 2007; 293:E444-E452
21. Pisani DF, Djedaini M, Beranger GE, Elabd C, Schneideler M, Ailhaud G, Amri E-Z. Differentiation of human adipose -derived stem cells into "Brown-in- white) adipocytes. *Front Endocrinol* 2011;2: 1-9
22. Rogers NH, Landa A, Park S, Smith RG. Aging leads to a programmed loss of Brown adipocytes in murine subcutaneous white adipose tissue. *Aging Cell* 2012; 1074-1083
23. San Martin N, Galvez BG. A new paradigm for the understanding of obesity: the role of stem cell. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117: 188-194
24. Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem J* 2013;453:167-178
25. Seale P. Transcriptional regulatory circuits controlling Brown fat development and activation. *Diabetes* 2015;64:24-30
26. Stanford KL, Middelbeek RJM, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: Beiging and metabolic adaptations. *Diabetes* 2015; 64:16-23
27. Tam CS, Lecoultr V, Ravissou E. Brown adipose

- tissue. Mechanism and potential therapeutic targets. *Circulation* 2012; 125: 2782-2791
28. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function, and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012;1:13-24
 29. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, et al. Functional Brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-1525
 30. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013;27:234-250.
 31. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in Mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366-375
 32. Wu Jun, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new Brown? *Genes&Development* 2013;27:234-250.
 33. Xue B, Coulter A, Rim JS, Koza RA, Kozak LP. Transcriptional synergy and the regulation of UCP1 during Brown adipocyte induction in white fat depots. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 8311-8322
 34. Zafirir B. Brown adipose tissue. Research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res* 2013;45:774-785

GLP-1 ANALOGLARININ TİP 1 DİYABETTE KULLANIMLARI

Uzm. Dr. Seda Baykal OĞUZ, Prof. Dr. Alper GÜRLEK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Tip 1 diabetes mellitus (T1 DM) pankreas-ta beta hücre harabiyeti ile giden ve hastaların hayatta kalmak için dışardan insülin kullanmasını zorunlu kılan otoimmün bir hastalıktır. Günümüzde tedavi seçenekleri ve teknolojileri oldukça gelişmiş olsa da, hastaların pek çoğu kötü glisemik kontrol nedeniyle diyabet ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındadır. Erişkin diyabetiklerin %30-50 kadarının glisemik ve kardiyometabolik hedeflere ulaşamadığı bilinmektedir (1). Tip 1 DM hastalarında glisemik ve kardiyometabolik kontrolü iyileştirmeye ve hastalık progresyonunu önlemeye yönelik tedavi arayışları devam etmektedir.

İnkretin bazlı tedavilerden glukagon-benzeri peptid-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) analogları glukozaya insülin yanıtını iyileştirmekte, glukagon salınımını inhibe etmekte, mide boşalmasını yavaşlatarak erken doyma hissi sağlamakta ve kilo kaybına neden olmaktadır. Türkiye’de GLP-1 analoglarından şimdilik sadece liraglutid ve eksanatid bulunmaktadır. Bu iki ajanın özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu ilaçlar tip 2 diyabet tedavisinde çoktan kullanım yeri bulsalar da, tip 1 diyabetik hastalardaki kullanımları konusunda çalışmalar sürmektedir (2, 3).

KLİNİK ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

Sağlıklı kemirgenlere GLP-1 agonisti olan Eksendin-4 uygulandığında beta hücre proliferasyonunun arttığı rapor edilmiştir (4). Ayrıca, beta hücreye toksik etki gösteren streptozosin ile GLP-1 agonistinin

birlikte verildiği hayvanlarda, tek başına streptozosin uygulananlara göre beta hücre apoptozunda 4.5 kat azalma meydana gelmiştir (5). Bu etkinin endoplazmik retikulum üzerindeki strese azalma ve böylece hücre sağkalımında artış ile açıklanabileceği öne sürülmüştür (6). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise GLP-1 agonistlerinin beta hücrelerinde sadece antiapoptotik etki gösterdiği, hücre proliferasyonunu arttırmadığı anlaşılmaktadır (2).

Tip 1 diyabet geleneksel olarak pankreasta beta hücre yokluğu olarak kabul edilmekte idiye de güncel çalışmalar tip 1 diyabetik hastalarda ölçülebilir c-peptid düzeyleri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca serum c-peptid düzeylerinin hastalığın tanı yaşı ile değil süresi ile ilişkili olduğu, hastalık süresi uzadıkça c-peptid düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. (7) Bu nedenle tip 1 diyabetin özellikle erken döneminde GLP-1 agonistlerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların diyabet süresinin ortalama 1 ay olduğu randomize, açık etiketli bir çalışmada tip 1 diyabetik, normal kilolu, ortalama yaş ve HbA1c düzeyi sırasıyla 27 ve %9.7 olan 18 hasta, insülin tedavisine ek olarak sitagliptin, eksanatid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiş ve 6 aylık tedavi sonrası gruplar arasında serum c-peptid, HbA1c, vücut ağırlığı, toplam insülin doz ihtiyacı arasında bazale göre fark olup olmadığı incelenmiştir. Hastaların serum c-peptid düzeylerinin eksanatid alan grupta artış göstermediği, HbA1c düzeylerindeki düşüşün de gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur. Eksanatid

alan grupta total insülin doz ihtiyacı ve kilo artışı plasebo grubuna göre daha az olmuştur. (8).

Tip 1 diyabetik hastalar genellikle normal kilolu bireyler olarak karşımıza çıksa da tüm dünyada olduğu gibi tip 1 diyabetlilerde de obezite sıklığı artmaktadır. Amerika ve Avrupa'da 32.936 çocuk ve adolesan tip 1 diyabetik hastadan elde edilen veriye göre, bu hastaların %24'ü fazla kilolu, %12'si ise obezdir. Aynı çalışmada, obezitenin kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. (9). Bu durum, uzun hastalık süresi de hesaba katılacak olursa, tip 1 diyabetli hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından en az tip 2 diyabetliler kadar risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Kötü kontrollü ve fazla kilolu tip 1 diyabetik hastalarda yapılan randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 1.2 mg liraglutid tedavisinin mevcut insülin rejimine eklenmesi ile 24 haftalık tedavi sonunda HbA1c düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Tedavi ve plasebo grubunda hasta sayıları eşit olup 40'tır. Hastaların ortalama bazal HbA1c düzeyleri her iki grupta aynı olup %8.7, yaş ortalaması liraglutid ve plasebo grubunda sırasıyla 47 ve 49, diyabet süreleri 20 ve 25 yıl, vücut kütle indeksleri sırasıyla 30.3 ve 29.8'dir.

Başlangıçta gruplar arasında günlük total bazal ve bolus insülin doz ihtiyaçları ve kardiyometabolik belirteçler (kan basıncı, lipid profili, kalp hızı) açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 24 hafta sonunda HbA1c düzeyleri, kilograma göre insülin ihtiyacı, CGMS ile tespit edilen hipoglisemi insidansı, kan basıncı ve lipid profili açısından gruplar arasında fark yoktur. Kalp hızı liraglutid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş ve liraglutid grubundaki hastalar ortalama 6 kg kaybederken plasebo grubunda vücut ağırlığı değişmemiştir. (10)

Aynı şekilde tasarlanmış, yine kötü kontrollü ancak normal kilolu tip 1 diyabetli hastaların alındığı bir başka çalışmada ise, mevcut insülin tedavisine 1.2 mg liraglutid veya plasebo eklenerek 12 haftalık tedavi sonrası grupların HbA1c düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Her iki gruptan 12'şer hasta çalışmayı tamamlamıştır. Liraglutid ve plasebo kolundaki hastaların ortalama yaşları (39 vs. 36), diyabet süreleri (18 vs. 19 yıl), bazal HbA1c düzeyleri (%8.8 vs. %8.7), vücut kütle indeksleri (24 vs. 22.7 kg/m²), toplam insülin dozları ve bazal kardiyometabolik profilleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamasına dikkat edilmiştir. Çalışma sonunda her iki

Tablo 1: Türkiye'de kullanımda olan GLP-1 analoglarının özellikleri

	Eksenatid	Liraglutid
Özellik	Sentetik (insan ile %53 homoloji)	İnsan GLP-1 analogu (%97 homoloji)
Uygulama	Subkutan	
Doz	5 mcg - 10 mcg, 2x1	0.6 - 1.2 - 1.8 mg, 1x1
Plazma yarı ömrü	2-4 saat	12-14 saat
Etki süresi	Kısa	Uzun
Glukoz üzerine etkisi	Postprandial plazma glukozu üzerine daha etkili	Açlık plazma glukozu üzerine daha etkili
Renal klirens	Evet	Hayır
Yan etki	Bulantı, kalp hızında artış, pankreatit (nadir)	

grupta ortalama HbA1c düzeyinin %8,2'ye gerilediği görülmüştür. Bolus insülin doz ihtiyacı liraglutid kullanan grupta %11 azalırken, plasebo grubunda değişmemiştir. Bazal insülin ihtiyaçları ve hipoglisemi insidansı arasında gruplar arasında herhangi bir fark ortaya çıkmamıştır. Çalışma sonunda hastaların ortalama vücut ağırlığı liraglutid grubunda 3 kg azalırken plasebo grubunda 1 kg kadar artmıştır. Ambulatuvar kalp hızı 12 hafta sonunda liraglutid alan grupta bazale göre anlamlı olarak artmış (73'ten 77'ye, $p=0.04$), plasebo alan grupta ise değişmemiştir. Ortalama sistolik kan basıncı ve lipid profili açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. (11).

Ortalama yaşı 37 olan toplam 14 tip 1 diyabetik hastanın alındığı ve ortalama diyabet süresinin 20 ± 11.8 yıl olduğu bir çalışmada, gruplar arasında 6 ay sonunda çapraz geçiş yapılacak şekilde mevcut insülin tedavisine 12 ay süreyle ekstenatid veya plasebo eklenmiş ve hiperinsülinemik öglisemik klempleme ile insülin duyarlılığı hesaplanmıştır. Bu çalışmada, tedaviye ekstenatid eklenmesi ile insülin duyarlılığında bazale göre %40 artış meydana geldiği gösterilmiştir. (12)

SONUÇ

GLP-1 agonistlerinin tip 2 diyabet tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği hakkında elde edilen veriler, güncel kılavuzlarda bu ilaçların metformin tedavisine eklenebilecek ikinci grup ilaçlar arasındaki yerini almasını sağlamıştır. Ancak tip 1 diyabette GLP-1 agonistlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar kısa süreli ve küçük ölçekli olup, kesin yargılara varmak için yeterli görünmemektedir. Yine de obez veya fazla kilolu, günlük total insülin ihtiyacı yüksek ve özellikle postprandial glukozun kontrol edilmesinde zorluk çekilen tip 1 diyabetik hastalarda mevcut insülin rejimine eklenmesi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40.

2. Pettus J, Hirsch I, Edelman S. GLP-1 agonists in type 1 diabetes. *Clin Immunol* 2013 Dec; 149(3):317-23.
3. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, et al. Twelve-Week Treatment With Liraglutide as Add-on to Insulin in Normal-Weight Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Parallel Study. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2250-7.
4. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*. 2000 May;49(5):741-8.
5. Li Y, Hansoita T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2003 Jan 3;278(1):471-8.
6. Tsunekawa S, Yamamoto N, Tsukamoto K, et al. Protection of pancreatic beta-cells by exendin-4 may involve the reduction of endoplasmic reticulum stress: in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol*. 2007 Apr;193(1):65-74.
7. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:476-481.
8. Hari Kumar KV, Shaikh A, Prusty P, et al. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 May;100(2):e55-8.
9. Du Bose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in youth with type 1 diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167 (3):627-632e4-4.
10. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):221-32.
11. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, et al. Twelve-Week Treatment With Liraglutide as Add-on to Insulin in Normal-Weight Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Parallel Study. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2250-7.
12. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, et al. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(3):666-70.

DİYABETİK DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Prof. Dr. Alper SÖNMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

Diyabet hastalarındaki morbidite ve mortalite hemen her zaman aterosklerotik vasküler komplikasyonlara bağlıdır. Dolayısıyla bir diyabet hastasında tedavinin temel hedefi vasküler riskleri bütünüyle ortadan kaldırmaktır. Dislipidemi, aterosklerotik olay ve ölümler için en önemli risk faktörüdür ve mutlaka her diyabet olgusunda dislipideminin araştırılması ve tedavi edilmesi gerekir.

Diğer hastalıklarda da olduğu gibi, diyabete bağlı vasküler komplikasyonların önlenmesi için de öncelikle LDL kolesterolü düşürmek esastır. Ancak diyabet olgularında LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin yanı sıra LDL fonksiyonlarının da iyileştirilmesi gerekir. Günümüzde lipid tedavi uygulamalarındaki en büyük yanılgı, lipoprotein düzeyleri üzerinden risk tayini yapmaya çalışmaktır. Oysa aynı LDL kolesterol düzeylerine sahip iki insanın LDL fonksiyonları aynı olmayabilir. Özellikle bu kişilerden birisi Diyabetikse o kişinin LDL partikülleri daha aterojenik olacaktır. Bir kişinin aterojenik LDL partikülüne sahip olup olmadığını anlamak için yapılacak en basit test onun Triglisericid ve HDL Kolesterol düzeylerine bakmaktır. Bir hastanın triglisericidleri ne kadar yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ne kadar düşükse o kişinin LDL partikülleri o kadar aterojeniktir. Diyabetik hastalarda sıklıkla görülen yüksek LDL kolesterol, yüksek Triglisericid ve Düşük HDL kolesterol düzeyleri ile seyreden bu lipid profiline 'Diyabetik Dislipidemi' veya 'Aterojenik Dislipidemi' adı verilir.

Diyabetik Dislipidemi tedavisinde LDL kolesterol, Triglisericid veya HDL kolesterolü spesifik olarak hedefleyen bazı yeni

terapötik bileşenler geliştirilmektedir. Konuşmam sırasında dislipidemi tedavisindeki etkinliklerini bildiğimiz Statinler, Nikotinic asit ve Fibratlar gibi klasik ilaçlardan değil, bu yeni tedavi ajanlarından söz edeceğim.

LDL kolesterolü düşürmek için kullanılan yeni tedaviler

- **Skualen Sentaz inhibitörleri:** Kolesterol sentez yolağında kritik bir enzimdir. Skualen sentaz inhibisyonu LDL kolesterol düzeyini düşürmenin yanı sıra, statinlerde sık görülen myaljiye neden olmaz. Halen Faz II ve Faz III çalışmaları yapılan bu ilacın en önemli sorunu ise hepatotoksik etkisidir.
- **Mikrozomal Transfer Protein İnhibitörleri:** Endoplazmik retikulum lümeninde yer alan bu protein VLDL sentezi için Triglisericid ve diğer lipidlerin lümenine geçişini sağlar. İnhibisyonu ile karaciğerde VLDL sentezi önemli ölçüde azalır. Lomitapide etken maddesi LDL kolesterol ve ApoB düzeylerini yaklaşık %50 oranında azaltmakta olup Homozigot Familial Hiperkolesterolemi tedavisi için onam almıştır. Karaciğerde yağ birikimine ve enzim yüksekliğine neden olması önemli sınırlılıkları arasındadır.
- **ApoB antisense oligonukleotid:** Apo B mRNA'sına bağlanarak ApoB üretimini bozar, böylece LDL kolesterol düzeylerini azaltırlar. Antisense oligonukleotid olarak Mipomersen FDA onamını almış olup Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi tedaisin-

de önerilmektedir.

- **Tiroid Hormon Mimetikleri:** Selektif tiroid Beta reseptör mimetikleri, taşikardiye neden olmaksızın kolesterol düzeylerini düşürüp kilo kontrolü sağlayabilirler. Etki mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Eprotirome, Sobetiom, T-0681 gibi preparatların FAzII ve FazII çalışmaları sürmektedir. Önemli bir yan etki bildirilmemektedir.
- **Preprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK9) inhibitörleri:** PCSK9 enzimi LDL reseptörünün yıkılmasından sorumludur. PCSK9 enziminin inhibe edilmesi ile karaciğerdeki LDL reseptör düzeylerinin sayısı artar ve plazma LDL kolesterol düzeylerinde %50den fazla azalmalar olur. Geçtiğimiz yıl içinde Evolocumab ve Alirocumab ABD ve Avrupada onaylanmış ve kullanıma girmiştir. PCSK9 inhibitörleri kolesterol düşürücü tedaviler içinde son yıllarda en fazla ilgi uyandırmıştır.
- **Trigliserid düşürmek amacıyla geliştirilen yeni tedaviler**
- **ApoCIII antisens oligonükleotidler:** ApocIII mRNA'sına bağlanarak ApocIII sentezini bloke ederler. Böylece VLDL ve Şilomikron yapımında önemli miktarda azalmaya neden olurlar.
- **HDL kolesterolü yükseltmek için kullanılan yeni tedaviler**
- **HDL içeriğindeki protein ve peptitler:** HDL yapısında en önemli bileşen Apoprotein A1dir (ApoA1). ApoA1 HDL'nin major bileşenidir ve kolesterolün plazmadan uzaklaştırılmasında temel rolü oynar. ApoA1'in sentetik olarak üretilmesi serum kolesterolünün karaciğer transferi ve HDL kolesterolünü yükseltmek için parlak bir fikirdir. CSL-112 Faz II aşamasında olan ve bu yönde gelecek vadeden bir preparattır.
- **Kombine peroksizomal proliferator aktive eden reseptör (PPAR)**

alfa-gama agonistleri:Lipid homeostazı ve inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Mesane kanseri riski nedeniyle bu yöndeki pek çok molekülle ilgili çalışma sonlandırılmıştır. Aleglitazar ile ilgili Faz III çalışmaları sürmektedir. Aleglitazar hem aterosklerotik lipid profilini düzelterken hem de kan glukoz düzeyini düşüren bir preparat olarak diyabetik hastalarda önemli bir tedavi ahamı olabilir.

- **Kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibitörleri:**Kolesterol esterleri ve trigliseridlerin HDL ile diğer trigliseridlerden zengin lipoproteinler arasındaki transferinden sorumlu bu enzimi inhibe etmek, HDL kolesterol düzeylerinde çok büyük artışlara neden olmaktadır. Ancak CETP inhibitörü olarak Torcetrapib ve Dalcetrapib ile elde edilen bu artışlar, kardiyovasküler olay ve ölümleri önlemek açısından beklenen faydayı sağlamamıştır. Ancak bu yöndeki gayretler devam etmekte olup Anacetrapib ,Evacetrapib, TA 8995 gibi preparatlar ile Faz II çalışmaları sürmektedir.

Sonuç

Diyabetik Dislipidemi, altında insulin direncinin yattığı, yüksek LDL kolesterol, yüksek Trigliserid (baskın olan özellik) ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile karakterize bir lipid metabolizma bozukluğudur. Diyabetik dislipidemisinin etkin biçimde tedavi edilmesi kardiyovasküler riskin azaltılması için büyük önem taşır. Tedavide yeni farmakolojik ajanların kullanılma çabası sürse de yaşam biçimi değişikliklerinin her zaman en önemli ve vazgeçilmez unsurlar olduğunu unutmamak gerekir. Statinler ile LDL kolesterolün düşürülmesi günümüzde tedavideki en etkin basamaktır. Ancak LDL kolesterol düzeyleri hedefte olsa bile diyabetik hastalarda önemli bir rezidüel risk olduğunu unutmamak gerekir. Bu rezidüel risk ile mücadele edebilmek için LDL kolesterolü

UZUN ÇALIŞMA SÜRESİ VE UYKU DÜZENSİZLİĞİ TOKSİK OLABİLİR Mİ?

Doç. Dr. Aslı NAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları, Ankara

Uyku Düzensizliği toksik olabilir mi?

Ortalama uyku süresi 1960'lı yıllarda 8 saat iken 2000'li yıllarda 6.5 saate kadar düşmüştür (1). Son yıllarda uykunun glukoz homeostazı ve iştah kontrolündeki rolü ve uyku bozukluklarının obezite ve tip 2 diyabet prevalansındaki artışa etkisi fark edilmiştir (2).

Uykunun sirkadyan ritmini suprakiazmatik nukleus (SCN) sağlamaktadır (3). SCN öncelikle ışık olmak üzere vücut ısısı, hümorale sinyaller ve beslenme SCN'yi devreye sokar ve periferal hücrelerdeki sirkadyan ritimler regüle edilir. Memelilerde sirkadyan ritmiana öğeleri son derece kompleksdir. Metabolik transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyonel ko-aktivatörler ana saat (SCN) ile periferal dokular arasında feedback halkaları oluştururlar. Glukoz metabolizmasının da sirkadyan ritmi vardır. İnsülin salınımı ve duyarlılığında 24 saat boyunca gelişen ritmik değişiklikler, kan glukoz düzeylerinde değişkenliğe yol açmaktadırlar. Karşıt regüle edici hormonlar; glukagon, katekolamin, kortizol ve büyüme hormonunun da sirkadyan ritimleri vardır. SCN'den otonomik nöral regülasyon da karaciğer üzerinden etkilerini göstermektedir. Gece yemek yeme, kahvaltıda atlama, uyku azlığı, uykuda bölünmeler ve yüksek yağlı beslenme sirkadyan senkronizasyonu bozmakta ve tip 2 diyabet (T2DM) gelişiminde etkin davranışsal faktörler olarak kendilerini göstermektedirler. Wu ve ark. yaptıkları çalışmada, kahvaltının periferal ritimlerin sirkadyan ritmini başlattığını saptamışlardır (4). Ayrıca son öğünün lipid metabolizması ile ilişkili ol-

duğunu ve adipoz doku ile kilonun artışına yol açtığını göstermişlerdir.

Uyku bozukluklarının kardiovasküler hastalık, obezite ve T2DM prevalansı artışında rolleri olduğu saptanmıştır (5). Yagci HK ve ark tarafından 1987-2004 yıllarını kapsayan The Massachusetts Male Aging Study (n=1,139)'de 7 saatin altında ve üstünde uyuyanlarda diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir (6). Bir meta-analizde (n=447,124) 6 saat ve altında uyuyanlarda T2DM riskinin arttığı saptanmıştır (7).

Uykuda SCN'ye bağlı otonomik uyarı artmakta ve hepatik glukoz salınımı kontrolü, iskelet kası kan akımında azalma ve kas glukoz alımında azalma sağlanmaktadır (8). Yavaş dalga fazında ise nöron aktivitesi ve glukoz kullanımı azalmaktadır. Uyanma öncesi SCN'den otonomik nöral regülasyon ile hepatik glukoz salınımı artmaktadır. Buxton OM ve ark'nın yaptığı çalışmada 1 haftalık uyku kısıtlaması ile insülin duyarlılığının %20-24 azaldığı, bazal metabolik hızın ve insülin salınımının azalıp tokluk glukozunda artış olduğu gösterilmiştir (9). Bu etkiler 9 günlük uykudan sonra düzelmiştir. Uyku kısıtlamasının tükrük serbest kortizolünü arttırdığı gözlenmiştir.

Kısa uyku süresinin diyabet gelişimine yol açan potansiyel mekanizmalar arasında hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın ve sempatetik aktivasyonu olduğu hipoteze edilmiştir (5).

Kısa uyku süresi, leptinde düzeyinde düşme ve ghrelin düzeyinde artışa yol açarak iştahın açılması riskini ortaya çıkarmaktadır (10). Az uyuyanların yağ ve karbohid-

rattan zengin yiyeceklere meyilli olduğu ve günlük kalorik alımlarının %20 arttığı saptanmıştır. Bu da obezite ve metabolik sendroma katkıda bulunmaktadır.

Vardiyalı çalışmanın da T2DM gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsanoğlu gündüz yaşayan bir canlıdır ve santral biyolojik pacemaker (SCN) uzun gece vardiyasında bile ritmini değiştiremez. Metabolik aktif dokular gece nutrisyon ve fiziksel aktivite ile de uyandırılır ve sirkadyan uyumsuzluk gelişir (11). SCN'nin otonomik zamanlama ayarlarının bozulması periferik organ hücrelerinde fonksiyonel pacemaker genlerin ekspresyonuna yol açmaktadır (5). Periferik dokulardaki metabolik fonksiyon glukokortikoidler ile gerçekleşmektedir. Glukokortikoidlerdeki sirkadyan değişimler hedef organda sirkadyan gen ekspresyonuna neden olmaktadır.

Melatonin de SCN kontrolünde pineal bezden sirkadyan salınım gösteren bir hormondur. Yağ, kas, karaciğer ve pankreasın melatonine metabolik cevabı vardır (12). Melatonin insülin duyarlılığını arttırdığı saptanmıştır.

Vardiyalı çalışmanın T2DM prevalansı artışıdaki rolü başlıca şu mekanizmalara bağlanmıştır (13): 1- İnsülin rezistansı, 2- Kompensatuvar insülin sekresyonunda bozulma, 3- CRP'de artış, 4- Hiperinsülinemi, 5- β -hücrelerde apopitoz (rat), 6- serbest yağ asitlerinde artış, 7- Leptinde azalma, 8- Kortizol ritminde bozulma, 9- Pro-inflamatuvar sitokinlerde artış.

Prevalansı toplumda %3-7 civarında olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nın T2DM riskini arttırdığı saptanmıştır (5). Burada muhtemel mekanizmalar; intermitan hipoksi, sempatetik sinir sistemi aktivasyonu ve uykunun bölünmesidir (5). İntermitan hipoksi karaciğerde yağlı karaciğer tablosuna benzer yapısal ve fonksiyonel lezyonlara yol açar (14). Nekroz, inflamasyon, kollajen depozitleri artmaktadır. Ayrıca, glukoz outputu, trigliserid, glukoneogenetik enzim gen eks-

presyonu, IL-1 β , IL-6 and MIP2, NFkB, HIF-1 α artmış saptanmıştır. İntermitan hipoksi pankreasta insülin miktarını ve glukozu bağlı insülin sekresyonunu azaltmaktadır. Hem beta hücre ölümü hem de proliferasyonunda artış gözlenmektedir. İskelet kasında intermitan hipoksi ile membran GLUT4 miktarının ve insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. İntermitan hipoksi ayrıca karotid cisimcik kemoreseptörleri ve baroreseptörlerini stimüle ederek sempatetik aktivasyona yol açmaktadır (15). Yani OUAS uykuda ve uyanık iken vazoaaktif hormonların (endotelin-1, 5 hidroksitriptamin) da etkisi ile santral sinir sistemi aktivitesini arttırmaktadır. OUAS'nda gözlenen apneik epizodlar, beyin aktivitesinde ani artışlara yol açarak hiperkortizolim, sempatetik aktivasyon, yavaş dalga uykuyu ve REM uykuyu azaltarak insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır (5). Leptin ve adipokinde azalma, reaktif oksijen türevleri, IL-6 ve TNF-alfada artış da tabloya eklenerek insülin direnci ve pankreatik beta-hücre disfonksiyonu aracılığı ile tip 2 diyabete yol açmaktadırlar.

Uyku düzensizlikleri ile gelişen bu moleküler değişiklikleri düzenleyecek bazı tedaviler bu hastalarda diyabetin gelişmesini engelleyebilecektir.

Uzun çalışma süresi toksik olabilir mi?

Tip 2 diyabetin prevalansı giderek artmaktadır ve 2030'da 439 milyona yükseleceği öngörülmektedir. Prospektif cohort çalışmaları; sağlıklı hayat şekli, iş stresi, uyku düzensizlikleri, depresif semptomlarla birlikte uzun çalışma süresinin tip 2 diyabet gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar heterojen sonuçlar göstermektedir.

Bazı mesleklerde gözlenen fiziksel aktivite yokluğu ve psikososyal stres, uzun çalışma süresi ile etkisini arttırmakta ve özellikle düşük sosyoekonomik durumda yapılan işlerde kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Japonya'dan iki ça-

İşmada özellikle manüel iş gören endüstri işçilerinde tip 2 diyabet insidansının arttığı saptanmıştır.

Bannai ve ark.'nın çalışmasında haftada 45 saatin üstünde çalışan vardiyalı işçilerde T2DM riskinin arttığı gösterilmiştir (16). Vardiyasız çalışanlarda risk artışı gözlenmemiştir.

Kivimaki M ve ark.'nın gerçekleştirdiği meta-analizde; 222 120 katılımcı arasından 4963 yeni diyabet olgusu saptanmıştır (17). Düşük sosyoekonomik grupta, haftada 55 saat ve fazla çalışanlarda, haftada 35-40 saat çalışanlara göre diyabet gelişme riski %30 artmış bulunmuştur. Bu artmış oran, kadın-erkek, yaşlı-genç, obez-obe olmayan ve bölgelere göre değişmemektedir. Uzun çalışma süresi ile birlikte olabilecek düşük maaş, finansal kısıtlamalar, uykusuzluk, dinlenmeye ve fiziksel aktiviteye zaman bulunamaması, sosyal ilişkilere zaman ayıramaması gibi nedenlerin de dolaylı etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Başka bir çalışmada ise, 40,861 Japon işçide DM için risk faktörleri ekarte edildikten sonra uzun çalışma süresinin DM'e yol açmadığı gözlenmiştir (18).

Çin'de kentli erkek işçilerde (n=2228, %64 erkek) uzun çalışma süresi (haftada >55 saat) T2DM ile ilişkili saptanmıştır (The Rosai Karoshi Study) (19). Bunun nedeni olarak uzun çalışanların daha fazla ara öğün almakta olduğu, sosyal ilişkilerin dengesizliği ve stres reaksiyonu ile hipotalamo pitüiter adrenal aksın aktivasyonu hipoteze edilmiştir.

Sonuç olarak, uzun çalışma süresinin T2DM geliştirme riski halen tartışmalıdır. Farklı toplumlarda yapılacak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. National Sleep Foundation. "Sleep in America" Poll. Washington: National Sleep Foundation; 2002.
2. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor

for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2008-2019.

3. Kurose T, Hyo T et al. The role of chronobiology and circadian rhythms in type 2 diabetes mellitus: implications for management of diabetes. *ChronoPhysiology and Therapy* 2014;4 41-49
4. Wu T, Sun L, ZhuGe F, et al. Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology. *Chronobiol Int*. 2011;28(10):890-903.
5. Briançon-Marjollet A, Weissenstein M et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2015) 7:25
6. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(3):657-61.
7. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 25;8(11):e82305.
8. Saxena TK, Maheshwari S, Saxena M. Aetiopathogenesis of type-2 diabetes mellitus: could chronic stress play an important role? *J Assoc Physicians India*. 2014 Jun;62(6):484-9.
9. Buxton OM1, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA, Shea SA. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012 11;4(129):129ra43.
10. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):e62.
11. Smith MR, Eastman CI. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep*. 2012 Sep 27;4:111-32.
12. Sartori CI, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, Scherrer U, Duplain H. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology*. 2009;150(12):5311-7.
13. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E.

- Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):1860-9.
14. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Udem C, McHugh H, Polotsky VY, Punjabi NM. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL/6J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep*. 2013 Oct 1;36(10):1483-90; 1490A-1490B
 15. Prabhakar NR, Kumar GK. Mechanisms of sympathetic activation and blood pressure elevation by intermittent hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010 Nov 30;174(1-2):156-61.
 16. Bannai A, Yoshioka E, Saijo Y, Sasaki S, Kishi R, Tamakoshi A. The Risk of Developing Diabetes in Association With Long Working Hours Differs by Shift Work Schedules. *J Epidemiol*. 2016 Sep 5;26(9):481-7.
 17. Kivimaki M, Virtanen M et al, Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222 120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 27–34
 18. Kuwahara K, Imai T, Nishihara A, Nakagawa T, Yamamoto S, Honda T, Miyamoto T, Kochi T, Eguchi M, Uehara A, Kuroda R, Omoto D, Kurotani K, Pham NM, Nanri A, Kabe I, Mizoue T1, Kunugita N1, Dohi S1; Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Overtime work and prevalence of diabetes in Japanese employees: Japan epidemiology collaboration on occupational health study. *PLoS One*. 2014 May 1;9(5):e95732.
 19. Tayama J, Li J, Munakata M. Working Long Hours is Associated with Higher Prevalence of Diabetes in Urban Male Chinese Workers: The Rosai Karoshi Study. *Stress Health*. 2016 Feb;32(1):84-7.

İNSÜLİN POMPASI EĞİTİMİ NASIL VERİLİR, NASIL TAKILIR?

Hemşire Ayşe İLHAN
Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Pompa Öncesi Eğitim

1. Diyabet kontrolünün kişinin kendisi veya ailesi tarafından iyi biliniyor olması gerekir. (Bazal bolus kavramlarının ne olduğu, hedef kan şekeri değerleri, kan şekeri takibi kayıt tutma, kontroller, egzersiz, diyabetik ketoasidozun, hipogliseminin önlenmesi, evde keton takibi, hastalık durumlarında yapılması gerekenler, evde glukagon bulundurma ve kullanımı konusunda eğitim verilmeli eksikler tamamlanmalıdır.)
2. Pompa tedavisinin avantajları ve dezavantajları
3. İnsülin pompa tedavisinden karşılıklı beklentiler nelerdir.
4. Diyetisyenle görüşürme (karbonhidrat sayımı eğitimi) bu konular pompa eğitimi öncesi mutlaka ele alınmalıdır.

İnsülin Pompa Eğitimi

1. İnsülin pompasında hangi insülinlerin kullanıldığı, etkisinin ne zaman başladığı ne kadar süreceği diyabetli bireye anlatılır. İnsülin pompasında sadece hızlı etkili insülinler kullanılır. Bu insülinler hem bazal hemde bolus olarak infüze edilir.
2. İnsülin pompasının ana ekranında neler görmesi gerektiği (insülin enjektörü, pil durumu, saat)
3. Pompa üzerindeki tuşlar ve görevleri nelerdir. (Menüye girme tuşu, ana menüde dolaşma, oklarla insülin dozu artırıp eksiltme.)
4. Durum ekranından neleri kontrol ederiz (diyabetli birey ne kadar bolus yapmış bazal insülini şu anda kaç ünitenden gidi-

yor, insülin enjektöründe ne kadar insülin mevcut pil durumu ve alarmlar konusunda bize bilgi verir.) diyabetli bireye öğretilir.

5. Bolus insülin : İnsülin pompası bolus insülin dozunu 3 farklı biçimde uygulama olanağı sağlar. Yiyeceklerin içeriklerine göre hangi bolus menü kullanılır öğretilir.

a. Normal bolus: Çok küçük dozlarda insülin dozu ayarlanabilir. Bolus menüsüne girilir, insülin dozu yazılır, onay tuşu ile onaylanır. uygulanacak olan insülin miktarına göre 1-2 dakika içerisinde infüze edilir. Normal bolus karbonhidrattan zengin, yağ ve protein içeriği fazla olmayan besinler için uygun bir bolus seçeneğidir.

b. Kare dalga bolus(yayma bolus): Bolus dozu 30 dakika ile 8 saat arasında seçilen süre içinde sabit hızda gönderilir. Bu seçenek yağ ve protein içeriği fazla olup karbonhidrat içeriği çok düşük olan besinlerde ya da kokteyl, ziyafet piknik, brunch gibi öğünün uzun süreye yayılarak tüketildiği durumlarda uygulanmalıdır.

c. Çift dalga bolus (Normal bolus + Kare dalga bolus): (ikili yayma) Hem karbonhidrat hem de yağ ve protein içeriği fazla olan gıdalar için uygun bir seçenektir. Burada bolusun belirli bir miktarı (%50-70) normal bolus olarak gönderilir, kalanı ise istenen süre içerisinde (1-6 saat) kare dalga bolus olarak sabit hız da infüze edilir.

6. Bazal insülin salınımı: Sağlıklı bireylerde gün boyunca yemek yemese de az miktarda salınan insüline bazal insülin denir. Bazal insülin karaciğerde yapılan az miktardaki glukoz için gereklidir. Karaciğerden aşırı glukoz yapımını önler, yemek

yenmediği dönemde kan şekeri düzeyinin normal sınırlarda idamesini sağlar. İnsülin pompa tedavisinde bazal insülin infüzyonu diyabetli bireyin gereksinime göre çok hassas ve küçük dozlarda saatlik düzenlenebilir. (Örneğin 00.00-03st - 0.7 ünite/saat 03.00-07.00 - 0.8 ü/saat, 07.00-12.00 - 0.5 ü/saat, 12.00-18.00 -0.9 ü/saat, 18.00-24.00 - 1.0 ü/saat, toplam = Günde 19.2 Ünite Bazal Doz) bazal menüye girip bu arları nasıl yapacağı öğretilir.

Geçici bazal infüzyon hızı (Temporary bazal): İnsülin pompasında bazal insülin infüzyonunu geçici bir süre arttırmak ve azaltmak için kullanılır.(Gün içerisinde aktivite artması/ azalması durumunda ya da hastalık durumlarında). Geçici bazal menüsüne gelinir önce süre ayarlanır sonra bazalı ne kadar azaltacaksa ya da artıracaksa miktar girilip onaylanır. Pompanın ana ekranı geçici bazal ayarlandığına dair bireye bilgi verir. Süre tamamlandıktan sonra bazal eski ayarına kendisi döner. Diyabetli birey geçici bazalı daha erken sonlandırmak isterse geçici bazal iptal tuşundan iptal edebilir.

Bazal Modeller

Bazal olarak üç model ayarlaması yapılabilir ve pompanın hafızasına girilebilir. Örneğin vardiyalı çalışan diyabetli bireylerde gece vardiyası çalıştığı günler farklı bazal profil, gündüz çalıştığı zamanlar farklı bazal profil gerekebilir pompaya bu profiller girilir ve birey vardiya zamanına göre pompanın hafızasında kayıtlı profile girip kullanabilir.

7.Duraklatma İnsülin infüzyonunu durdurmak için kullanılır. Yanlış bolus girdi ise hemen pompayı durdurabilir. Hipoglisemi durumunda insülin pompasının mutlaka durdurulması gerekir.

8.İnsülin pompası uygulamam bölgeleri İnsülin pompası insülin uygulama bölgelerinden uygulanır (karın bölgesi, kol bölgesi, uyluk bölgesi, kalça bölgesi). Bölgeler arası rotasyon önemlidir, sürekli aynı

bölgelerin kullanımı sonrası insülin bölgesinde emilimle ilgili sorunlar yaşanabilir. Diyabetli birey her kontrole geldiğinde bölgeler kontrol edilmeli, bölge muayenesi bireye öğretilmeli sorun olan bölgeler kullanmaması, dinlendirilmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

9.Set değişimi

Kullanılacak olan insülin buzdolabından yarım saat önce çıkartılır soğuk olarak rezervuara çekilen insülinler hava kabarcıkları oluşturabilir.

İnsülin rezervuarına üç günlük insülin ihtiyacı hesaplanarak çekilir. Rezervuar insülin seti ile birleştirilir. İnsülin pompasına rezervuar yerleştirilir ve setin havası çıkarılır. Takma aparatına iğne yerleştirilir ve set takılır. Set takma işlemi bölgede kıvrılmaları önlemek için ayakta yapılır. İğneler metal ve sikon iğneler şeklinde bulunur. İğne boyları hastanın yağ dokusuna göre seçilir.

Set üç gün diyabetli bireyin üzerinde kalır dördüncü gün set değişim işlemi yapılır. Setin üç günden fazla kalması enfeksiyon, bölgenin zarar görmesi, tıkanmalara yol açabileceği diyabetli bireye anlatılır. Değişim zamanı öğün öncesi bolus insülin dozunda önce yapılması önerilir. İnsülin pompası insülin iletimi yapmaz ise (2.7 Ünite insüli gitmediği zaman) alarm verir. Bu durumda birey setini kontrol etmelidir sette tıkanıklık olduysa set değişimi yapılmalıdır. Gece saatlerinde set değişimi önerilmez.

Diyabetli birey kan şekeri kontrol edip kan şekeri normal sınırlarda ise bir saat insülin pompasını kendinden ayırabilir.

12.Karbonhidrat hesabı (Bolus sihirbazı) kullanımı

Karbonhidrat insülin oranı: Bir ünite insüline, insülinin kaç gram karbonhidrata karşılık geleceğini gösterir. Diyetisyen tarafından bireye uygun karbonhidrat insülin oranını belirlenir. Belirlenen oran insülin pompasına nasıl girilmeli bireye öğretilir.

Düzeltilme faktörü: Kan şekeri hedef olarak belirlenen değerlerin dışına çıktığı zaman ek olarak verilmesi gereken insülin dozunun hesaplanması için kullanılır. Düzeltilme dozu, kristalize insülin dozu ya da insülin analogu kullanımına göre sırayla 1500 ya da 1800/ günlük insülin dozu olarak hesaplanır, insülin pompasına kaydedilir.

Aktif insülin süresi: pompada kullandığımız insülinin etki süresi olarak girilir.

Kişiyeye özel kan şekeri hedeflerinin belirlenmesi: Hedef kan şekeri yaş, günün saatleri ve ölçümün yemeklerle ilişkisi göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu veriler pompaya girilir diyabetli birey bolus insülin yapacağı zaman karşısına 'kan şekeri ölç pompaya gir' ibaresi ile karşılaşır. Kan şekeri ölçüm cihazına girer yemekte yiyeceği karbonhidrat miktarını hesaplayıp cihaza girdiğinde insülin pompası öğüne karşılık gelen insülin miktarını hesaplar.

Dört farklı insülin karbohidrat insülin oranı, dört farklı insülin duyarlılık faktörü pompaya girilebilir.

İnsülin pompası kullanan tüm diyabetli bireylere, karbonhidrat sayım tekniği ve öğün karbonhidrat içeriğine göre yapılacak bolus dozun ayarlaması öğretilmelidir. Dikkat edilecek noktalar

Hipoglisemi ve hiperglisemi durumunda ne yapması gerektiği diyabetli bireye öğretilir.

Kan şekeri takibi yapıp çıkan sonucu yorumlama ve kontrollere gelme konusunda eğitim verilir.

Diyabetli bireye her zaman yanında yedek set, rezervuar ve insülin bulunduması konusunda bilgi verilir.

Pompanın bozulma ihtimaline karşı bazalbolus insülin kalemlerini evde bulundurması konusunda bilgilendirilir.

Pompayı taşıma aparatları konusunda bilgilendirilir.

Pompa rezervuarı ve setinde hava kabarcığı kontrolü yapması, sette ve rezervuarda hava kabarcığı oluştu ise nasıl çıkaracağı öğretilir.

İnfüzyon bölgesini (şişme, kızarma, acı hissi, kanama ve kaşıntı açısından) değerlendirmesi öğretilir.

Emar-Tomografi-Röntgen gibi cihazlar pompayı bozacağından dolayı pompayı çıkararak girmesi konusunda bilgi verilir. Diyabetli bireyin kontrollerinde insülin pompasının alarm geçmişi, bolus geçmişi, toplam insülin dozu, set değiştirme zamanları kontrol edilmeli gerekiyorsa ayrıntılı bilgi için bilgisayara indirilmeli bireyin eksiklikleri varsa eğitim tekrarlanmalıdır.

Kaynaklar

1. İnsülin Pompası Tedavisi Klavuzu N.Kandemir, Z.A.Özön, E.N. Göç
2. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının, Tanı, Tedavi, İzleme Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2007 Genişletilmiş ve güncellenmiş 3.baskı Ed. İ.satman, C.Yılmaz, Ş.İmamoğlu.2009
3. Subkutan Sürekli İnsülin İnfüzyon (SSII) Yönetimi Ş. Çetin kalp. Türk Diyabet yaylığı 2009-2010
4. Bruce W, Bode. Pump protocol. A physician's Guide to insülin Pump Terapy İnitiation. Metronik Minimed, 2000
5. SCIİ Endikasyonları (gebe ve Erişkinde) ve kullanımı S.Kıyıcı.50. Ulusal Diyabet Kongresi, 2014
6. Diyabet El Kitabı 4.baskı Rudy Bilous ve Richard Donelly. Çeviri editörü N. Dinççağ

PREDİYABETİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Aysen AKALIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Prediyabetik evredeki kişiler sıklıkla tip2 diyabete ilerler ve yanı sıra bu hastalar diyabetiklerde olduğu gibi çeşitli komplikasyonlar için de önemli bir risk taşırlar. Kas dokusu ve karaciğerdeki insülin direnci pankreasın beta hücrelerinden yeterince insülin salınımı ile karşılanamadığında hiperglisemi ile sonuçlanır. Dolayısıyla prediyabetin diyabete ilerlemesinden başlıca beta hücre fonksiyonunda ilerleyici bir azalma olması sorumludur. Ancak insülin direncinin artması da dolaylı olarak beta hücrelerinden insülin salınımı talebini arttıracığından beta hücre yedeğinin azalmasına katkıda bulunur(1,2). Bu nedenle prediyabetin tedavisi ve diyabetin önlenmesi için yapılacak tedaviler beta hücre fonksiyonunu korumalı ve insülin direncini de azaltabilmelidir.

Prediyabetik hastalarda tedavinin temeli diyabet gelişimini önlemek, beta hücrelerini korumak ve mikro ve makrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek olmalıdır.

Çok sayıda klinik çalışma yaşam tarzı düzenlemelerinin prediyabetin diyabete ilerlemesini önleyebileceğini göstermiştir. Bunlar başlıca beslenmenin düzenlenmesi, fizik aktivitenin artırılması ve kilonun kontrolü gibi risk faktörlerini düzeltmeyi amaçlar(3).

Diyabet gelişimini önlemeye yönelik tek başına beslenmenin etkilerini inceleyen sadece birkaç tane çalışma vardır. Bunlardan Women's Health Initiative Dietary Modification Trial 48000 postmenopozal kadını kapsar. Bu kişilerin bir kısmına total kalorinin %30'undan az olacak şekilde az yağlı bir diyet verilmiş, bir kısmı ise

alışageldikleri beslenme tarzını sürdürmüşlerdir. Sekiz yıllık takip süresinden sonra değerlendirildiğinde bu 2 grup arasında diyabet sıklığı açısından bir farklılık saptanmamıştır. Yine bu iki beslenme grubu arasında vücut ağırlığında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, kilo kaybı olmaksızın sadece makrobesin değişiminin diyabete gidişi önlemediğini düşündürmüştür(4).

Akdeniz tarzı beslenme tipinin çeşitli sağlık yararları olduğu bilinmektedir ve diyabet gelişimini önlemede etkin olabileceği düşünülmüştür(4). Akdeniz tarzı diyetin kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada bir alt grup olarak diyabet ve diğer kardiyovasküler riskleri taşıyan hastalarda beslenmenin diyabet gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastaların bir kısmına zeytinyağı ile desteklenen Akdeniz tarzı bir beslenme, bir diğer gruba ise yağlı tohumlar ile zenginleştirilmiş Akdeniz tipi bir beslenme önerilmiş, üçüncü grup ise az yağlı bir diyetle beslenmeye tabi tutulmuştur. Dört yıllık takip süresinden sonra Akdeniz tipi beslenmeye alınan her iki grupta da yeni gelişen diyabet sayısının kontrole göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada gruplar arasında kilo farkı da saptanmamıştır. Bu sonuçlar Akdeniz tipi beslenmenin kilo kaybından bağımsız olarak diyabet gelişme riskini azaltabileceğini düşündürse de sonuçların yorumlanmasını bozabilecek bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Ayrıca bu çalışmada bu tür beslenmenin hangi içeriğinin yararlı olduğu da açık değildir(6).

Egzersiz

İnsülin direnci ve sekresyonunun önemli bir kısmı genetik etkenlerle ilişkili olsa da, çevre ve davranış düzenlemeleri ile belirgin şekilde değiştirilebilir. Egzersiz de bunlardan birisidir ve çeşitli çalışmalar diyabetin önlenmesinde egzersizin yararlı olabileceğini göstermiştir(7). On tane prospektif çalışmayı içeren bir meta analizde fizik aktivite ile tip2 diyabet gelişme riski incelenmiş ve bu çalışmalarda yürüme gibi orta düzeyli fizik aktiviteler sedanter yaşam tarzı ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan varılan sonuç fizik aktivite yapan gruplarda diyabet gelişme riskinin önemli düzeyde azaldığı şeklindedir. Bu analizde vücut kitle indeksi(VKİ)'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra da egzersizin olumlu etkilerinin sürdüğü gösterilmiştir. Bu sonuç egzersizin glukoz metabolizmasına kilodan bağımsız bir etki gösterdiğini düşündürmektedir(8).

Takiben yapılan prospektif bir çalışma ağırlık egzersizleri ile aerobik egzersizlerin etkisini incelemiştir. Hastalar 18 yıl boyunca haftada en az 150 dakika olacak şekilde ya ağırlık egzersizi ya da aerobik egzersiz uygulamışlar ve sedanter bir hasta grubu kontrol olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hem ağırlık egzersizi yapan grupta ve hem de aerobik egzersiz grubunda diyabet gelişme riskinde kontrol grubuna göre önemli bir azalma kaydedilmiş, her iki egzersizi kombine eden hastalarda ise diyabet gelişme riskinde en anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma temel olarak egzersizin etkisini doğrulayan bir çalışma olmakla birlikte hem ağırlık egzersizlerinin ve hem de aerobik egzersizlerin bu açıdan etkin olduğunu göstermiştir(9).

Kilo kaybı

Diyabetli hastalarda kalıcı kilo kaybının glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğu iyi bilinmektedir. Aynı şekilde prediyabetli hastalarda da diyet+egzersiz yoluyla kilo kaybının diyabete ilerlemeyi önleyebileceği gösterilmiştir(10).

Bu çalışmalardan önemli bir tanesi Finnish Diabetes Prevention Study'dir. Bu çalışmaya ortalama yaşı 55 olan, VKİ 33 kg/m² civarında ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar katılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar diyet ve egzersiz yoluyla bir kilo kaybı programına alınmışlardır. İki yılın sonunda kilo kaybı programındaki hastalar ortalama 3.5 kg. kontrol grubundakiler ise 0.8 kg. vermişler ve 4 yılın sonunda ise kümülatif diyabet insidansı girişim grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu yaşam tarzı düzenlemeleri ile diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada diyabet geliştirmeyen hastalar ilave bir 3 yıl daha izlenmiş ve bu hastalara uzamış takip süresi içerisinde yaşam tarzı önerisinde bulunulmamıştır. Bu dönem sonucunda bu grup hastalarda diyabet insidansının kontrol grubuna göre halen daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma yaşam tarzı düzenlemelerinin diyabeti önleyici etkisinin önlemler kesildikten sonra da azalmakla birlikte sürdüğünü göstermiştir. Yapılan analizlerde diyabet risk azalmasını etkileyen en önemli belirleyicinin kilo kaybı olduğu görülmüştür(11).

Yaşam tarzı düzenlemelerinin etkinliğini kanıtlayan bir diğer çalışma China Da Qing Diabetes Prevention Study'dir. Bu çalışmada glukoz tolerans bozukluğu olan hastalar diyet, egzersiz, diyet+egzersiz ve kontrol grubuna randomize edilmişler ve 6 yıllık takip sonrasında diyabet insidansının kontrol grubunda tüm önleme gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmadan 17 yıl sonra hastalar tekrar değerlendirildiğinde, aktif gruplardan herhangi birisine dahil edilmiş olanlarda diyabet insidansı kontrole göre halen daha düşük bulunmuştur. Daha da önemlisi, bu gruptaki hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite de kontrole göre önemli düzeyde daha düşük çıkmıştır(12). Prediyabetli evredeki hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri tip2 diyabet gelişimini önler. Bu açıdan hem fizik aktivite artışı

ve hem de beslenme düzenlemeleri etkindir. Bu önlemler kilo kaybı sağlıyorsa diyabeti önlemede en güçlü etkiye sahiptir(13).

Metformin

Metformin tip2 diyabetli hastalarda uzun yıllar güvenle kullanılmış bir ilaçtır ve başlıca insülin duyarlılığını artırarak karaciğerden glukoz yapımını azaltarak kan şekerini düşürücü etki yapar. İnsülin sekresyonunu uyarmadığından β hücre fonksiyonlarını koruyucu bir etki yapar(2). Bu gerekçelerle prediyabetli kimselerde da tedavi amaçlı kullanılabileceği düşünülmüştür. DPP: Diabetes Prevention Program çalışmasında prediyabetik hastalarda metformin tedavisi yaşam tarzı düzenlemeleri ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar 3 gruba randomize edilmiş ve metformin grubundaki hastalar günde 2 kez 850 mg. Metformin tedavisi almışlardır. 2.8 yıllık takip süresi sonrasında metformin ve yaşam tarzı değişimi grubundaki hastalar plaseboya göre daha fazla kilo vermiş ancak, metforminin tedavi uyumu önemli şekilde plaseboya göre daha düşük bulunmuştur. Yine hem metformin ve hem de yaşam tarzı grubunda açlık kan şekeri ve A1c düzeyleri kontrole göre belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonunda metformin diyabete ilerlemeyi %31 oranında , yaşam tarzı düzenlemeleri ise %58 oranında azaltmıştır. Metforminin özellikle VKİ>35 kg/m² olan 60 yaşından daha genç hastalarda daha etkin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma diyabeti önlemede yaşam tarzı düzenlemelerinin en etkin yöntem olduğunu göstermiştir(1,14,15). Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) çalışması benzer bir düzenlemeyle birlikte bu çalışmada metforminin yaşam tarzı düzenlemeleri ile kombine edildiği bir grup daha çalışmaya eklenmiştir. Bu çalışma DPP'yi destekler şekilde metformin ve yaşam tarzı düzenlemelerinin diyabete ilerlemeyi önlediğini göstermiş ancak metformin ile birlikte yaşam

tarzı düzenlemelerinin diyabeti önleme açısından ek bir kazanç sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır(16).

Uzun dönemde yapılan çalışmalar metforminin ilerleyici β hücre kaybını önlemediğini ve erken olumlu yanıtın sonra A1c düzeylerinde giderek artış olduğunu göstermiştir(17).

Sonuç olarak prediyabetik bireylerde metformin en ilgi çekici seçenek olsa da, yaşam tarzı düzenlemeleri kadar etkili değildir ve kardiyovasküler açıdan bir yarar sağladığı da gösterilememiştir. Bu nedenlerle American Diabetes Association (ADA) konsensüs konferansı A1c \geq 6 olup, VKİ \geq 30 kg/m² olan ve 60 yaşından genç prediyabetli bireylerin metformin ile tedavi edilebileceği önerisinde bulunmuştur(18).

Glitazonlar

Glitazonlar kas tarafından glukoz kullanımını artırır, karaciğerde glukoz yapımını azaltır ve insülin duyarlılığını artırır(19). Troglitazon ile yapılan ilk çalışma troglitazonun 30 aylık tedavi sonrasında diyabet insidansını kontrole göre azaltabileceğini göstermiştir. Yani sıra troglitazon ile insülin duyarlılığında iyileşme ve akut insülin yanıtında düzelme olmuştur(20). Güvenlik gerekçeleri ile troglitazonun ilaç pazarından çekilmesini takiben DREAM çalışmasında prediyabetli hastalarda rosiglitazonun diyabeti önlemedeki etkisi araştırılmıştır. Üç yıllık takip sonrasında rosiglitazon grubunda diyabet riskinde %62 oranında bir azalma saptanmasının yanı sıra bu hastaların %50'lik bir kısmında normoglisemiye dönüş olmuştur. Bu etki DPP çalışmasında yaşam tarzı düzenlemeleri ile elde edilen etkiye eşittir(21). Ancak rosiglitazon grubunda anlamlı düzeyde kalp yetmezliği, kilo alımı ve ödem gelişmiştir. Rosiglitazon kardiyovasküler toksik etkileri olduğu gerekçesi ile piyasadan çekilmiştir(22).

Son olarak, ACT-NOW Çalışmasında pioglitazon bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte metabolik sendrom bulguları taşı-

yan hastalarda 2.4 yıl boyunca denenmiş ve pioglitazon diyabet insidansını belirgin şekilde düşürmüştür. Ancak yine kilo alımı ve ödem bu grupta belirgin şekilde daha sık bulunmuştur. Yine bu çalışmada pioglitazonun etkisinin sadece geciktirme mi yoksa önleme mi olduğu açık değildir(23).

Glitazonların bir grup olarak tip2 diyabet riskinde anlamlı azalma sağladıkları ve hatta bu etkinin metformin ile elde edilen yararı neredeyse ikiye katladığı ve yaşam tarzı düzenlemelerine yakın yararlı bir etki gösterdiği görülmektedir. Ancak bu bulgulara karşın glitazonların prediyabetik hastalarda kullanımı önerilmez. Sıvı retansiyonu, kilo alımı, kalp yetmezliği, osteoporotik kırıklar ve mesane kanseri gibi potansiyel yan etkilerinin olması elde edilen yararların önüne geçmektedir. Ayrıca önleyici bir tedavi olarak kullanım maliyeti oldukça yüksektir. Bir toplum sağlığı sorunu olan prediyabette yaşam tarzı düzenlemeleri de aynı etkiyi göstermektedir(2).

Alfa glukozidaz inhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin pankreasın iş yükünü azaltmaları nedeniyle prediyabetik evrede de yararlı olabilecekleri düşünülmüştür. Akarbozun diyabet gelişimi üzerindeki etkisini değerlendiren en geniş çalışma STOP-NIDDM çalışmasıdır. Bu çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar akarboz veya plasebo almak üzere randomize edilmiş ve hastalar 3.3 yıl boyunca izlenmiştir. Bu sürenin sonunda akarboz kullanan grupta diyabet görülme riski %35.8 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada akarboz kardiyovasküler hastalık görülme riskinde de azalma sağlamıştır. Ancak akarboz grubundaki hastalarda gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle önemli sayıda hasta takipten çıkmıştır(24). Diğer bir alfa glukozidaz inhibitörü olan vogliboz ile yapılan bir çalışmada diyabet gelişmesinde 48 haftada %40 risk azalması saptanmıştır.

Ancak gastrointestinal yan etkiler uzun süreli tedavi uyumunun düşük olmasına neden olmuştur(25).

Alfa glukozidaz inhibitörleri bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabeti önlemede etkili olsalar da gastrointestinal yan etkileri nedeniyle uzun dönemde uyumun yetersiz olmasına neden olurlar ve açlık hiperglisemisini önlemede etkisiz olmaları nedeniyle prediyabetin tedavisinde önerilmezler(26).

İnsülin

Tip2 diyabetli hastalarda yoğun insülin tedavisi ile normoglisemi sağlandığında hem endojen insülin sekresyonunun düzelebildiği ve hem de insülin duyarlılığında iyileşme olabileceği gösterilmiştir. Bu bilgiye dayanarak insülinin daha erken ve yoğun şekilde kullanımını destekler veriler ortaya çıkmıştır. Bu nedenle prediyabetik evrede insülin tedavisinin diyabete ilerlemeyi önleyebileceği düşünülmüştür(26).

ORIGIN çalışmasının bir kolu olarak başlangıçta prediyabetik olan bir hasta grubuna günde tek doz insülin glargin verilmiş ve hastalar 6 yıl süreyle izlenmişlerdir. Glargin grubunda diyabet sıklığı bir miktar daha düşük saptanmasına karşın bu gruptaki hastalar kontrole göre daha fazla kilo almışlar ve belirgin şekilde daha fazla ciddi hipoglisemik olay yaşamışlardır(27). Ek olarak glargin tedavisi mikrovasküler sonuçlar ve tüm nedenli mortalitede bir kazanç sağlamamıştır. Bu nedenle insülin prediyabetli olguların tedavisinde önerilmez. Diyabet gelişimini önlemedeki etkisi çok düşüktür, kilo alımı ve ciddi hipoglisemilere neden olur ve kardiyovasküler koruma da sağlamamaktadır(26).

GLP-1 agonistleri

Prediyabetik evreden tip2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarındaki azalmaya inkretin etkisinde azalma eşlik eder ve bu durum beta hücrelerinin glukozu yanıtının bozulmasına neden olur. Bu nedenle inkretin hormonların beta hücrelerinde

glukoz duyarlılığını düzeltebileceği düşünülmüştür(1).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar liraglutidin sadece prediyabetin diyabete geçişini önlemediği fakat aynı zamanda riskli hayvanlarda prediyabet gelişimini de önleyebileceğini göstermiştir. Yine diyabetik hastalarda exenatidin beta hücre fonksiyonunu koruduğuna ilişkin veriler saptanmış ve uzun etkili analogların prediyabetik hastalarda uygun olabileceği düşünülmüştür(28).

Liraglutidin çeşitli dozlarını orlistat ve plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada liraglutid orlistata göre 20 haftada daha fazla kilo kaybı sağlamıştır. Bu çalışma liraglutid ile obes hastalarda metabolik sendrom ve diyabet prevalansında belirgin azalma olabileceğini göstermiştir(29).

Bu açıdan DPP-IV inhibitörlerinden vildagliptin ile yapılan çalışmalar vildagliptinin beta hücre fonksiyonlarında hafif iyileşme sağladığını gösterse de kesilmesinden sonra etkinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu grup ilaçların prediyabette kullanımı ile ilişkili yeterli veri mevcut değildir. Ayrıca kilo kaybı sağlamaz ve beta hücreleri üzerindeki etkisi hafiftir(30).

Mevcut verilerle inkretin bazlı tedavilerin prediyabette kullanımı önerilmemektedir. Bu konuda çalışma sayısı az ve klinik deneyim yetersizdir. Önleme amaçlı bir tedavi için maliyeti de yüksektir.

Bariyatrik Cerrahi

Diyabetik hastaların cerrahi olarak tedavi edilmeleri büyük ölçüde kalıcı kilo kaybı sağlayabilir ve buna paralel olarak kan glukoz düzeylerinde iyileşmeler olabilir. Ancak prediyabetiklerde bariyatrik cerrahinin diyabet gelişimi üzerine etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır(26). Swedish Obese Subjects Trial bariyatrik cerrahiyi obez hastalarda konvansiyonel takip ile karşılaştıran bir çalışmadır. Onbeş yıllık takip sonrasında bariyatrik cerrahi grubunda diyabet oranı daha düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışma randomi-

ze bir çalışma değildir ve çok sayıda hasta izlem süresince takipten çıkmıştır(31). Bu nedenle bariyatrik cerrahi obez hastalarda tip2 diyabete ilerlemeyi önlese de prediyabetli olgularla ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle önleme amaçlı tedavide yeri yoktur.

Vitamin D

Çalışmalar D vitamini tedavisinin prediyabetiklerde diyabete ilerlemeyi engellediğini ve D vitamini desteğinin glikemik kontrol ve insülin direnci üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür. Ancak bu çalışmaların çoğunda hasta seçimi uygun değildir, heterojen bir yanıt söz konusudur ve takip süreleri kısadır(32,33).

Anjiyotensin II inhibityonu

Mevcut veriler ACE(anjiyotensin konverting enzim) inhibitörleri veya ARB (anjiyotensin reseptör blokerleri)'lerin diyabete ilerlemeyi önlemede yaşam tarzı düzenlemeleri ve diğer medikasyonlara kıyasla daha zayıf etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle prediyabetik olgularda önleme amaçlı önerilmez(26).

Prebiyotikler, tiyamin, krom, çinko, antep fıstığı gibi çeşitli besin desteklerinin yararlı olabileceği şeklinde de görüşler bulunmakla birlikte bu konularda çalışma sayısı azdır ve veriler çıkarım yapmak için yeterli değildir(34,35).

Sonuç olarak prediyabetik evrede tedavi olarak öncelikle yaşam tarzı düzenlemeleri önerilmelidir. Bu öneriler bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi olanlar ve A1c düzeyi %5.7-6.4 arasında olan kimseleri kapsamalıdır. Vücut ağırlığının %5-10'u düzeyinde ılımlı bir kilo kaybı önerilmelidir. Günde 30 dakika veya haftada 150 dakika orta düzeyde egzersiz önerilmeli ve sigaranın kesilmesi teşvik edilmelidir. Yanı sıra 60 yaşın altında olan, VKİ>35 kg/m²'nin üzerinde olan veya gestasyonel diyabet öyküsü olanlar metformin ile tedavi edilebilirler(26).

Her şeyden önce prediyabet bir toplum

sağlığı sorunu olarak ele alınmalı ve sağlıklı yaşamaya yönelik aktiviteler teşvik edilmelidir.

Kaynaklar

1. DeFronzo R A, Abdul-Ghani AA. Preservation of β cell function: The key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8):2354-2366.
2. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2013; 43: 504-513.
3. Perreault L, Faerch K. Approaching pre-diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014; 28:226-233.
4. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KE, et al. Low fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 2008; 168:1500.
5. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34:14.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279.
7. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325:147.
8. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744.
9. Grontved A, Rimm EB, Willett WC, et al. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2012; 172:1306.
10. Gillet M, Royle P, Snaith A, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16:1.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerans. *N Engl J Med* 2001; 344:1343.
12. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-543.
13. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *WJD* 2015; 2:297-300.
14. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002;346; 393-403.
15. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group .10 year follow up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Programme Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374; 1677-1686.
16. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance(IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
17. De Fronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm in the treatment of type2 diabetes. *Diabetes* ; 2009;58.773-795.
18. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting plasma glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Concensus Statement from American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30:753-759.
19. McLellan KCP, Wyne K, Villagomez, et al. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type2 diabetes mellitus. *Therapeutics and clinical Risk management* 2014; 10: 173-188.
20. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51:2796-2803.
21. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose. A randomised controlled trial. *Lancet* 2006, 368: 1096-1105.
22. Nissen SE, Welski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
23. DeFronzo RA, Banerji M, Bray GA, et al. Actos Now for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord*.

- 2009;9:17.
24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072.
 25. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; 373:1607.
 26. McCulloch DK, Robertson RP. Prevention of type2 diabetes mellitus. Up to date, 2016.
 27. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319.
 28. Guo N, Sun J, Chen H, et al. Liraglutide prevents diabetes progression in prediabetic OLETF rats. *Endocr J* 2013; 60: 15-28.
 29. Astrup A, Rössner S, Gaal LV, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616.
 30. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31:30-35.
 31. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683.
 32. Tuomainen T-P, Virtanen JK, Vuotilainen S, et al. Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: The VitDmet randomised placebo-controlled supplementation study. *Journal of Diabetes Research* 2015, Article ID, 672653, 8 pages.
 33. Pittas Ag, Dawsen-Hughes B, Sheehan PR, et al. Rationale and design of the vitamin D and type2 diabetes study: A diabetes prevention trial. *Diabetes Care* 2014;37:3227-3234.
 34. Sarkozy M, Fekete V, Szucs G, et al. Anti-diabetic effect of a preparation of vitamins, minerals and trace elements in diabetic rats: a gender difference. *BMC Endocr Disorders* 2014; 14:72.
 35. Hernandez-Alonso P, Salas-Salvado J, Baldrich-Mora M, et al. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37:3098-3105.

TİP 2 DİYABETTE RENAL FONKSİYON KAYBINDA NONPROTEİNÜRİK YOLAK

Prof. Dr. Belgin EFE
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabetik Nefropati (DN) Tip 1 veya Tip 2 diyabet nedeniyle hastaların böbreklerinde belirlenen strüktürel ve fonksiyonel değişikliklerdir. DN, Tüm diyabetlilerin 1/3'ünde gelişir. DN'nin patojenik özü böbrek fibrozisidir. Klinik olarak DN, proteinüride progresif artış ve Glomerul Filt-rasyon Hızı (GFR)'nda azalma ile giden hipertansiyonun (HT) eşlik ettiği, kardio-vasküler (KV) morbidite ve mortalite ris-kinin arttığı bir durumdur.

Büyük ölçüde tip 1 diyabetlilerden gelen bilgiye dayanarak edinilen DN'nin doğal öyküsü, ilk Mogensen tarafından 1983'te belirlenerek Diyabetik Renal Hastalığın klasifikasyonu olarak geniş kabul görmüş-tür. Özetle:

- GFR'nin ve böbrek volümünün artışı ile birlikte olan hiperfonksiyon dö-ne-mi
- Glomerül Bazal Membranının kalın-laşması ve mezengial matriks artışın-ın olduğu normoalbuminürik sessiz dönem
- Mikroalbuminüri ile karakterize olan başlangıç DN dönemi
- Makroalbuminüri ile karakterize GFR'nda azalma ile seyreden aşikar DN dönemi
- Son Evre Böbrek Hastalığı (SEBH)-Üremi Dönemi

Tip 2 Diyabette DN'nin doğal seyri:

- Diyabet başlangıcının belirsizliği
- Kardiovasküler olayların sıklığı
- Hastalık progresyonunu geciktirme veya çeşitli komorbiditelere yönelik

tedavi girişimleri

- Çözülmemiş akut renal yetmezlik epizodları
- Diyabet dışı nedenlerle renal fonksi-yon kaybı (Tip 2 diyabette nondiya-betik renal hastalık prevalansı %12-81 olarak bildirilmiştir).
- Genetik özellikler ile değişime uğrar. (Chang T1. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:198-204. ,Olsen S, Mogen-sen CE. Diabetologia 1996;39:1638-45. ,Mazzucco G. Am J Kidney Dis 2002;39:713-720. ,Lin YL. Int J Clin Pract 2009;63:1167-76. ,Tone A Dia-betes Res Clin Pract 2005;69(3):237-4)

Proteinürinin eşlik etmediği renal fonksiyon kaybıyla giden bir fenotip; nonproteinürik Diyabetik Renal Has-talık (DRH) tanımıyla tip 2 diyabet-te dikkate değer bir konu olmuştur. (Dwyer JP. Med Clin N. 2013;97:53-58)

Kesitsel ve longitudinal kohort tipi çalış-malardan edinilen bilgilerle Tip 2 diyabet-te nonproteinürik renal hastalığın başlıca özellikleri belirlenmiştir. Bunlar:

- Renal hastalık ve tip 2 diyabeti olan-ların %50'sinde belirlenen, proteinüri ile birlikte olmayan renal fonksiyon azalması
- Makroalbuminüri safhasına varma-dan önce GFR azalması (GFR<60/ml/dak/1.73 m²)
- Metabolik sendromlu kadınlarda yüksek prevalans
- GFR'daki azalma ve albuminürideki ardı sıra (normo[mikro]makro) artış iki farklı yolak olup, aynı hastada or-

tak sonuçta birleşir ya da birleşmeye-bilir

- Bu fenotipte ACEİ (Angiotensin Converting Enzim İnhibitoru) veya ARB (AngiotensinReseptör Blokeri) ile tedavinin yararı değişken ve meçhuldür.
(Porrini E,Ruggenenti P,MOGEN-SEN CA.Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:382-391)

Tip 2 Diyabette Nonproteinürik Renal Hastalık varlığını destekleyen çalışmalar

Kesitsel Çalışmalar:

Çalışma 1: Kramer et al.JAMA 2003;289(24):3273-3277

1988-1994 NIHANES III populasyonundan ≥ 40 yaş tip 2 diyabetli 1197 olgunun 171 (%14)'de GFR<60 ml/dak/1.73 m²

Bu olguların: 58/171 (%28) retinopati

64/171 (%45) mikroalbuminüri

47/171 (%19) makroalbuminüri

51/171 (%30) Retinopati ve albuminüri yok.

Çalışma 2: MacIsaac et al. Diabetes Care 2004;27:195-200 301 tip 2 diyabetli olgunun 109(%36):GFR<60ml/dak 1.73 m²

Bu olguların: 43/109 (%39): Normoalbuminüri. ACEİ kullanmış olan normoalbuminürikler elenince belirlenen GFR<60+normoalbuminürikler: %23 Normoalbuminürikler daha yaşlı ve kadın

38/109 (%35): Mikroalbuminüri

28/109 (%26): Makroalbuminüri Retinopati: Normoalbuminüriklerde:%26 Mikroalbuminüriklerde :%50

Çalışma 3: So WY et al.Diabetes Care 2006;29:2046-2052 4421 tip 2 diyabetli olgunun: 528 (%12): GFR<60ml/dak/1.73m² Bunların: %14 normoalbuminürik %26 mikroalbuminürik %60 makroalbuminüri %50 retinopati var

Çalışma 4: Yokoyama et al Nephrol Dial Transplant 2009;24:1212-1219 3297 tip 2 diyabetlinin: 506 (%15):GFR<60ml/dak/1.73m² Bunların: %52 normoalbuminürik %21 mikroalbuminürik %27 makroalbuminürik

Risk Faktörleri: kadın cinsiyet,obesite,hipertrigliseridemi,sigara,KVH,HT.

Çalışma 5:Thomas MC et al.Diabetes Care 2009;32:1497-1502 NEFRON 11 çalışması.3892 tip 2 diyabetik olgunun:

920 (%23):GFR<60ml/dak/1.73m²

Bunların: %55: normoalbuminürik

%32:mikroalbuminürik %13:makroalbuminürik Makroalbuminürisi olmayanlarda

retinopati:%14

Risk faktörü:kadın cinsiyet

Çalışma 6:Penno et al.J Hypertens 2011;29:1802-1809.

RİACE çalışması.15773 tip 2 diyabetik olgunun:2959 (%19): GFR<60ml/dak/1.73 m² Bunların % 57'si normoalbuminürik

% 31'i mikroalbuminürik %13 makroalbuminürik % 32: retinopati % 43'ünde:

retinopati ve albuminüri yok

Risk Faktörleri: kadın cinsiyet,obesite,hipertrigliseridemi,HT.

Çalışma 7: Dwyer JP et al.Cardioresnal Med 2012;2:1-10

DEMAND çalışması 11573 tip 2 diyabetli olgunun 2586 (%22): GFR < 60ml/dak/1.73m² Bunların %40: Normoalbuminürik Normoalbuminüriklerin %20

.5:GFR<60 %47 Mikroalbuminürik Mikroalbuminüriklerin %30.7sinde:GFR<60

%13 Makroalbuminürik Makroalbuminüriklerin %35'inde GFR<60Risk Faktörleri:

Kadın cinsiyet,HT,Dislipidemi,sigara.

Çalışma 8: Mottl AK et al.J Diabetes Complications 2013;27:123-127

(NHANES) 2798 tip 2 diyabetli olgunun: 575 (%21):GFR<60ml/dak/1.73 m²

Bunların %52'si: normoalbuminürik

Normo ve mikroalbuminüriklerin çoğu kadın

LONGİTUDİNAL KOHORT ÇALIŞMALARI: Renal hastalığın nonproteinürik fenotipinin risk faktörleri,insidansı ve gelişimi hakkında önemli bilgi sağlamıştır.

Çalışma 9:(UKPDS-74). Retnakaran R et al.Diabetes 2006;55:1832-1839

Tip 2 Diyabetli normalbuminürik GFR>60

ml/dak/1.73 m² olan 4006 hasta 15 yıllık takipte:

575 (%14) renal fonksiyonda bozulma
977 (%24) mikro+makroalbuminüri 557 (%14) Kronik böbrek yetmezliği+mikro makroalbuminüri %16sında GFR azaldıktan sonra albuminüri arttı.

Risk Faktörleri: Kadın cinsiyet,sistolik HT,sigara.

Çalışma 10: ARIC study.Bash LD et al.Arch Intern Med 2008;168:2440-2447
11 yıllık takipte tip 2 diyabetiklerin:

%19'unda GFR<60 ml/dak/1.73 m² ye azalma gösterdi.Bunların %58'i normoalbuminürik%42'si mikro+makroalbuminürik %47'sinde retinopati yok%29'unda retinopati+mikro-makroalbuminüri

Çalışma 11: NDR Study.Afghahi H et al.Nephrol Dial Transplant 2011;26:1236-1243 3667 diyabetik olgunun 5 yıllık takibinde 407 (%11)'inde Kronik renal yet-

mezlik gelişti.Bunların:%71'inde sadece KRY,%29'unda KRY+mikro-makroalbuminüri.Tüm grubun 612 (%17)si sadece mikro+makroalbuminüri geliştirdi.

Risk Faktörleri:kadın cinsiyet,hipertrig-liseridemi,sistolik HT 2012'de yapılan sınıflama olan KDIGO,Kidney Disease:Improving Globol Outcomes'da albuminüri safhaları ve GFR safhaları bağımsız olarak kategorize edilip,hasta prognozu her iki koşulun belirlediği ortak safha ile yorumlanmaktadır.Proteinüri safhalarına göre belirlenen GFR azalması,renal survey ve mortaliteyle ilişkilere ait survey çalışmalarında,proteinüri artışının GFR azalmasında,renal surveyi kısaltmada ve mortalite artışında önemli yeri sergilenmektedir.Diyabetiklerde 10 yıllık sağkalm (UKPDS)Nefropati yokluğunda %87 Mikroalbuminüri varlığında %70.8 Makroalbuminüri varlığında %65.1

Tablo 1: KDIGO Classification and Prognosis of Chronic Kidney Disease 2012

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150

Azotemi-Renal replasman tedavisinde %8.5 olarak saptanmıştır.(Kidney Int 2003;63:225)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH) RİSK FAKTÖRLERİ

Modifiye edilebilir Modifiye edilemez

- Hipertansiyon (HT)• Yaş
- RASAktivasyonu(All,Aldosteron)
- Cinsiyet
- Albuminüri/proteinüri
- Irk/etnik
- Diyabet
- Genetik yatkınlık
- Dislipidemi
- Nefron sayısında intrensek kıtlık
- Obesite ve metabolik sendrom (Prematürite. düşük doğum ağırlığı)
- KVH (Kardiyovasküler Hastalık)

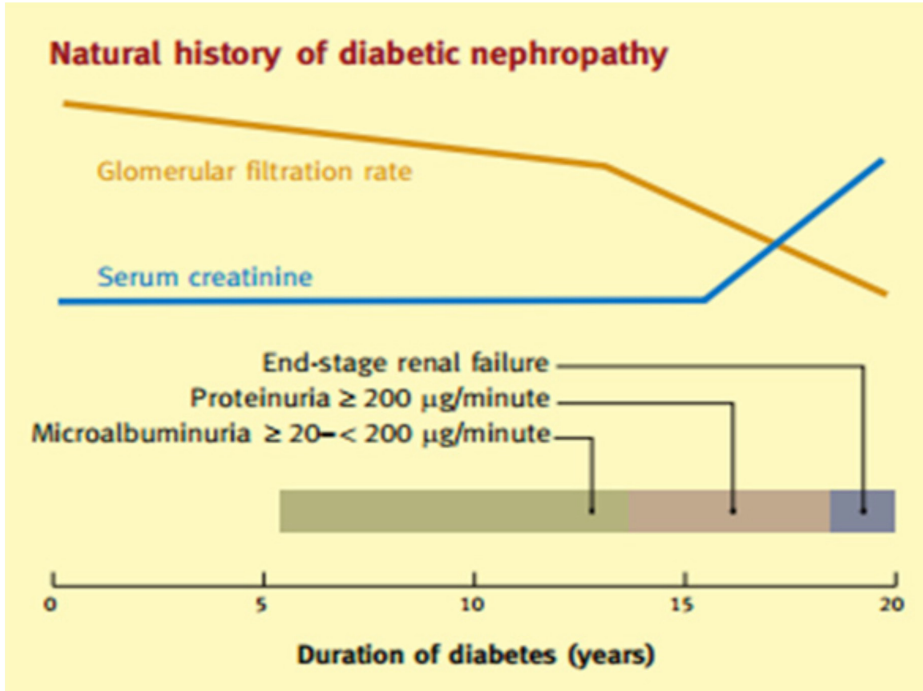
- Sigara
- Anemi
- Diyet (Aşırı Protein alımı)
- Nefrotoksinler (NSAİD,Analjezikler, Ağır Metaller) (Nahas ME. Comprehensive Clinical Nephrology 2015)

Tİp 2 Diyabetin giderek artan sıklığına paralel olarak komplikasyonları da daha sık görülmektedir.SEBH olanların %30-50'sinde neden,Diyabetik Renal Hastalık (DRH)'tır.

Dİyabet tedavisini iyileştirme çabaları ve renal korumada ACE inhibitörlerinin yaygın kullanımına rağmen DRH prevalansının değişmemesindeki etkenler:

-KV Sistem komplikasyonlarının iyileşmiş tedavisi,daha etkin renal korunma nedeniyle yaşam süresinin uzaması ve

Şekil 1: Natural history of diabetic nephropathy



SEBH evresine varan hasta sayısının artışı -RAS (Renin Angiotensin Sistemi) inhibitörlerinin, tip 2 diyabetteki renal hastalığı önlemede ve progresyonunu geciktirmede, proteinürinin hastalığın ilerlemesinde merkezi rol oynadığı ve proteinürünün azaltılmasının renoprotektif etkide esası oluşturduğu tip 1 diyabetin nefropatisindeki gibi ve nondiyabetik proteinürik nefropatideki gibi etkili olamaması.

GFR'nın progresif azalması makroalbuminüri (Aşık Nefropati) ile paralellik göstermekteyse de, GFR'nın aşık nefropati öncesinde azalmaya başladığı belirlenmiştir. Mikroalbuminüri veya makroalbuminüri tip 2 diyabette daima renal fonksiyon kaybından önce başlamaz. GFR azalmasına proteinüri yanısıra diğer risk faktörleri de yukarıda sıralanan kesitsel ve longitudinal kohort çalışmalarında görüldüğü gibi katkıda bulunur.

Bu faktörler:

- Kadın cinsiyet
- Obesite
- Dislipidemi (Hipertrigliseridemi)
- HT
- Glomeruler hiperfiltrasyon olarak dikkat çekmektedir.

Bu durum, bazı tip 2 diyabetlilerde aşık nefropati bile başlamadan renal yetmezliğin görünmesi ve tip 1 diyabetteki renal hastalığın tersine, tip 2 diyabettekinin heterojen fenotipi diyabetik renal hastalığın tipik histolojik lezyonlarla birtakim gösterme koşulunun olmadığına işaret eder.

Aşık nefropatiye ilişkin randomize klinik çalışmalara renal yetmezliği olan ve albuminüri olmayan diyabetikler alınmadığı için, bu grup hastalara uygun optimum tedavi bilinmez. Hastalığın, hastalar arası geniş değişkenliği muhtemelen bireysel özel müdahale gerektirir. Altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması tip 2 diyabette DRH'nin önlenmesine ve tedavisinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Nonproteinürik yolak ile ilişkili bilgiler, seri GFR ölçümlerinin doğruluğu sayesinde artar. 600 (normo+mikroalbuminüri) ye sahip tip

2 diyabetlide 4 yıl boyunca, 6 ayda bir io-hexol'un plazma klirensi ile GFR incelendiğinde:

GFR azalması: 3.37 ml/dak/1.73 m²/yıl bulundu. (Sağlıklı popülasyona göre 2-5 kat hızlı) Sağlıklı popülasyonda yaşlanma ile GFR'in azalma hızı 0.6-1 ml/dak/1.73 m²/yıldır.

GFR'in azalma hızı Normoalbuminüriklerde: 3.5 ml/dak/1.73 m²/yıl ve Mikroalbuminüriklerde: 2.66 ml/dak/1.73 m²/yıl benzer bulunmuştur. (Ruggenti P. Diabetes Care 2012;35:2061-2068) 17 yıl boyunca GFR azalması Cr-EDTA ile izlenen 156 mikroalbuminürik ve 227 makroalbuminürik diyabetikde, Mikroalbuminüriklerde hızlı GFR azalması (4.1 ml/dak/1.73 m²/yıl) belirlenmiştir.

Aşık proteinüri arttıkça GFR azalma hızı da artar. (ŞEKİL 2)

Tip 2 diyabette progresif renal fonksiyon kaybı, renal tutulumunun herhangi bir safhasında olabilir. Bu durum DRH'nin tip 2 diyabetteki heterojenitesinin nedenidir.

(Rowe JW. J Gerontol 1976;31:155-163, Rossing P. Diabetes Care 2006;29:1024-1030)

Cinsiyet ve DRH

Tip 2 diyabette, hızlanmış GFR azalma riskinin kadınlarda fazla olduğu belirlenmiştir.

Sağlıklı yaşam koşullarındaki 20-50 yaş böbrek donörlerinde GFR azalması her dekad için kadınlarda 1.4 ml/dak. iken erkeklerde 8.1 ml/dak bulunmuştur.

Non diyabetik kronik nefropatililerin dahil edildiği metaanalizde de GFR azalma hızının erkeklerde fazla olduğu saptanmıştır. (Berg UB. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2577-2582, Neugarten J.J Am Soc Nephrol 2000;11:319-329)

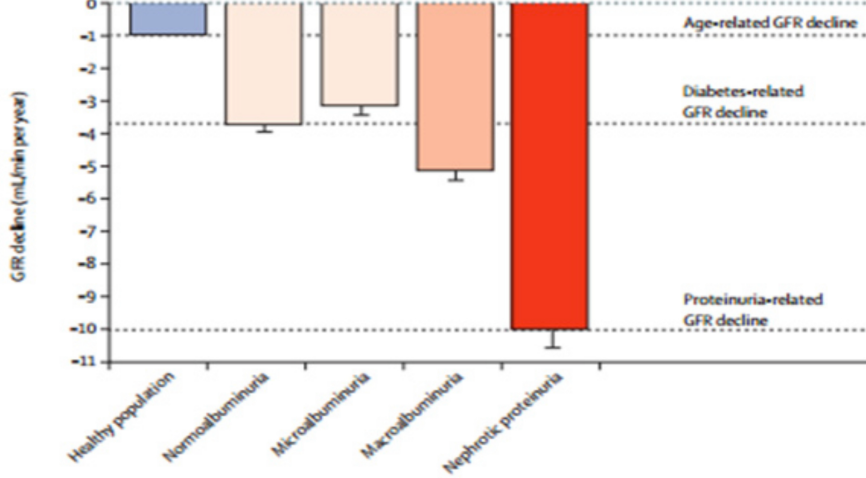
Kronik Böbrek hastalığı için kadın cinsiyetin protektif etkisi tip 2 diyabette özellikle de nonproteinürik DRH fenotipinde tersine dönmüştür.

Bu durum, 2 kohort çalışmasında en iyi sergilenmiştir. GFR > 60 ml/dak ve normoalbuminürik olguların, 15 yıl takibi

sonrası, GFR < 60 ml/dak olanlarda kadın cinsiyet, mikro+makroalbuminüri gelişenlerde ise erkek cinsiyetin ağırlıklı yer alması dikkat çekmiştir. Kadın cinsiyetin GFR azalması ile ilişkisi OR: 4.3 (%95 CI: 2.97-5.48) saptanmıştır. RENAAL çalışmasında da renal hastalık progresyonu için kadın cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Diyabette renal tutulumun 2 majör markeri (bozulmuş renal fonksiyon ve albuminüri) her iki cinsten farklı dağılım göstermektedir. (Retnakaran R. Diabetes 2006; 55: 1832-1839, Keane WF. Kidney Int 2003; 63: 1499-1507, Afghani H. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1236-1243) Renal hasarın cinsiyete özgü yollarını irdelemek için non-diyabetikleri kapsayan PREVEND kohor-

tunun subanalizi, daha hızlı GFR azalması için albuminüri erkeklerde risk faktörü olduğunu saptamıştır. Seks steroidlerinin renal hastalık üzerindeki etkisi invitro ve hayvan modellerinde çalışılmıştır. Böbrek, östrojenle regüle edilen pek çok gene sahiptir. 17 β -Östradiol ile tedavinin, tip 1 diyabet (streptozotozin) modelinde glomeruloskleroz ve tubulointerstiyel fibrozisi azalttığı, DRH hafiflettiği belirlenmiştir. Obez Zucker ratlarda renal yetmezlik dişilerde daha erken oluşur. İnsulin direnci varlığında, östrojen trigliseridin yaptığı renal hasarı (fokal ve segmental glomeruloskleroz ve mezangial matrix artışı) güçlendirir. (Halbesma N. Kidney Int 2008; 74: 505-12, Jelinsky SA. Endocrinology 2003; 144: 701-710, Johnson PR.

Şekil 2:



Porrini E, Ruggenenti P, MOGENSEN CE, Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 382-391, Ruggenenti P. Diabetes Care 2012; 35: 2061-2068, Rossing P. Diabetes Care 2006; 1024-1030 Ruggenenti P. Am J Kidney Disease 2000; 35: 1155-1165

Am J Clin Nutr 1997;66: 890-903. , Gades MD. Kidney Int 1998;53: 130-135. , Stevenson FT. Kidney Int 2000;57: 1927-1935. , Dixon A. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F1678-90)

Metabolik sendrom ve DRH :

Metabolik sendrom (MS)komponentleri,-nonproteinürik GFR azalması ile birlikte-lik gösterir.

Obesite,vücut kitle indeksi (VKI) >25 kg/m² den başlayarak ciddi obezite de dahil mikro ve makroalbuminüri yokluğunda azalmış renal fonksiyonla birliktelik gösterir.Normoalbuminürik diyabetiklerde sistolik kan basıncının,nabız basıncının ve Hba1c'nin artmış olması DRH insidansının habercileri olarak belirlenmiştir. MS,her iki cinste farklılıklar gösterir. Trigliserid artışı ve düşük HDL-kolestrol kadınlarda daha ciddi ve sık görülen dislipidemidir. OGTT'nde glukoz yükü sonrası gliseminin vardığı tepe noktası diyabetik kadınlarda,erkeklerdekinden yüksek olup periferik insulin direncinin kadınlarda daha belirgin olduğunu işaret eder.Erkeklerde santral(android)adiposite,kadınlarda periferik (gluteal) adiposite görülür.. Santral obesite,artmış FFA,TNF,IL-6 ve CRP konsantrasyonları ile bağlantılı bulunmuştur.Proinflamatuvar özellik taşıyan bu sitokinler özellikle kadınlarda insulin direncini ve KVH tetikler.Postmenapozol dönemde kadının adipositesi santral fenotipe döner,insulin direnci ve KVH risk faktörleri artarken,kadınlardaki obesiteye daha kötü KV çıkış eşlik eder.

Cinsiyete özgü KV risk profilinin hızlı GFR azalmasındaki rolü araştırmaya değer izlenimi vermektedir.Tip 2 diyabetiklerde,azalmış renal fonksiyon KVH için bağımsız bir risk faktörü olup,nonproteinürik kronik böbrek hastalığı,tip 2 diyabette,özellikle de kadın cinsiyette KV morbidite ve mortalitenin artmış hızları ile karışmıştır.(Afghahi H. Nephrol Dial Transplant 2011;26: 1236-43. , Ruggenenti P. Diabetes Care 2012;35: 2061-68. , Kurella M. J Am Soc Nephrol

2005;16: 2134-40., Chen J. Ann Intern Med 2004;140: 167-74. ,Regitz-Zagrosek V. Clin Res Cardiol 2006;95: 136-47. , Szalat A. Diabetes Obes Metab 2008;10: 1135-56., Juutilainen A. Diabetes Care 2004;27: 2898-904., Lee C. Diabetes Metab 2012;38: 420-27.)

Retinal tutulum ve nonproteinürik renal fenotip:

Diyabetik mikroanjyopatinin göstergesi olan diyabetik retinopati,DRH tanısında da destekleyici bir gösterge olarak kabul edilir.Prevelansı tip2 diyabetiklerde özellikle de nonproteinürik fenotip gösterenlerde tip1 lere göre daha düşüktür.

Diyabetik retinopatisi olanların %17.6'sında diyabetik nefropati yoktur.Diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 diyabetiklerin %20-70'inde diyabetik Nefropati vardır. RIACE (The Renal Insufficiency and Cardiovascular Event) çalışmasında GFR <60 ml/dak/1.73 m² olanlarda ileri retinopati,normoalbuminürik olan 1673 olgunun 175'inde (%10) iken,mikro-makroalbuminürik 1286 olgunun 288'inde (%22) olarak saptanmıştır.Tip 2 diyabetiklerin bazılarında belirlenmiş olan nonproteinürik GFR azalması,mikroanjyopati ile açıklanamaz.(Gall MA. Diabetologia 1991;34:655-61., Penno G. Diabetes Care 2012 35:2317-23. , Parving HH. Kidney Int 1992;41:758-62., Kveder R. Nephrol Dial Transplant 2001;16 (Supp 6) :86-7., Christensen PK.Kidney Int 2005;58:1719-31)Bu fenotipin patogenezinde makroanjyopatinin katkısı Duplex Doppler USG ile GFR<60ml/dak/1.73 m² olan diyabetiklerde Renal interlobor arterlerin rezistansı indeksleri ölçülerek araştırılmıştır.Normo-,mikro ve makroalbuminüriklerde rezistans indekslerinin benzer bulunması,intra-renal aterosklerozun nonproteinürik renal hastalık patogenezindeki rolünüelediği biçiminde yorumlanmıştır. (MacIsaac RJ. Diabetes Care 2006;29:1560-66) Tip 2 diyabetli 875 olgunun GFR'a göre (safha I,II,III, Retinopati prevelansları):Albuminürikolanlarda: %42.5,%56.6,%66.7, Nor-

moalbuminüriklerde: %29.4,%33,%50 olarak saptanmıştır.Düşük ayak bileği/kol indeksi ise:Albuminürik olanlarda: %19.4,%32.4,%35.7 ,Normoalbuminüriklerde:%17.5,%22.6,%44.4 bulunmuştur. Çalışma,diyabetik retinopatinin albuminüriklerde azalan böbrek fonksiyonunun bağımsız risk faktörü olduğu OR:2.47 (%95 CI:1.009-6.068) sonucuna varmıştır. (Wu Dingting.Diabetes Vascular Disease Research 2016;13 (1):21-30) Glomerüler Hiperfiltrasyon (GHf) ve DRH GHf,obesite,hiperglisemi,HT,İnsulin Direnci ve azalmış renal kitle dahil çeşitli faktörlere verilen hemodinamik yanıtıdır.Son 40 yıldır GHf,diyabette renal hastalık için erken risk faktörü olarak belirlenmiştir.6 ayda bir GFR ölçümü ile 4 yıl (1.7-8.1) izlenen olgularda,diyabet başlangıcında belirlenen GHF'un devamlılığı,DRH'ın erken safhalarında (normo-mikroalbuminürik) bile GFR'da hızlı 4.19 ml/dak/yıl (1.6-11.3) azalmaya neden olurken, GHf düzelmiş olanlarda GFR 1.72ml/dak/yıl (-0.5-7) olarak azalmaktadır.GHf olsun yada olmasın,GFR'in erken azalması zaman içinde renal fonksiyonun daha yavaş azalacağıının habercisi izlenimi verir.[-RAS İnhibitörleri ve DRHACE inhibitörleri veya ARB'ler DRH'da pek çok klinik yarara sahiptir.Renal olayların (serum kreatinin düzeyinin 2 katına çıkışı,son evre böbrek hastalığı veya ölüm) ve makroalbuminürinin insidansını azalttığı major çalışmalarda gösterilmiştir.Benedict-B ve DEMAND çalışmalarında normo veya mikroalbuminürikler,ACEİ alsın [3.31/ml/dak/yıl (5.33-1.31)] yada almasın [3.53 ml/dak/yıl(5.77-1.44)] benzer GFR azalma hızı göstermiştir.(Brenner BM. N Engl J Med2001;345: 861-69. , Parving HH.N Engl J Med 2001;345:870-78. ,Ruggenenti P. N Engl J Med 2004;351: 1941-51. , Ruggenenti P. Diabetes Care 2012;35: 2061-68.)Tip 1 Diyabetik (Normoalbuminürik ve normotansif) 285 olgu Enalapril,-losartan veya placeboya randomize edildi. GFR ölçümleri ve yinelenen renal biopsilerle izlendiğinde,tüm gruplarda DRH'a

ilişkin strüktürel değişiklikler yanısıra GFR azalması belirlendi.RAS İnhibitörlerinin,DRH'ın nonproteinürik safhalarında GFR azalmasını engelleyemediği,albuminüriyi azaltarak GFR azalmasını engelleyebildiği belirlenmiştir.(Mauer M. N Engl J Med 2009;361:40-51) Albuminüri altta yatan patolojinin işareti midir?

Tİp 2 diyabette Kronik böbrek hastalığı olanların %50 sinde normo veya mikroalbuminüri olması, tipik diyabetik glomerulopati haricinde farklı değişikliklere işaret eder.GFR azalmasının albuminüri ile birliktelik göstermemesi,tip 2 diyabetteki renal hastalıkta heterojenitenin yüksek derecesi ile açıklanabilir. İnsulin direnci,sağlıksız (metabolik sendrom ile birliktelikte) obesite, endotel disfonksiyonu, dislipidemi,,subklinik inflamasyon, MS,-sigara ve yaşlanma Albuminüri ile birliktelik gösteren belli başlı faktörlerdir. (Ruggenenti P.Kidney Int 2006;70:1214-22) Tip 2 diyabetli normoalbuminürik 1204 olguluk kohort 10 yıl izlendiğinde,Albuminürinin1 mcg/ml'dan başlayacak şekilde herhangi bir ölçülebilir miktarının KV olaylar için devamlı bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.Normo veya mikro sınırlardaki albuminüri,KVH açısından güvenilir bir işaret iken,renal fonksiyon azalmasının aynı ölçüde habercisi değildir.Diyabetik glomerulopati ötesi ve DRH Tip 1 diyabete özgü renal tutulum,glomerul bazal membranının erken kalınlaşması ve glomerülün filtrasyon yüzeyini azaltan ve nodüler veya difüz glomeruloskleroza götüren mezengial ekspansiyon,daha ileri lezyonlarda ise geç tubulo interstisyel fibrosis,atrofi ve arteriyel hiyalinozistir. Glomeruloskleroz tipik olarak aşkar proteinüri ve GFR azalması ile birliktedir. Tİp 2 DM'daki renal tutulum daha heterojen olup,histolojisi ve klinik değişkenler arasındaki birliktelik tip 1'deki gibi açık değildir.Mikroalbuminüriklerin %30'u hafif histolojik değişiklik (klasik diyabetik glomerulopati) veya,atipik renal hasar (ileri tubulo interstisyel fibrosis,atrofi veya arterioller hiyalinoza katılmış hafif

glomerulopati) gösterir. Bu çalışmalarda GFR:50-150 ml/dak/1.73 m² olarak bildirilmiştir. (Ruggenti P. J Am Nephrol 2012;23:1717-24. , Caramori ML. Diabetes 2000;49: 1399-408., Fioretto P. Diabetologia 2008;51:1347-55. , Fioretto P. Diabetologia 1996;39: 1569-76., Tervaert TW. J Am Soc Nephrol 2010;21: 556-63.) Tip 2 diyabetli, aşikar proteinürisi olmayan ve GFR<60/ml/dak/1.73 m² olan böbrek CA nedeniyle nefrektomi yapılmış 10 olgunun sağlam renal dokusunda: Tüm olgularda Kapiller duvar kalınlaşması 8 olguda Kimmelstiel-Wilson nodülü 2 olguda ciddi difüz mezengial genişleme Arteriel Hyalinöz (Afferen ve efferent arteriollerde) Hafif tubulointertisyel atrofi saptanmış ve İleri renal histolik hasarın proteinürisiz olabileceği sonucuna varılmıştır. (Budhiraja P. J Biomed Sci Eng 2013;6:20-25) Tip 2 diyabette, DRH'nin nonproteinürik fenotipinin tipik tabloları: Tubulointertisyel ve vasküler hasardır.

Sorumlu Faktörler ise:

-HT, Yaşlanma, RAS Aktivasyonu, İnflamasyon, Hiperglisemi, Lipotoksisite olarak vurgulanabilir. (Chawla V. Curr Diab Rep 2014;14:529. , Tonolo G. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014;7:107-15. , de Vries AP. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:417-16.) Metabolik sendromda demet oluşturan bu risk faktörleri, nonproteinürik fenotipte birlikte olurlar. Tip 2 diyabetle birlitlik gösteren aşikar nefropatide renoprotektif girişimlerinin etkisini değerlendiren randomize klinik çalışmalar, tüm diyabetik populasyonun muhtemelen %50'sini oluşturan, renal fonksiyon bozulmasının herhangi bir derecesine sahip, albuminürisi olmayan ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski altındakileri çalışma kapsamına almamıştır. Bu nedenle bu grup hastalarda optimum tedavi yaklaşımı ve RAS inhibisyonuna dayalı tedavinin yarar-risk profili bilinmemektedir. Yaygın heterojenite gösteren DRH'nin nonproteinürik fenotipine sahip tüm hastalara standart tedavi muhtemelen uygun

değildir. Bu grup olgularda bireysel davranmak, cevaba göre kan basıncı ve metabolik kontrolü ayarlamak hedeflenmelidir. DRH sınıflamasında daha esnek bir yaklaşım yanısıra DRH'nin nonproteinürik fenotipinden ve henüz tanısı koyulmamış tip 2 diyabetiklerde renal fonksiyon kaybına katkı sağlayacağından haberdar olmak önemlidir. Yaşlı ve zeminde aterosklerotik hastalığı olan ve giderek büyüyen diyabet populasyonunun %90'unu oluşturan tip 2 diyabetiklerde RAS inhibitörleri kullanılsın yada kullanılsın HT, hiperkalemi ve renal fonksiyonda akut kötüleşme dahil yan etkiler yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wolf G, Sharma K. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. In Johnson RI and Frehalley J Eds. Comprehensive Clinical Nephrology. WB Saunders Company. Philadelphia. 2015;354-371
2. Nahas ME, Khwaja A. Epidemiology, Natural History and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. In Johnson RI and Frehalley J Eds. Comprehensive Clinical Nephrology. WB Saunders Company. Philadelphia. 2015;916-930
3. Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspectives. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2015;9:343-358
4. Porrini E, Ruggenti P, MOGENSEN CE et al. Nonproteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:382-391
5. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric Diabetic Nephropathy. Med Clin N Am 2013;97:53-58
6. MacIsaac RJ et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in Type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:195-200
7. Thomas MC et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the General population (National Evaluation of the Frequency of renal impairment coexisting with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care 2009;32:1497-1502
8. So WY, Kong APS et al. Glomerular Filtration rate, cardio-renal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2006;29:2046-2052

9. Dwyer JP et al. Renal Dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: Results from the Demand Study. *Cardiorenal Med* 2012;2:1-10
10. Ekinçi E et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36(11):3620-3626
11. Wu D et al. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diabetes Vascular Disease Research* 2016;13(1):21-30
12. Harris RC, Nielson EG. Adaption of the Kidney to Renal Injury. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. Volum:2 Chapter 278 Mc Graw Hill Companies. Inc, USA 2012, 2289-2293
13. Virod PB. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology* 2012;102:121-126
14. Lv Meng, Chen Z et al. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy : recent progress and future perspectives. *Drug Discovery Today* 2015;2(3):332-346
15. Satirapoj B et al. Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2014;33:121-131
16. Afghahi H et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes-the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1236-1243
17. Boronat M et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Renal Fail* 2014;36(2):166-170
18. Chang TI et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;92:198-204
19. Vestra MD et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? *Diabetes* 2003;52:1031-1035
20. Wolf G. From the Periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease. *Diabetes* 2005;54:1626-1634
21. Tonolo G et al. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol and Renovascular Disease* 2014;7:107-115
22. MacIsaac RJ et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease. *Diabetes Care* 2006;29:1560-1566
23. Ruggenti P et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2061-2068
24. Yokoyama H et al. Determinants of decline in Glomerular Filtration Rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1432-1440
25. Oh SW et al. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012;97:418-424
26. Caramori ML et al. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000;49:1399-1408
27. Yagil C et al. Nonproteinuric Diabetes-associated nephropathy in the Cohen Rat Model of Type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1487-1496
28. Lane PH et al. Glomerular structure in IDMM Women with low glomerular filtration rate and Normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992;41:581-586.
29. Tsalamandris C et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649-655
30. Caramori ML et al. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52:1036-1040

İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA SİSTEMLERİ: OLGULAR EŞLİĞİNDE UYGULAMALAR

Prof. Dr. Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

İnsülin pompaları diyabetin tedavisinde önemli gelişmelerden biridir. İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi daha düşük doz insülinle daha etkin tedaviye imkan verir. Diyabet tedavileri içinde ideale en yakın tedavidir. İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi insülin pompası kullanma konusunda istekli, bu konuda eğitim almış uygun hastalarda seçilmesi gereken bir yöntemdir. Uygulama için deneyimli bir merkeze ihtiyaç vardır. Bu olgu tartışmasında 29 yaşında 18 yıldır tip 1 diyabet tanısı ile izlenen ve 2011 yılından beri insülin pompa tedavisi kullanan bir kadın hasta sunulmuştur. Hastanın insülin pompası kullanımına başlaması, pompa kullanırken gelişen yandaş durumlar ve sorunlar ile bu sorunların çözümüne yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, insülin pompası, tedavi

ABSTRACT

Insulin infusion pump systems: Practices with cases

Insulin pumps are one of the important developments in the treatment of diabetes. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy with an insulin pump allows more effective treatment with lower doses of insulin. It's the closest treatment to ideal within diabetes treatments. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy with an insulin pump is a method that should be selected for the appropriate patients who are willing to use an insulin pump and are trained in this regard. Also an experienced center for application is required. In this case discussion, we presented a 29 years old female patient who had been diagnosed with type 1 diabetes for 18 years and who has been using insulin pump therapy since 2011. The starting of the patient to insulin pump usage, the accompanying conditions and problems developing while using the pump, and approaches to solve these problems have been discussed.

Key words: Type 1 diabetes, insulin pump, treatment

İnsülin pompaları diyabetin tedavisinde önemli gelişmelerden biridir. Tip 1 diyabetiklerde ve insülin ihtiyacı olan tip 2 diyabetiklerde kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir. Bazal bolus tedaviye ihtiyaç duyan diyabetiklerde insülin pompa tedavisi insülin dozlamasının daha kolay ve doğru yapılmasını sağlarken daha esnek, güvenli ve etkin tedaviye olanak sağlar (1-3). Sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi daha düşük doz insülinle daha etkin

tedaviye imkan verir (4). İnsülin pompa tedavisinin başlıca endikasyonları; tekrarlayan ciddi hipoglisemi öyküsü, bazal bolus insülin tedavisine ve evde kan glukozu (>4 kez/gün) takibine rağmen istenen glisemik kontrolün ve hemoglobin A1c (HbA1c) hedefinin sağlanamaması, kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik göstermesi (Brittle diyabet), şafak fenomeni varlığı, yaşam düzeninin esneklik gerektirmesi, insülin gerek-

siniminin günde 20 IU'nin altında olması ve gebelik varlığı ya da planlanmasıdır (1). Yapılan çalışmalarda çoklu doz tedavilerden insülin pompasına geçilen tip 1 diyabetiklerde ciddi hipoglisemiler de dahil olmak üzere tüm hipoglisemi sıklıklarının azaldığı ve HbA1c değerinin daha iyi kontrol edildiği gösterilmiştir (4,5).

İnsülin pompa tedavisinin başlıca kontrendikasyonları ise günde en az 4 kez glisemi ölçümü yapmak istemeyen hastalar, düzenli izlenme konusunda isteksiz olanlar, eğitim düzeyi ve motivasyonu düşük ya da entellektüel kapasitesi yeterli olmayanlar, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayanlar, destekleyici bir çevrede sürekli olarak yaşamayanlar, düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar, psikoz ve ağır depresyonda olanlar, pompa kullanımının yaşam düzeyini olumsuz etkileyeceği yönünde ciddi endişeleri olanlar ve insülin pompasını kullanmaktan fiziksel veya duygusal rahatsızlık duyan veya bu tedaviden gerçekçi olmayan beklentileri olan hastalar olarak sayılabilir (1).

İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisine geçerken başarılı bir tedavi için yapılması gereken bazı hesaplamalar ve hastaya verilmesi gereken eğitimler vardır.

İnsülin pompasına geçerken başlangıç insülin dozu nasıl hesaplanır?

İnsülin pompa tedavisine başlarken toplam insülin dozu (TİD), hastanın aldığı toplam bazal bolus insülin dozu %25 oranında azaltılarak ya da hastanın kilosunun %50'si baz alınarak hesaplanabilir. Hipoglisemi riski yüksek hastalarda daha düşük dozdan, hiperglisemisi olan, HbA1c değeri yüksek veya gebe hastalarda daha yüksek dozdan başlanabilir. Bu şekilde hesaplanan toplam günlük dozun %50'si bazal, %50'si ise bolus doz olarak insülin pompası ile verilir. Pompada kullanılacak insülin monomerik; kısa etkili insan insülini

ya da hızlı etkili analog insülinler (lispro, aspart, glulisin) dir (1,3). Hızlı etkili insülin analogları kısa etkili insan insülinine göre glisemi düzeyini daha sabit tutar. Ayrıca insülin analogları ile bolusların hemen öğünün öncesinde yapılabilme avantajı vardır. Bu nedenlerle pompalarda hızlı etkili insülin analoglarının kullanımı insan insülinine göre daha fazla tercih edilmektedir (1). Bir metaanaliz çalışması insülin pompalarında hızlı etkili analog insülin kullanımının kısa etkili insan insülinine göre HbA1c'yi anlamlı düzeyde daha iyi düşürdüğünü göstermiştir (6).

Karbonhidrat sayımı nasıl yapılır?

İnsülin pompa tedavisine başlanacak olan her hastaya karbonhidrat (KH) sayımı öğretilmelidir. KH sayımı alınan KH miktarı için ne kadar insülin gerektiğini gösterir. Obez hastalarda 300/TİD, zayıf hastalarda 450/TİD ya da tüm hastalar için $5.7 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{TİD}$ formülü ile hesaplanır (1,3). Örneğin 70 kg'lık bir hastada günlük TİD 36 ünite ise $[5.7 \times 70 \text{ kg}] / 36$ ünite formülüne göre her 11 gram KH için 1 ünite insüline ihtiyaç bulunduğu hesaplanabilir. Bu hesaplama ile öğün içeriğindeki KH miktarına göre öğün öncesi verilmesi gereken insülin miktarı en doğru şekilde belirlenir.

İnsülin düzeltme faktörü nedir?

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

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

İlave insülin bolus miktarı: $\text{Ölçülen KG} - \text{Hedef KG} / \text{İDF}$ formülü ile yapılabilir (1,3).

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

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

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

Örneğin, her 11 gram KH için 1 ünite insüline ihtiyaç duyduğunu hesapladığımız hasta öğün için 65 gram KH tüketecekse bolus dozu 6 ünitedir. Hastamızın öğlen yemek öncesi ölçülen KG 60 mg/dL, hedefimiz 100 mg/dL ise $60-100= -40$ mg/dL / $47 =$ Yaklaşık -1 ünite ile insülin düzeltmesine ihtiyacı bulunmaktadır. Bu hastanın düzeltme sonrası hesaplanan bolus dozu $6-1=5$ ünite olmalıdır.

Sürekli subkutan insülin infüzyonu uygulamalarının çeşitli komplikasyonları vardır. Bunlar hipoglisemi, ketoasidoz, infüzyon yerinde enfeksiyon ve pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlardır (1,5).

İnsülin pompası kullanımında hipoglisemi görülse de, kullanılan total dozun daha düşük olması sebebiyle çoklu doz insülin enjeksiyon tedavilerine göre daha nadirdir. İnsülin pompası kullanımında ketoasidoz gelişimi önemli bir sorundur. Subkutan depo insülin bulunmadığından, insülin akışı durduğunda, diyabetik ketoasidoz daha hızlı gelişir. İnsülin akışının kesilmesi; hastanın infüzyonu istemli

olarak durdurması, pompa ve pil kusuru, insülin miktarının azalması, kateter tıkanması ya da çıkması gibi nedenlerle olabilir. İnfüzyon yerinde enfeksiyon riskini minimize etmek için infüzyon seti ve vücuda giriş yeri her 2-3 günde bir değiştirilmelidir. Hasta işleme başlamadan önce ellerini yıkamalıdır (1,3).

Pompa kullanan hastaların takipleri boyunca % 45-65'inin pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlarla karşılaşarak hiperglisemik durumlar yaşayabildikleri bilinmektedir. Bu teknik sorunlar infüzyon setinin kırılması, bükülmesi, tıkanması ve sızıntı yapmasıdır. Bir diğer sorun ise pompanın mekanizmasında ve pilinde kusur olmasıdır. Eğitim eksikliği hemen tüm komplikasyonlar için önemli bir nedendir (1,3,5).

İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi insülin ihtiyacının fizyolojiye en yakın şekilde karşılandığı bir uygulama şeklidir. İnsülin pompa tedavisinin başarılı olabilmesi için hastanın pompa tedavisi konusunda detaylı bir eğitim almış ve kullanma konusunda istekli olması gerekmektedir. Eğitimli ve istekli hastalarda komplikasyon riski oldukça düşüktür. İnsülin pompası ile ilgili uygulamaların deneyimli merkezlerde yapılması çok önemlidir.

Olgu:

29 yaşında, kadın hasta, evli, ev hanımı,

Tablo 1: Evde Kg Ölçüm Çizelgesi

Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 23	Gece 02
218	146	117	144	128	193	114	63
236	160	122	55	134	212	125	142
146	154	130	159	64	298	45	136

Tablo 2: Evde Kg Ölçüm Çizelgesi

Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 23	Gece 02
134	186	124	144	128	182	135	122
136	170	132	157	134	165	129	142
118	159	121	162	123	176	145	139

lise mezunu

Şikayet: Kan şekeri düşüklüğü

Hikaye: 18 yıldır tip 1 diyabet tanısı ile izlenen ve yoğun insülin tedavisi kullanmakta olan (Sabah 8 - öğlen 6 -akşam 10 ünite insülin aspart + 24 ünite insülin glarjin) hasta sık hipoglisemik atak geçirmesi nedeniyle 2011 yılının haziran ayında polikliniğimize başvurdu. Son zamanlarda daha sık olarak gece uykudan aşırı terleme ve kabus görme şikayeti ile uyandığını ve ölçtüğü KG'nun 45 mg/dL düzeyinde olduğunu, gün içinde de KG'nun zaman zaman 50- 60 mg/dL düzeyinde saptandığını ve hipoglisemi semptomları yaşadığını ifade ediyordu.

Özgeçmiş: Özellik yok (Bilinen retinopati, nefropati ve nöropatisi yok).

Soygeçmiş: Annede tip 2 diyabet ve obez-

ite (+).

Alışkanlıklar: Sigara, alkol kullanımı yok.

İnsülin dışı ilaç kullanımı yok.

Sistem sorgulaması: Halsizlik (+), kilo artışı (+) (3 ayda 3 kg)

Fizik Muayene: Boy: 165 cm, kilo: 70 kg, beden kitle indeksi (BKİ): 25.7 kg/m², kan basıncı: 130/80 mm Hg, nabız dakika sayısı: 76/dk saptandı. Sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Biyokimyasal tetkiklerinde glukozu 62 mg/dL, Hb A1c'si % 8.9'du. Renal ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, hormonal değerlendirmeleri, idrar analizi normal sınırlardaydı.

Evde KG ölçüm çizelgesi değerlendirildi. Tekrarlayan ciddi hipoglisemi öyküsü, bazal bolus insülin tedavisine ve evde KG takibine rağmen istenen glisemik kon-

Tablo 3: Evde Kg Ölçüm Çizelgesi

Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 23	Gece 02
124	142	106	137	108	140	132	112
116	145	112	143	95	134	125	96
121	138	97	136	110	144	122	114

trolün sağlanamaması ve KG düzeylerinin gündün güne belirgin değişkenlik göstermesi nedeniyle hastaya insülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyonu tedavisi başlanması planlandı.

Sabah 8- öğlen 6 - akşam 10 ünite insülin aspart + 24 ünite insülin glarjin alan hastanın TİD: $8+6+10+24= 48$ ünite/gün, pompa için TİD: 48 ünite $\times 0.75= 36$ ünite/gün olarak hesaplandı. (Kilo baz alınarak hesaplınsaydı vücut ağırlığı: 70 kg, TİD: 70 kg $\times 0.5= 35$ ünite/gün olarak benzer bir değer bulunacaktı). Pompalarda hızlı veya kısa etkili monomerik insülinler kullanılabilirdiğinden 36 ünitenin yarısının bazal insülin (0.75 ünite/saat), kalan yarısının bolus insülin (3×6 ünite) olarak daha önce kullandığı aspart insülinle verilmesi planlandı.

Hipoglisemiler yaşadığı için hastanın bazal insülin dozu hesaplanandan düşük tutuldu ve 0.7 ünite/saat hızında (16.8 ünite/ gün) başlandı. Glukoz izlemi profili oluşturuldu. Üç günlük profil görüldükten sonra sabit öğün bolusu 3×6 ünite olarak eklendi. Takiben glukoz izlemine devam edildi.

Hipoglisemi saptanmayan hastaya KH sayımı ve öğün öncesi KG'na göre insülin doz düzeltme öğretildi. Eğitimi ve takipleri tamamlanınca taburcu edilerek poliklinik izlemine alındı.

İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyonu tedavisi devam eden ve düzenli kontrollere gelen hasta pompa takıldıktan yaklaşık 3 yıl sonra 2014 yılı mayıs ayında bir akşam yemek öncesi ölçülemeyecek kadar yüksek KG değeri saptayarak evde çok su içmeye başladığını ifade etti. Gece saat 03 civarında 5 kez kusması olunca acil polikliniğine getirilmişti. Acil polikliniğinde yapılan değerlendirmesinde vücut sıcaklığı: 36.6 °C, kan basıncı: $100/60$ mm Hg, nabız dakika sayısı: 88 /dk saptandı. Sistem muayenelerinde turgor tonus azalmıştı, mukozaları kuru, şuuru uykuya eğilimliydi. Fizik muayenesinde enfeksiyon düşündürülen bulgusu yoktu.

Biyokimyasal tetkiklerinde KG: 584 mg/

dL, arteryal kan pH'sı: 7.30 , renal ve karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitleri normaldi. Tam idrar analizinde dansite 1030 , protein (-), glukoz (+++), keton (+++) ve sedimentte özellik yoktu. Diyabetik ketoasidoz tanısı alan hastanın insülin pompasında ya da infüzyon setinde herhangi bir sorun saptanmadı. Fizik muayenesinde batında lipohipertrofik bir alanın olduğu, hastanın pompa infüzyon setini bu alana yerleştirdiği ve insülin emilimi etkin olmadığı için hastanın ketoasidoz tablosuna girdiği saptandı.

Hasta endokrinoloji kliniğine yatırıldı. İnsülin pompası çıkartılarak diyabetik ketoasidoz tanısı ile IV insülin infüzyonu, sıvı tedavisi, elektrolit tedavisi başlandı. Klinikte yapılan ilave tetkiklerinde tiroid stimulan hormon (TSH): 17 μ IU/mL ($0.35-4.94$) yüksek, serbest T4: 0.67 ng/dL ($0.7-1.48$) düşük olarak saptandı. L-tiroksin replasman tedavisine yaklaşık 3 ay önceki kontrolünde TSH yüksek bulunarak ve otoimmün hipotiroidi tanısı konarak başlandığı ancak hastanın düzenli kullanmadığı öğrenildi. Genel durumu düzelen ve oral alıma geçen hastaya taburculuk öncesi insülin pompası tekrar takıldı. Diyabet eğitimi tekrarlandı. L-tiroksin replasman tedavisinin önemi anlatıldı. Diğer otoimmün poliglandüler yetmezlik durumları yönünden hasta anamnez ve klinik yönden sorgulandı. Gerekli laboratuvar testleri yapıldı. Otoimmün hipotiroidi dışında ek hastalık saptanmadı. Kronik komplikasyon taramalarında hafif derecede nonproliferatif retinopati dışında özellik yoktu. Hasta takiplere gelmek üzere taburcu edildi. Halen takip ve tedavisi süren hastanın son kontrolünde HbA1c değeri % 6.7 olarak bulunmuştur, ek bir sorunu yoktur, insülin pompasını kullanmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak, insülin pompası ile sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi mevcut diyabet tedavileri içinde ideale en yakın ve fizyolojiye en uygun tedavidir. İnsülin pompası ile sürekli subkutan insülin in-

füzyon tedavisi insülin pompası kullanma konusunda istekli, bu konuda eğitim almış uygun hastalarda seçilmesi gereken bir yöntemdir. Uygulama için deneyimli bir merkeze ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2016.
2. Joshi M, Choudhary P. Multiple Daily Injections or Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient-An Evidence-based Approach. *Curr Diab Rep.* 15(10):81, 2015.
3. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med.* 82(12):835-42, 2015.
4. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 25(7):765-74, 2008.
5. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 26(4):1079-87, 2003.
6. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med.* 20(10):863-6, 2003 .

ERİŞKİMLERİN LATENT OTOİMMÜN DİYABETİ: PROGRESYON VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

Prof. Dr. Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Erişkinlerin latent otoimmün diyabeti (LADA) insülin adacıklarına karşı gelişmiş antikorların varlığı ile karakterize, tip 1 diyabete göre daha ileri yaşlarda başlayan ve insülin yetmezliğine daha yavaş ilerleyen bir diyabettir. LADA hastaları farklı antikor titreleri, beden kitle indeksleri ve insülin yetmezliğine ilerleme hızları ile heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Bu heterojenite tedavi seçeneklerini ve yanıtlarını da farklılaştırmaktadır. Günümüzde LADA için kesin bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. En iyi tedavi şekli metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda pankreas beta hücre rezervini en iyi koruyan tedaviyi uygulamaktır. LADA'da bu yönden öne çıkan tedaviler insülinler, tiazolidindionlar ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleridir.

Anahtar kelimeler: Erişkinlerin latent otoimmün diyabeti, otoimmünite, beta hücre rezervi, tedavi

ABSTRACT

Latent autoimmune diabetes of adults: Progression and treatment strategies

Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is a disease characterized by the presence of autoantibodies against insulin islets. It is diagnosed at an older age and progresses to insulin insufficiency much slower compared to type 1 diabetes. LADA patients constitute a heterogeneous group with different antibody titers, body mass indices and progression durations to insulin insufficiency. These heterogeneities differentiates treatment modalities and outcomes. There is no standard treatment algorithm for LADA today. The best treatment modality is to apply the one; preserving pancreas beta reserve best while ensuring metabolic control. Insulins, thiazolidinediones and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors seem to be prominent in these aspects in LADA treatment.

Key words: Latent autoimmune diabetes of adults, autoimmunity, beta cell reserve, treatment

Erişkinlerin latent otoimmün diyabeti (LADA) tip 1 diyabete göre insülin yetmezliğine daha yavaş ilerleyen ve daha ileri yaşlarda başlayan bir diyabet tipi olup insülin adacıklarına karşı gelişmiş antikorların varlığı ile karakterizedir (1). Dünyanın farklı kıtalarından yapılan çalışmalar daha önce tip 2 diyabet tanısı almış hastaların % 4-12'sinin aslında LADA olduğunu göstermiştir. Tipik bir LADA hastası 30 yaş veya üstünde, düşük, nor-

mal ya da yüksek beden kitle indeksine sahip, değişken titrelerde adacık antikor pozitifliği saptanan, değişik derecelerde insülin sekresyonu, direnci ve metabolik sendrom komponentlerine sahip olan kişidir (2). LADA hastaları farklı antikor titreleri, beden kitle indeksleri ve insülin yetmezliğine ilerleme hızları ile heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Bu heterojenite tedavi seçeneklerini ve yanıtlarını da farklılaştırmaktadır (1,3).

LADA'da progresyonu etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır(1,4). Bunlar;

1. Genetik yatkınlık: Yüksek riskli HLA alleleri saptanmışsa progresyon hızlıdır.

2. Yaş: İlk tanı konan yaş arttıkça beta hücre kaybı hızı azalır, insülin yetmezliğine ilerleme süreci yavaşlar.

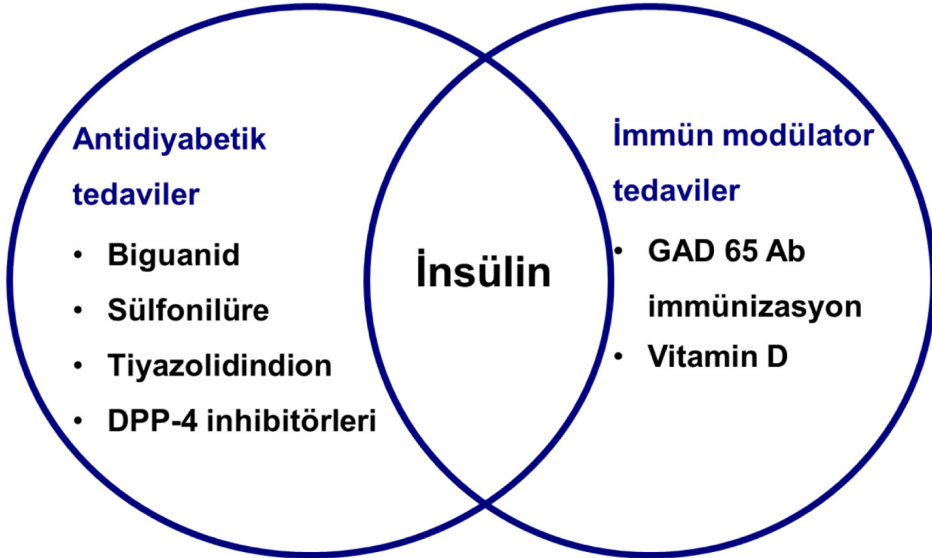
3. İmmün reaktivite: Diyabet ilişkili otoantikorlar arttıkça klinik progresyon hızlanmaktadır.

4. Glukoz kontrolü: Glisemik kontrol bozuldukça klinik progresyon hızlanmaktadır.

5. Beden kitle indeksi (BKİ): LADA olgularında artmış BKİ'nin insülin sekresyonunun bozulması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Günümüzde LADA için kesin bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. En iyi tedavi şekli metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda pankreas beta hücre rezervini en iyi koruyan tedaviyi

uygulamaktır. Metabolik kontrolün iyileştirilmesinin endojen insülin yapımının korunmasında ve uzun dönem iyilik halinin sağlanmasında en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (1,3). LADA tedavisinde antidiyabetik ve/veya immün modülatör tedaviler kullanılmaktadır. İnsülinin diğer tedavi seçeneklerinden farklı olarak hem glisemik kontrol sağlama hem de immün modülasyon oluşturma etkisi vardır.LADA'nın tedavisinde antidiyabetiklerin yeri ve etkinliği ile ilişkili sonuçlar farklı antidiyabetik ilaç gruplarına göre farklılık gösterir.LADA hastalarında sülfonilüre kullanılması ile ilişkili çalışmalar sülfonilürelerin iyi metabolik kontrol sağlanmasına katkı sağlamadığını göstermiştir. Sülfonilüre kullanımı ile insülin salgılanmasının uyarılması otoantijen ekspresyonunu artırır, oksidatif stres ve apoptoz artışı sonucu progresif beta hücre kaybı

Şekil 1: LADA'da antidiyabetik ve/veya immün modülatör tedaviler



ve insülin yetmezliğine gidiş hızlanır. Bu nedenle LADA tedavisinde sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcı ajanlar kullanılmalıdır (1,3,5).

LADA olgularında insülin ve sülfonilüre tedavilerinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmada insülin bağımlı olmayan 4089 diyabetik hastadan glutamik asit dekarboksilaz anti-koru pozitif [GAD Ab (+)], diyabet süresi 5 yıl veya daha az olan 60 hasta alınmış yarısına sülfonilüre, yarısına insülin verilererek ortalama 57 ay boyunca izlenmişlerdir. Çalışmanın sonunda beta hücre rezervinin göstergesi olan oral glukoz tolerans testine uyarılmış c peptid yanıtının sülfonilüre grubunda insülin alan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (6).

Biguanidlerden metforminin metabolik sendrom ve insülin direnci olan olgularda hiperstimülasyonu engelleyerek beta hücrelerini dolaylı olarak koruduğu düşünülmektedir. Beta hücre kaybına yol açmaktadır. Antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin otoimmünite yönünden önemli olduğu düşünülmektedir. LADA tedavisinde kullanılabilir ancak tedavideki yeri hakkında daha detaylı veriye ihtiyaç bulunmaktadır. (1,3,5,7).

Tiyazolidindionların beta hücre rezervini, kütlelerini ve adacık hücre yapısını koruduğu, antiinflamatuvar etkileri ile oksidatif stresi ve apoptozu engellediği düşünülmektedir. LADA olgularında kullanımı ile ilgili çalışmalarda tiyazolidindionların beta hücre rezervini korumaya katkı sağladığı yönünde bulgular mevcuttur (1,3).

LADA olgularında sülfonilüre, rosiglitazon ve insülin tedavilerinin karşılaştırıldığı insülin bağımlı olmayan GAD Ab (+), diyabet süresi 5 yıl veya daha az olan, tanıdan sonraki 6 ay ketoasidoz saptanmayan, açlık c peptid düzeyi ≥ 0.2 nmol/L olan 54 diyabetik hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar sülfonilüre, rosiglitazon, insülin ve insülin+rosiglitazon gruplarına randomize edilerek 3 yıl boyunca izlenmişlerdir. Çalışma sonunda c peptid düzeyinin ve β hücre rezervinin en

iyi korunduğu grubun insülin+rosiglitazon alan grup olduğu, yalnızca rosiglitazon ve yalnızca insüline göre daha başarılı sonuç alındığı, sonuçları en kötü olan grubun ise yalnızca sülfonilüre alan grup olduğu gösterilmiştir (8).

İnkretin temelli tedavilerin beta hücre proliferasyonunu arttırdığı ve apoptozu engellediği bilinmektedir. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzim inhibitörlerinin LADA tanısı olan hastalarda glisemi kontrolünü ve c peptid sekresyonunu iyileştirdiği yönünde veriler bulunmaktadır (1,3,9). Otoimmün diyabetli hastalarda diferansiye CD4+ T hücrelerinde DPP-4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (9). DPP-4 inhibisyonunun otoimmüniteyi yavaşlatmada bu mekanizma ile katkısı olabileceği düşünülmektedir.

DPP-4 inhibitörlerinden saksagliptinin glisemik kontrol ve c peptid sekresyonu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla 5 tane randomize, 24 hafta süreli faz 3 plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizi yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 18-77 yıl, ortalama hemoglobin A1c (HbA1c) değeri %7-10 aralığında, açlık c peptid düzeyi ≥ 1 ng/mL olan 2709 tip 2 diyabet tanılı hasta dahil edilmiştir. Saksagliptinin 2.5 ila 10 mg/gün dozlarında plaseboya göre beta hücre rezervini korumada daha etkin olduğu ve bu etkinliğin GAD Ab(+) olanlarda negatif olanlara göre daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (2). Yeni tanı almış 30 LADA olgusunda yapılan 12 aylık bir gözlem çalışmasında hastaların yarısı insülin+100 mg/gün sitagliptin alırken diğer yarısı yalnızca insülin kullanmış ve 12. ayın sonunda yapılan değerlendirmede yalnızca insülin alan grupta beta hücre rezervi azalırken, sitagliptin eklenen grupta beta hücre fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (9).

İmmun modülasyon aracılı tedavi LADA olgularında önemlidir. İmmun modülasyon otoantijenlere tolerans geliştirilerek T hücre yanıtlarının Th1 fenotipinden Th2'ye dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. İmmun modülasyon yanıtının

oluşturulmasında kritik faktörler HLA doku grubu, tanı yaşı, metabolik kontrol durumu ve tanı anında beta hücre fonksiyonunun durumudur. Tolerans gelişimini sağlamak için kullanılan otoantijenler insülin, GAD ve ısı şok proteini (heat shock protein: HSP)'dir (1,3). LADA'da en duyarlı otoantikör belirteci GAD 65'tir.

Eksojen GAD uygulaması ile tedavi, GAD 65'e tolerans geliştirilerek immün modülasyon sağlanması amacı taşır. Aşılama benzeri bir yaklaşımdır. LADA olgularında adacık otoantikör afinitesinin değişken olduğu ve yüksek afiniteli antikora sahip olanlarda düşük afiniteli antikora sahip olanlara göre diyabete gidişin daha hızlı olduğu düşünülmektedir. Aşılama ile yüksek afinitenin ve diyabete gidiş hızının değiştirilip değiştirilemeyeceği araştırılmıştır. Yapılan bir faz 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, aşılama çalışmasına 47 LADA hastası dahil edilmiş ve hastalara 4 hafta aralıkla 2 kez SC alüminyum hidrok sit ile formüle insan GAD 65'i ile aşılama yapılarak 30 ay boyunca izlem yapılmıştır. Bu çalışmada uygulanan farklı dozlarda aşılara rağmen immün modülasyon açısından farklılık saptanamamıştır (10).

Eksojen insülin uygulanmasının metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda immün modülasyon ve immün tolerans geli-

şimi ile insülitis tablosunu azaltarak beta hücre yıkımını yavaşlattığı ya da engellediği düşünülmektedir (1,3). Bu durum LADA tedavisinde insülin kullanımının önemini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, insülin üreten aktif beta hücreleri immün yıkıma daha duyarlıdır, eksojen insülin verildiğinde beta hücreleri daha uzun süre korunur ve eksojen insülin regülatuar sitokinlerin salınımı sonucu oluşan otoreaktif T hücrelerini baskılayarak immün modülasyon sağlar. GAD Ab(+) kişilerde insüline erken başlanması beta hücre rezervini koruduğu gösterilmiştir (1,3,5).

Son yıllarda vitamin D'nin immün modulator özellikleri olduğu ortaya konulmuştur. İn vitro çalışmalarda vitamin D'nin insülin miktarını koruduğu, majör histokompatibilite kompleks (MHC)-1 ekspresyonunu azalttığı, interlökin (IL)-6 düzeyini azalttığı ve adacık hücrelerinden nitrik oksit salınımını azalttığı gösterilmiştir (10). Buna karşın LADA hastalarında vitamin D3 tedavisinin beta hücre fonksiyonu üzerine etkisi hakkındaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İnsülinle birlikte vitamin D verildiğinde yalnızca insülin alan LADA hastalarına göre beta hücre fonksiyonunun bir göstergesi olarak c peptid düzeylerini koruduğunu gösteren

Tablo 1: LADA'da klinik risk skorunun belirlenmesi

LADA klinik risk skoru (≥ 2 tane ise yüksek risk)
Diyabet başlangıç yaşı < 50 yıl
Akut semptomlar (polidipsi, poliüri, hızlı kilo kaybı)
Beden kitle indeksi < 25 kg/m ²
Kişisel otoimmün hastalık öyküsü (HLA DR3/DR4 ilişkili)
Ailesel otoimmün hastalık öyküsü (HLA DR3/DR4 ilişkili)

Tablo 2: LADA'da antidiyabetik tedavi seçeneklerinin güncel durumu

İlaç Grubu	Klinik Etkinlik
İnsülin	Etkin
Tiyazolidindion	Etkin (İlave veri ihtiyacı var)
DPP-4 inhibitörleri	Etkin (İlave veri ihtiyacı var)
Biguanid	Kullanılabilir (İlave veri ihtiyacı var)
Sülfonilüre, meglitinid ?	Kesinlikle kullanılmamalı
Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri	Veri yetersiz
GLP-1R agonistleri	Veri yetersiz
SGLT-2 inhibitörleri	Veri yetersiz
GAD 65 Ab immünizasyon	Etkinliği gösterilememiş
Vitamin D	Çelişkili sonuçlar var

DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4, GLP-1R: Glukagon benzeri peptid 1 reseptör, SGLT-2:

Sodyum glukoz ko-transporter 2, GAD: glutamik asit dekarboksilaz

çalışmalar olduğu gibi, vitamin D alımının LADA olgularında insülin sekresyon ve direncini etkilemediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (11,12). Sonuç olarak, LADA'nın progresyon ve tedavi süreçleri yönünden kesin sonuçlara ulaşabilmek ve LADA olgularında hangi tedavi seçeneğinin daha etkin olduğunu ortaya koyabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır. Klinik risk skoru yüksek olanlarda tedavi seçenekleri dikkatle gözden geçirilmelidir. LADA'da klinik risk skoru belirlenirken diyabet başlangıç yaşı, akut semptomların varlığı, beden kitle indeksi, kişisel ve ailesel otoimmün hastalık öyküsü gibi faktörler değerlendirilir (Tablo 1). İki ya da daha fazla klinik risk varsa LADA için yüksek risk skoru var olarak

kabul edilmelidir.

- Diyabet başlangıç yaşı < 50 yıl
- Akut semptomlar (polidipsi, poliüri, hızlı kilo kaybı)
- Beden kitle indeksi < 25 kg/m²
- Kişisel otoimmün hastalık öyküsü (HLA DR3/DR4 ilişkili)
- Ailesel otoimmün hastalık öyküsü (HLA DR3/DR4 ilişkili)

LADA tanısı konulan diyabetiklerde hem daha etkin glisemik ve metabolik kontrol, hem de mevcut beta hücre rezervinin daha uzun süre korunması için tedavi seçenekleri içerisinde etkinliği kanıtlanmış olanlar tercih edilmeli, kullanılmasının kesinlikle uygun olmadığı sülfonilüre gibi insülin salgılatıcı ajanlar tedavi şeması içinde yer almamalıdır. Tedavide alfa glukozidaz

enzim inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri gibi antidiyabetik ilaç grupları seçilecekse LADA yönünden etkinlikleri konusunda verilerin yetersiz olduğu hatırlanmalıdır. İlaç Grubu Klinik Etkinlik İnsülin Etkin Tiyazolidindion Etkin (İlave veri ihtiyacı var) DPP-4 inhibitörleri Etkin (İlave veri ihtiyacı var) Biguanid Kullanılabilir (İlave veri ihtiyacı var) Sülfonilüre, meglitinid Kesinlikle kullanılmamalı Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri Veri yetersiz GLP-1R agonistleri Veri yetersiz SGLT-2 inhibitörleri Veri yetersiz GAD 65 Ab immünizasyon Etkinliği gösterilememiş Vitamin D Çeşitli sonuçlar var DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4, GLP-1R: Glukagon benzeri peptid 1 reseptör, SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2, GAD: glutamik asit dekarboksilaz

Kaynaklar:

1. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lemmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 59(1):13-20, 2016.
2. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirschberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 32(3):289-96, 2016.
3. Guglielmi C, Palermo A, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) in Asia: from pathogenesis and epidemiology to therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 28 Suppl 2:40-6, 2012.
4. Juhl CB, Bradley U, Holst JJ, Leslie RD, Yderstraede KB, Hunter S; Action LADA Consortium. Similar weight-adjusted insulin secretion and insulin sensitivity in short-duration late autoimmune diabetes of adulthood (LADA) and type 2 diabetes: Action LADA 9. *Diabet Med*. 31(8):941-5, 2014.
5. Poudel RR. Latent autoimmune diabetes of adults: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J Endocrinol Metab*. 16 Suppl 1:S41-6, 2012.
6. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yamada S, Harii N, Shimura H, Kobayashi T. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(6):2115-21, 2008.
7. Tomczynska M, Bijak M, Saluk J. Metformin - The Drug for the Treatment of Autoimmune Diseases; A New Use of a Known Anti-Diabetic Drug. *Curr Top Med Chem*. 16(19):2223-30, 2016.
8. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 83(1):54-60, 2009.
9. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(5):E876-80, 2014.
10. Krause S, Landherr U, Agardh CD, Hausmann S, Link K, Hansen JM, Lynch KF, Powell M, Furmaniak J, Rees-Smith B, Bonifacio E, Ziegler AG, Lemmark A, Achenbach P. GAD autoantibody affinity in adult patients with latent autoimmune diabetes, the study participants of a GAD65 vaccination trial. *Diabetes Care*. 37(6):1675-80, 2014.
11. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, Wang X, Zhou Z. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 25(5):411-6, 2009.
12. Cardoso-Sánchez LI, Gómez-Díaz RA, Wachter NH. Vitamin D intake associates with insulin resistance in type 2 diabetes, but not in latent autoimmune diabetes in adults. *Nutr Res*. 35(8):689-99, 2015.

PREDİYABET KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD

Prediyabet, kan glukoz konsantrasyonunun normalden yüksek fakat diyabet tanısı koyacak seviyede olmadığı durumları ifade eder. Tip 2 diyabet progresif bir hastalıktır ve hastalarda aşikar diyabet tanısı konulmadan önce tanı konulmuş veya çoğunlukla tanı konulmadan geçirilmiş bir prediyabetik dönem ile karakterizedir. Günümüzde prediyabet, diyabet için artmış risk kategorileri olarak da adlandırılmakta ve bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve HbA1c %5.7-6.4 durumlarını içermektedir (1). Prediyabetiklerin her yıl %5-10'u aşikar tip 2 diyabete (DM) dönüşmektedir (2). Diyabete dönüşme riski yanında prediyabetin önemli olmasının bir diğer nedeni, diyabete benzer şekilde prediyabetin de makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olmasıdır. Prediyabette makrovasküler komplikasyonlar BGT'da dolaşımında hücre adezyon moleküllerinin arttığı, nitrik okside vasoreaktivite cevabının azaldığı, reaktif oksijen türlerinin arttığı ve akım ilişkili dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir (3). Bütün bunlar prediyabette oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca fonksiyonel vasküler yoğunluk belirgin azalmış, ortalama damar çapı artmış ve özellikle küçük damarlarda perfüzyon kaybı saptanmıştır.

Prediyabet ile kardiyovasküler hastalık (KVH) ilişkisinin ortaya konduğu birçok çalışma bulunmaktadır. Nondiyabetik glukoz seviyelerinin kardiyovasküler olay ile ilişkisinin değerlendirildiği ve 20 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde 100 mg/dl açlık plazma glukozu (APG) ve 140 mg/dl 2. saat glukoz değeri, 75 mg/dl APG ile karşılaştırıldığında sırasıyla 1.33 ve 1.58 kat daha

fazla kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur (4). Diyabeti olmayan 2363 kişinin alındığı bir başka çalışmada da APG >110 mg/dl'yi aştığı zaman KVH riskinde artma başladığı saptanmıştır (5). Postload glukoz ve HbA1c'nin nondiyabetik aralıkta dahi artmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. 22 Avrupa ülkesinde 29714 Tip 2 diyabetli hastanın alındığı DECODE çalışmasında glisemi ile KVH arasındaki ilişkinin normal kan glukozu aralığında başladığı ve artarak devam ettiği gösterilmiştir (6). Bu çalışmada APG'dan bağımsız olarak BGT ile koroner ve kardiyovasküler olaylardan ölüm arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Funagata Diyabet çalışmasında ise 7 yıllık takipte KVH'ya bağlı ölüm riski BGT olanlarda normal glukoz toleransı (NGT) olanlara göre 2.2 kat artmış olarak bulunmuştur (7). Buna karşın BAG olanlarda anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu durum BGT'nin KVH için bir risk faktörü olduğu fakat BAG için böyle bir sonuç çıkarılamayacağı şeklinde yorumlanmıştır. Nondiyabetik bireylerin değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada da APG'da her 1 mmol/l azalma inmede %21, koroner arter hastalığında (KAH) %23 azalma ile ilişkili bulunmuştur (8). 1997-2008 arası yapılan çalışmaları kapsayan bir metaanalizde BAG'nun değerlendirildiği 8 çalışma, BGT'nin değerlendirildiği 8 çalışma ve BAG ve BGT birlikteliğinin değerlendirildiği 5 çalışma incelenmiştir. KVH için relatif risk BAG'da 1.18, BGT'da 1.20 ve BAG ve BGT birlikteliğinde 1.10 bulunmuştur (9). Çalışmaların çoğunluğu BAG'dan ziyade BGT'nin kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Bunun nedenleri birkaç mekanizma ile

açıklanabilir. Öncelikle postprandial hiperglisemi gün boyu hiperglisemiye maruziyeti daha fazla gösteren bir bulgudur ve yüksek diurnal glisemi ile ilişkilidir. Bu da oksidatif stres, inflamatuvar yolakların aktivasyonu, prokoagulan durum artışı nedeniyle damarlara daha çok hasar verir. Ayrıca, BGT'lı hastalarda metabolik sendrom prevalansının daha fazla olması daha yüksek risk ile ilişkili olabilir.

Bir kısım yazarlara göre prediyabetin KVH riskini orta derecede arttırdığını kabul etsek bile bu prediyabetik seviyelerde glukoz değerlerinin ateroskleroz ve komplikasyonlarına direk etkileyeceği anlamına gelmemektedir. Bunun en önemli nedeni eşlik eden obezite, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik süreç gibi karıştırıcı faktörlerin ekarte edilememesidir. Prediyabet ile koroner arter kalsifikasyonu arasında bağımsız ilişki olmadığını kanıtlayan çalışmalar vardır. BAG olan 145 ve BGT olan 150 hastanın alındığı bir çalışmada prediyabetin birçok majör kardiyovasküler risk faktöründe kötüleşme ile ilişkili olduğu saptanmış fakat risk faktörleri, insülin düzeyi, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi gözönüne alındığında bu ilişkinin anlamsız olduğu görülmüştür (10). Prediyabetin ateroskleroz ve komplikasyonlarına neden olduğu konusunda şüpheleri olan yazarlar da dahil olmak üzere bu hastalarda tüm KVH risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerektiği genel kabul edilen bir yaklaşımdır.

Prediyabetik hastalarda artmış KVH riskinin yanında KAH olanlarda prediyabet oranının araştırıldığı çalışmalar da vardır. DIGAMI (Diabetes Insulin Glucose and Myocardial Infarction) çalışmasında akut myokard enfarktüsü (MI) ile hastaneye başvuran 164 hastanın %34'ünde yeni tanı prediyabet, %31'inde yeni tanı DM saptanmıştır (11). Benzer sonuçlar farklı çalışmalar ile de desteklenmiştir (12,13). Bu nedenle akut MI, yeni başlangıçlı anjina veya KAH olan hastaların glukoz metabolizması açısından değerlendirilmesi hatta 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT= yapılması önerilmektedir (14).

Diğer makrovasküler komplikasyonlar olarak kabul edilen serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalıkları ile prediyabet arasındaki ilişki KAH kadar belirgin şekilde ortaya konulamamıştır. Prediyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlar için risk faktörü olabilecek obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi diğer faktörlerin de daha sık olması, bu faktörlerin de komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Fakat metaanalizler, açlık hiperglisemisi, postload glukoz ve HbA1c'nin bu risk faktörlerinden bağımsız olarak vasküler mortaliteyi belirlediğini ortaya koymuştur (15-17).

Prediyabet ve nefropati

Prediyabetin nefropatinin erken formları ve kronik böbrek yetmezliği için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda idrar albumin atılımının yüksek olduğunu ve hiperfiltrasyon veya hipofiltrasyon şeklinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişiklikleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Yapılan çalışmalarda normoglisemiden BAG, tanı konmamış diyabet ve tanı konmuş diyabete doğru gidildikçe hem mikroalbuminüri hem de makroalbuminüri sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (19). Hipergliseminin böbrek tutulumunun bir göstergesi olan artmış albuminüri ve GFR değişikliğinin prediyabetik dönemde saptanması bu hastalarda diyabet gelişmeden önce nefropatik değişikliklerin başladığını düşündürmektedir.

Prediyabetik hastalarda mikroalbuminürinin normal bireylere oranla yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir. 25-42 yaş arası 11247 erişkinin alındığı bir çalışmada NGT'lı hastalarda %5.1, BAG olanlarda %9.3, BGT olanlarda %11.0, yeni tanı DM olanlarda %17.8 ve bilinen DM olanlarda %32.6 oranında albuminüri olduğu saptanmıştır (20). Bu sonuçlar albuminürinin diyabet gelişiminden önce başladığının ve glukoz toleransı kötüleştiğince sıklığının arttığının bir kanıtıdır. Framingham Offspring Çalışmasında ise idrar albumin/kreatinin oranı değerlendirilmiş ve APG mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur

(21). Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OGTT ile hastalar 5 gruba ayrılıp ve idrar albumin atılımının yeni tanı DM, BGT/BAG ve sadece BGT olanlarda sadece BAG ve NGT olanlara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (22). Yüksek glukoz değerlerinin hiperfiltrasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Yeni tanı DM ve BGT'da GFR'un ve hiperfiltrasyon oranının BAG ve NGT olanlara göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir (23). Bir başka çalışmada da BAG olanlarda APG normal olanlara göre hiperfiltrasyon riskinde artış görülmüştür (24). Buna karşın prediyabetli hastalarda hiperfiltrasyonun renal hasar için risk faktörü olup olmadığını anlamak için ek çalışmalar gereklidir.

Prediyabette kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansının da arttığına dair çalışmalar vardır. 8000'den fazla hastanın alındığı bir çalışmada KBH prevalansı DM'de %39.6, yeni tanı DM'de %41.7, prediyabette %17.7% ve NGT olanlarda %10.6 bulunmuştur (19). Bir başka çalışmada da 18272 normoglisemik, 802 prediyabetik, 7918 diyabetik hasta alınmış ve APG'nun 180 mg/dl üzerine çıkması ile KBH riskinin arttığı görülmüştür (25).

Tersten bakıldığında kronik böbrek yetmezliğinde prediyabet prevalansı da artmıştır. Fakat bu artışın nedensel ilişkisi net değildir. Bu hastalarda diyabet prevalansının yüksek olmasının veya hem hiperglisemi hem de nefropati ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin varlığının böyle bir sonuca götürdüğü öne sürülmüştür. Prediyabet ile KBH gelişimi arasındaki ilişkinin temel olarak eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (26). Prediyabetli hastalarda görülen KBH'nın çoğunluğunun makrovasküler hastalık özellikle hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Prediyabet ve retinopati

Diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan retinopati ile prediyabet

arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda bulgular kullanılan yöntemlere göre değişmektedir. Diyabeti olmayanlarda retinopati prevalansı metoda göre değişmekle birlikte çalışmalarda %5-10 arasında bulunmuştur fakat birçok çalışmada bu non-diyabetik popülasyonun ne kadarının prediyabetik olduğu veya glukoz metabolizması ile ilgili ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. DPP çalışmasında fazla kilolu veya obez BGT'li hastalar alınmış ve ortalama 5.6 yıl sonra fundus fotoğrafı çekilerek retinopati değerlendirilmiştir (27). Çalışma sonlandığında diyabet gelişen hastaların %15.5'inde, gelişmeyenlerin %9.9'unda başlangıçta en az bir gözde retinopati kanıtına rastlanmıştır. Kanama, eksuda ve intraretinal mikrovasküler anormallikler diyabetik retinopati dışındaki durumlarda da olabileceğinden mikroanevrizmalar diyabetik retinopatiyi en iyi tanımlayan parametre olarak kabul edilmiş ve diyabet gelişmeyenlerin %7.9'unda, diyabet gelişenlerin %12.6'sında saptanmıştır. Bu sonuç, diyabete özgü retinal değişikliklerin diyabet gelişiminden önce başladığını ve retinopati prevalansının diyabetin çok erken dönemlerinden itibaren arttığını düşündürmüştür. Prospektif popülasyon bazlı, gözlemsel bir çalışmada 922 prediyabetli hastanın %8.2'sinde hafif, orta veya ciddi nonproliferatif retinopati saptanırken, hiçbirinde proliferatif retinopati görülmemiştir (28). Buna karşın bir başka çalışmada NGT, BAG/BGT ve DM olanlarda fundus fotoğrafı ile retinopati prevalansı değerlendirilmiş ve diyabetli hastalarda %9.4, BAG/BGT olanlarda %2.5 ve NGT olanlarda %2.1 bulunmuştur (29). Düşük arteriol/venül oranı, artmış retinal arteriol veya venül kalibrası gibi retinal vasküler değişiklikleri gösteren ölçütlerin prediyabetle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu konudaki kanıt henüz yeterli değildir. Prediyabetli hastalarda saptanan retinopati bulguları çoğunlukla hafif derecededir ve tedavi gerektiren orta veya ciddi retinopati oldukça az sayıdadır. Ayrıca diyabetik retinopati bul-

guları olan mikroanevrizmalar, kanamalar, sert ve yumuşak eksudalar, intraretinal vascular anomaliler ve retinal venöz boncuklanma sadece diyabete özgü bulgular değildir ve NGT'li bireylerde veya arteriyel hipertansiyon, karotid aterosklerotik hastalık, lösemi, sistemik enfeksiyonlar gibi durumlarda da görülebilir.

Prediyabet ile retinopati ilişkisini gösteren çalışmalar prediyabetli hastalarda diyabette olduğu gibi düzenli oftalmolojik değerlendirme gerekli mi sorusunu gündeme getirmiştir. Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) çalışmasında kişilerde başlangıçta ve 5 yıl sonra retinopati değerlendirilmiş ve başlangıçta DM olmayıp 5 yıl sonunda diyabet gelişenlerin %11.9'unda, diyabet gelişmeyenlerin %5.6'sında bazalde retinopati olduğu görülmüştür (30). Diyabet için diğer risk faktörlerine göre (APG, trigliseridler, bel çevresi) düzeltme yapıldığında başlangıçta retinopati bulguları olanlarda DM gelişme riski olmayanlardan 2 kat fazla bulunmuştur. The Beaver Dam Eye çalışmasında ise diyabeti olmayan 3402 hastanın seri fundus incelemelerinde retinopatisi olan hastalarda DM gelişme oranı olmayanlara göre yüksek saptanmıştır (odds oranı 1.70) (31). Bu sonuçlara göre hafif retinopati bulgularının altta yatan mikrovasküler hastalığın ve ilerideki diyabet riskinin prelinik bir belirteci olabileceği düşünülmüştür. Buna karşın The Blue Mountains Eye çalışmasında diyabeti olmayan retinopatili hastalarda 5 yılda diyabet gelişme insidansı %3.5 olarak bildirilmiştir ve vasküler retinopati bulguları ile kan glukozu arasında ilişki saptanmamıştır (32). Bu nedenle yazarlar bulunan ilişkinin birçok nedeni olabileceğini ve sonuçların özellikle ileri yaş ve kan basıncından etkilenileceğini bildirmişlerdir.

Prediyabet ve nöropati

Nöropati ile prediyabet ilişkisi en çok araştırılmış komplikasyonlardan birisidir. Prediyabetin sensorimotor nöropatiye neden olduğu ve özellikle küçük demyelinize fiberleri etkilediği ortaya konmuştur. Prediyabetli hastaların %11-25'inde periferik nöropati ol-

duğu gösterilmiştir (33). Genel olarak prediyabetik nöropati diyabetik nöropatiye oranla daha hafiftir ve motor etkilenme oldukça nadirdir. Prediyabetik ve diyabetik hastalardaki nöropati ciddiyetinin karşılaştırıldığı çalışmalarda prediyabetik hastalarda diyabetik hastalara göre sural sinir uyarı amplitüplerinde ve ileti hızlarındaki bozulmanın, peronal sinir amplitüplerinde azalmanın, baldır kaslarında aktif denervasyonun ve deri biyopsisinde intraepidermal sinir fiber yoğunluğunda azalmanın daha az olduğu görülmüştür. Hastalardaki semptomlar da çoğunlukla artmış vibrasyon algılama eşiği, ısı hassasiyetinde azalma gibi duyuşal semptomlardır (34).

Prediyabetik nöropatiye neden olan mekanizmalar arasında hiperglisemi başrolü oynamaktadır. 195 diyabet, 46 BGT, 71 izole BAG ve 81 NGT olan bireyin alındığı bir çalışmada NGT'dan prediyabet ve aşikar diyabete gittikçe periferik nöropati ve nöropatik ağrı prevalanslarında da devamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (35). Bununla birlikte prediyabette NGT'a göre daha yüksek bulunan nöropati prevalansının gerçek bir yükseklik olup olmadığı da sorgulanmıştır. 2012'de yayımlanan bir derlemede çalışmaların sonuçlarına göre BGT'da nöropati prevalansı NGT'na göre daha yüksek görünse de birçoğunda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (36). Bunu destekleyecek şekilde Shanghai DREAMS çalışmasında fizik muayene ile nöropati defisit skoru, sorgulama ile nöropati semptom skoru kullanılmış ve diyabette, BAG/BGT varlığında ve NGT'da periferik nöropati prevalansı sırasıyla %8.4, %2.8 ve %1.5 bulunmuştur (37). Prediyabetli olanlar ile NGT olanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmaya göre bozulmuş glukoz regülasyonunda periferik nöropatinin artmadığı söylenebilir. Yazarlar BGT grubunda hasta sayısının az olmasının ve nöropati değerlendirilmesinde kullanılan metodların küçük fiberlerin tutulumunu tam yansıtmamasının sonucu etkilemiş olabileceğini belirtmiştir. Çalışmalardaki prediyabet ve polinöropati ilişkisi hakkındaki farklı sonuçların neden-

leri prediyabet tanısında farklı kriterlerin kullanılması, nöropati tanısında farklı yöntemlerin kullanılması, polinöropati sonlanım noktaları için farklı referans değerleri kullanılması ve tanıda epidermal sinir lif dansitesinin kullanılmaması olabilir. Ayrıca çalışmaların dizaynındaki farklılıklar, farklı etnik özellikler, çalışma grubundaki cinsiyet ve yapı farklılıkları sonuçların değişken olmasına yol açıyor olabilir.

İdiopatik polinöropatinin BGT'lı hastalarda daha sık görüldüğü ve daha çok ağrılı nöropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada 284 idiyopatik nöropatili hastaya OGTT yapılmış ve %16.2'sinde prediyabet, %9.2'sinde diyabet saptanmıştır (38). Periferik nöropati yanında diyabete bağlı nöropatik komplikasyonlardan biri olan otonom nöropati ile prediyabet arasında da ilişki olduğu bilinmektedir (36). Prediyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliğinde ve kalp hızında postural değişikliklerde azalma ve artmış erektil disfonksiyon sıklığı bu ilişkiyi kanıtlayan bulgulardır (39). Artmış kardiyak otonom nöropati BGT olan hastalarda BAG olanlara oranla daha belirgin bir özelliktir.

Sonuç

Daha hafif olmakla birlikte, prediyabet de diyabet gibi artmış makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Hem BAG hem de BGT olan bireyler aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk altındadır, fakat BGT, BAG'a oranla makrovasküler komplikasyonlar için daha kuvvetli bir gösterge gibi görünmektedir. Diyabetik hastaların önemli bir kısmında tanı anında mikrovasküler komplikasyonlar vardır. Bu nedenle glukoz metabolizmasındaki bozukluklara aşkar diyabet safhasına geçmeden tanı konulması önemlidir. Karşıt görüşler olsa da prediyabet ve mikrovasküler komplikasyon ilişkisini gözardı etmek mümkün değildir.

Kaynaklar

1. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38

2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
3. Schaefer C, Biermann T, Schroeder M, Fuhrhop I, Niemeier A, Rütther W, Algenstaedt P, Hansen-Algenstaedt N. Early microvascular complications of prediabetes in mice with impaired glucose tolerance and dyslipidemia. *Acta Diabetol*. 2010;47 Suppl 1:19-27.
4. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
5. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999;42(8):926-31.
6. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Care*. 2003;26(3):688-96.
7. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920-4.
8. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, Barzi F, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2836-42.
9. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310-7.
10. Faeh D, William J, Yerly P, Paccaud F, Bovet P. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:32.
11. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-4.
12. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Sol E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The

- prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880-90.
13. Hu DY, Pan CY, Yu JM; China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2573-9.
 14. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
 15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375:2215-22.
 16. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011; 364:829-41
 17. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006; 29:26-31
 18. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23:1113-8.
 19. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:673-82.
 20. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, Welborn TA, Atkins RC. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5):792-8.
 21. Meigs JB, D'Agostino RB, Sr, Nathan DM, Rifai N, Wilson PW. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):977-83
 22. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Tian H, Li CL. A comparison of urinary albumin excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects. *Diabet Med*. 2005;22(3):332-5.
 23. Sun ZJ, Yang YC, Wu JS, Wang MC, Chang CJ, Lu FH. Increased risk of glomerular hyperfiltration in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1295-301.
 24. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, Jensen TG, Njølstad I, Solbu MD, Toft I, Eriksen BO. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1546-51
 25. Whaley-Connell A, Pavey BS, McCullough PA, Saab G, Li S, McFarlane SI, Chen SC, Vassalotti JA, Collins AJ, Bakris G, Sowers JR; KEEP Investigators. Dysglycemia predicts cardiovascular and kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(1):51-8.
 26. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2436-40.
 27. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24(2):137-44.
 28. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):482-7.
 29. Pang C, Jia L, Jiang S, Liu W, Hou X, Zuo Y, Gu H, Bao Y, Wu Q, Xiang K, Gao X, Jia W. Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(3):276-83.
 30. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE; Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1349-54.
 31. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:98-107.
 32. Wong TY, Mohamed Q, Klein R, Couper DJ. Do retinopathy signs in non-diabetic individuals predict the subsequent risk of diabetes? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):301-3.
 33. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
 34. Divisova S, Vlckova E, Hnojčikova M, Skorna

- M, Nemeč M, Dubový P, Dusek L, Jarkovsky J, Belobradkova J, Bednarik J. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(3):341-50.
35. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10(2):393-400.
 36. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):376-83.
 37. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Hu R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One.* 2013;8(4):e61053
 38. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as “idiopathic neuropathy”. *Muscle Nerve.* 2016;53(6):856-61.
 39. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, Peters A, Meisinger C; KORA Study Group. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia.* 2015;58(5):1118-28.

PREDİYABET EPİDEMİYOLOJİ VE TANISI

Prof. Dr. Engin GÜNEY
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetes Mellitus sıklığının tüm dünyada giderek arttığı bilinmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2015 verilerine göre dünyada 415 milyon erişkinde diyabet varken 2040'ta bu sayının 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir¹. Bu artışı önlemek için yapılması gerekenlerin başında prediyabete daha fazla önem verilmesi gelmektedir. Diyabetik hastaların çok büyük bölümünü oluşturan tip 2 diyabetin, diyabet prevalansındaki artıştan da neredeyse tek başına sorumlu olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabet gelişim sürecinde tüm hastaların prediyabetik bir dönem yaşadığı ve bu aşamada alınan önlemler sonucunda diyabet gelişiminin önlenildiği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yaşam tarzı değişikliği ile bu hastalarda diyabet gelişiminde %58 azalma sağlanmıştır^{2,3}. Bu bilgiler ışığında prediyabetik hastaların saptanması ve gerekli önlemlerin alınması, bu hastalarda ortaya çıkan sorunların çözümünü sağlaması yanı sıra diyabet gelişiminin azaltılmasına da katkı sağlayacaktır. Hem dünyada hem de ülkemizde elde edilen epidemiyolojik veriler prediyabetik hastaların da çok sık karşımıza çıktığını ve görülme sıklığının hızla arttığını göstermektedir. Buna karşın prediyabetik hastaların önemli bölümüne tanı konmadığı da bilinmektedir. Prediyabetik hastalarda klinik bulguların belirgin olmaması tanı koyma oranlarını düşürmekte ve bu nedenle çok sayıda hasta prediyabetik aşamada tanı konmadan diyabetik aşamaya geçmektedir. Diyabetik hastaların % 46.5'unun hastalığının farkında olma-

dan yaşamlarını sürdürüyor oldukları göz önüne alındığında prediyabet tanısındaki yetersizlik çok daha iyi anlaşılmaktadır¹. Hastaların önemli bölümünde ise komplikasyonlar geliştikten sonra diyabet tanısı konmaktadır. Prediyabetik hastaların saptanması bu sorunun da çözümüne katkıda bulunacaktır. Prediyabetik hastalar eski dönemlerde latent diyabet, şimik diyabet gibi değişik şekillerde adlandırılmıştır. Günümüzde ise bu hastalar bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı tanımı ilk olarak 1979'da kullanılırken bozulmuş açlık glukozu tanımı da 1997'den beri kullanılmaya başlanmıştır^{4,5}. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2015 verilerine göre 318 milyon kişide (%6.7) bozulmuş glukoz toleransı olduğu bildirilirken 2040'ta bu sayının 482 milyon'a (%7.8) ulaşacağını tahmin edildiği belirtilmektedir. Bu verilere göre bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların %50.1'inin 50 yaş altında olduğu ve %29.8'inin 20-39 yaş grubunda olduğu görülmektedir¹. Genç yaş grubundaki hastaların yüksek risk altında geçirecekleri çok uzun bir süre olması prediyabete verilmesi gereken önemi artırmaktadır. 10.050 kişinin 14.7 yıl izlendiği bir kohort çalışmasında bu süreçte 1148 kişide prediyabet, 828 kişide diyabet gelişmiştir. Sonuç olarak 45 yaşındaki kişilerde geri kalan yaşamda prediyabet gelişme riski %48.7, diyabet gelişme riski %31.3 ve yaşam boyu prediyabetten diyabete ilerleme riski %74 olarak değerlendirilmiştir⁶.

çalışmasında izole bozulmuş açlık glukozu %14.7, izole bozulmuş glukoz toleransı %7.9 ve kombine bozukluk %8.2 olmak üzere prediyabet prevalansı %30.8'e ulaşmıştır7.

Prediyabet görülme oranlarının çocuk yaş grubundan itibaren arttığı ve bunun obezite ile ilişkili olduğu görülmektedir. 1111 obez çocuğun (yaş:12.7 ± 3.3 yıl) dahil edildiği bir çalışmada obez çocuklarda %19.5, morbid obez çocuklarda ise %27.3 prediyabet saptanmıştır8. TURDEP-II çalışmasında obezite prevalansı da %35.9 olarak saptanmış ve TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte obezitenin kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 arttığı bildirilmiştir7. Obezite prevalansındaki bu artışın prediyabet görülme oranları ile ilişkili olduğu açıktır.

Prediyabet görülme oranlarındaki artış diyabet prevalansında artışla sonuçlanmaktadır. Prediyabetik hastalarda diyabet gelişme riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarında 5 yıl içinde diyabet gelişme riski normal glukoz toleransına sahip kişilerde %4 iken bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişilerde %24 olarak bildirilmiştir9. Bir meta-analiz sonucunda prediyabetik hastalarda yıllık diyabet gelişim insidansı izole bozulmuş glukoz toleransında %4.4-6.4, izole bozulmuş açlık glukozu varlığında %6.1-9.2 ve bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliğinde %10-15 olarak saptanmıştır. Normoglisemik kişilere göre rölatif risk izole bozulmuş glukoz toleransında 5.5, izole bozulmuş açlık glukozunda 7.5 ve her ikisinin varlığında 12.1 olarak bulunmuştur. Genel olarak prediyabetik hastalarda 1 yıl içinde diyabet gelişme riskinin normal glukoz toleransına sahip kişilere göre 5-10 kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır10.

Prediyabetik hastalarda diyabet gelişme riski yanı sıra üzerinde durulması gereken önemli bir nokta da makrovasküler komplikasyonlarda ve mortalitede görülen artıştır. Normal glukoz toleransına sahip kişilere göre bozulmuş glukoz toleransına

sahip kişilerde kardiyovasküler mortalite için rölatif risk 1.66, tüm nedenlere bağlı mortalite için rölatif risk ise 1.48 olarak saptanmıştır9. Bir meta-analiz sonucu da prediyabetik hastalarda inme riskinin arttığını ortaya koymuştur11. Bütün bu veriler prediyabete verilmesi gereken önemi ortaya koymaktadır. Prediyabette ortaya çıkan risklerle mücadele edebilmek için bu hastaların tanınması son derece önem taşımaktadır.

Prediyabet tanısı açlık plazma glukoz düzeyi ya da oral glukoz tolerans testi ile konur. Son yıllarda A1C düzeyi ölçümüne de tanı kriterleri içinde yer verilmeye başlamıştır. Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dl arasında olan hastalar bozulmuş açlık glukozu olarak, 75 gram oral glukoz sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dl olan hastalar ise bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanır. Bunlara ek olarak A1C düzeyi %5.7-6.4 olan hastalar da prediyabetik olarak değerlendirilir. Her üç testte de risk giderek artmaktadır. Alt sınırlara yakın olanlardaki risk artışı en az, üst sınırlara yakın olanlarda risk en fazladır12. DESIR çalışmasında elde edilen verilere göre diyabet gelişme riski (yıl/1000 hasta) AKŞ 100 mg/dl altında olan kadınlarda 0.7, erkeklerde 1.8, AKŞ 100-109 mg/dl olan kadınlarda 6.2, erkeklerde 5.7, AKŞ 110-125 mg/dl olan kadınlarda 54.7, erkeklerde 43.2 olarak bildirilmiştir13.

Bozulmuş açlık glukozu ilk olarak açlık kan şekeri 110-140 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş açlık glukozu tanımının kullanılmaya başlaması ile diyabet gelişme riski açısından bozulmuş glukoz toleransına göre spesifite artmış ancak sensitivite azalmıştır. Sensitiviteyi artırmak için AKŞ sınırı 110'dan 100'e çekilmiştir. Bunun sonucunda prediyabetik hasta sayısı artmıştır14. ADA kriterlerinde bozulmuş açlık glukozu tanısı için açlık plazma glukoz değeri sınırının azaltılması, bozulmuş glukoz toleransı ile uyumun artırılmasını amaçlamıştır. INTER 99 çalışmasında açlık kan şekeri 110 mg/dl üzerinde olan hastaların %25'inde bo-

zulmuş glukoz toleransı olduğu, açlık kan şekeri 100 mg/dl üzerinde olan hastaların ise %60'ında bozulmuş glukoz toleransı olduğu saptanmıştır¹⁵.

A1C düzeylerine göre diyabet riskinin değerlendirildiği bir meta-analizde 5 yılda diyabet gelişme riski A1C düzeyi %5.0-5.5 olanlarda <%9, A1C düzeyi %5.5-6.0 olanlarda %9-25, A1C düzeyi %6.0-6.5 olanlarda %25-50 bulunmuştur. A1C düzeyi %6.0-6.5 olanlarda diyabet gelişme riskinin A1C <%5.0 olanlara göre 20 kat arttığı bildirilmiştir¹⁶. Çeşitli çalışmalarda A1C ile belirlenen yüksek risk grubunun izole bozulmuş açlık glukozu ve izole bozulmuş glukoz toleransından daha ileri, bozulmuş açlık glukozu+ bozulmuş glukoz toleransı varlığına yakın ciddiyette glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişilerin diyabet gelişimine daha yakın olduğu ve bu nedenle diyabet önleme çalışmalarına öncelikle dahil edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte diyabet gelişme riskini daha iyi değerlendirebilmek için AKŞ veya A1C düzeyinin obezite, fiziksel inaktivite gibi diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi de önerilmektedir¹⁷. Abdominal yağ dağılımının değerlendirildiği bir meta-analizde prediyabetik hastalarda visseral ve subkutan yağın diyabetik olmayan kişilere göre arttığı ve visseral yağ artışının daha belirgin olduğu saptanmıştır¹⁸. Ancak prediyabetik hastaların saptanması için yapılması gereken taramalarda açlık plazma glukozu, 75 gr glukoz yükleme sonrası 2. saat plazma glukozu ve A1C düzeyleri kullanılmaktadır. VKİ 25 kg/m² üzerinde ve en az bir risk faktörü (fiziksel inaktivite, 1. derece akrabalarda diyabet öyküsü, yüksek riskli etnik grup, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon, HDL kolesterol düzeylerinin 35 mg/dl altında ve/veya trigliserid düzeylerinin 250 mg/dl üzerinde olması, polikistik over sendromu, obezite ve akantozis nigrikans gibi insülin direncini dü-

şündüren klinik bulgular, kardiyovasküler hastalık öyküsü) olan tüm hastalarda tarama yapılması önerilmektedir¹².

Sonuç olarak, prediyabet sık görülen ve giderek artan bir şekilde karşımıza çıkan bir klinik tablodur. Prediyabetik hastalarda makrovasküler sorunların artması yanı sıra diyabet gelişme riskinin arttığı da bilinmektedir. Bu nedenle bu hastaların tanınması ve yaşam tarzı değişikliği başta olmak üzere önlemlerin alınması son derece önemlidir.

Kaynaklar:

1. International Diabetes federation. IDF Diabetes Atlas. Seventh edition 2015:1-144.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393-403.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344(18):1343-1350.
4. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-1057.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-1197.
6. Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4(1):44-51.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.
8. Propst M, Colvin C, Griffin RL et al. Diabetes and prediabetes are significantly higher in morbidly obese children compared with obese children. Endocr Pract 2015;21(9):1046-1053.
9. World Health Organization, World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006: 1-50.
10. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a syste-

- matic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):305-312.
11. Lee M, Saver JL, Hong KS et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
 12. Classification and diagnosis of diabetes. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11-S24.
 13. Balkau B, Hillier T, Vieron E et al. Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. (2004) Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 47:1396-1402. *Diabetologia* 2005;48(4):801-802.
 14. Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer DC et al. All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: the Screening for Impaired Glucose Tolerance study 1 (SIGT 1). *Diabetes Care* 2006;29(6):1405-1407.
 15. Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K et al. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003;26(8):2335-2340.
 16. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33(7):1665-1673.
 17. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K et al. Use of high-normal levels of haemoglobin A(1C) and fasting plasma glucose for diabetes screening and for prediction: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29(8):680-692.
 18. Lee JJ, Beretvas SN, Freeland-Graves JH. Abdominal adiposity distribution in diabetic/prediabetic and nondiabetic populations: a meta-analysis. *J Obes* 2014;2014:697264.

HİPOGLİSEMİYE BEYİN ADAPTASYONU

Prof. Dr. Ersin AKARSU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD

ÖZET

Rekürren hipoglisemiler hipoglisemiye sempatoadrenal cevabı azaltmakta ve aynı zamanda vücudun hipoglisemiyi tanıma potansiyelinin düşürmektedir. Bu iki durum için hipoglisemiyle ilişkili otonomik bozukluk terimi kullanılmaktadır. Rekürren hipoglisemi durumlarında kendini gösteren kompensatuar mekanizmalar; kortizol, epinefrin ve opioid salınımında artış, serebral glukoz metabolizmasında artış, serebral glikojen depolanmasında artış, GABAerjik aktivite artışı ve alternatif yakıtların kullanımındadır. Bunlar arasında beyindeki nöronların alternatif yakıtlara yönelmesi en dikkat çekici mekanizma gibi görünmektedir.

Giriş

Diyabetli hastalar, hipoglisemiyi sık yaşayan kimselerdir. Güncel diyabet tedavisi yaklaşımlarında uzun dönem mikrovas-küler riski azaltmak için sıkı glisemik kontrol sağlanmaya çalışılması ciddi hipoglisemi görünme sıklığını artırmıştır. Hipoglisemik olaylar ise diyabette glisemik kontrolün sağlanmasında önemli kısıtlayıcı faktörlerdendir (1). Rekürren hipoglisemiler diyabette mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Hipogliseminin kognitif fonksiyon bozukluğu açısından da risk oluşturduğu ileri sürülmüş, ancak altta yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. Hipoglisemiye karşı vücudumuz değişik cevaplar vermektedir. Bu yazıda, yapılmış bilimsel çalışmalara dayanarak santral sinir sisteminin özellikle rekürren hipoglisemilere nasıl cevap verdiği değerlendirilecektir(2,3).

Rekürren hipoglisemilerden sonra beyin metabolizması

Rekürren hipoglisemilerde kontregülatuar cevap körelir ve hipotalamustaki glukoz duyarlı hücrelerin hipoglisemiyi algılayacağı glukoz seviyeleri düşer(4). Teorik

olarak bu adaptasyon, glukoz ve/veya alternatif yakıt transportu ve metabolizmasında artışa neden olmalıdır. Bazı çalışmalar bu hipotezi desteklese de desteklemeyen birçok çalışma bulunmaktadır (5-6). Normal şartlarda beyin dokusu enerji kaynağı olarak sadece glukozu kullanır. Beyin dokusunda glukoz sentezi ya da depolanması mevcut değildir. Bu yüzden beyine gelen kan akımı düzenlenmesi çok önemlidir. Beyin dokusuna glukoz alımı GLUT-1 ile sağlanır. Heksokinazın fosforilasyonu, hız sınırlayan enzimatik basamak olarak bilinir. Bununla birlikte heksokinazın doyumluğa ulaşma eşiği öglisemik durumda çok yüksektir ve hız sınırlayıcı bir basamak olarak görev yapmamaktadır. Fakat akut hipoglisemik bir durumda hız sınırlayıcı özellik kazanır, heksokinaz tam olarak doyumluğa ulaşamaz ve beyin enerji metabolizması bozulur(7). Rekürren hipoglisemiler ise beyinde adaptif cevaplara neden olur. Rekürren hipoglisemiler; otonomik cevabın meydana geleceği eşik değerini, semptomların farkındalık eşiğini ve hipoglisemiye diğer cevap mekanizmalarını değiştirmektedir. Bu değişimler; hipoglisemiye cevapta

Tablo 1: Hipoglisemide serebral adaptasyon mekanizmaları

1. Kortizol, epinefrin ve opioid salınımında artış
2. Serebral glukoz metabolizmasında artış
3. Serebral glikojen depolanmasında artış
4. GABAerjik aktivite artışı
5. Alternatif yakıtların (beta hidroksibüirat/asetat/laktat) kullanımı

bozulma ve özellikle tip 1 diyabetlilerde hipoglisemiye bağlı otonomik duyarsızlık olarak karşımıza çıkmaktadır(8).

Rekürren hipoglisemi durumlarında kendini gösteren kompensatuar mekanizmalar; kortizol, epinefrin ve opioid salınımında artış, serebral glukoz metabolizmasında artış, serebral glikojen depolanmasında artış, GABAerjik aktivite artışı ve alternatif yakıtların (beta hidroksibüirat/asetat/laktat) kullanımınıdır(5) Hipoglisemiye serebral adaptasyon değerlendirilirken hipoglisemiyle ilişkili otonomik yetersizlik ve alternatif yakıt hipotezini kısaca açıklamak faydalı olacaktır.

Hipoglisemiyle ilişkili otonomik yetersizlik

Rekürren hipoglisemiler, hipoglisemiye sempatoadrenal cevabı azaltmakta ve aynı zamanda vücudun hipoglisemiyi tanıma potansiyelini düşürmektedir. Bu iki duruma birden, son zamanlarda hipoglisemiyle ilişkili otonomik yetersizlik (Hypoglycemia associated autonomic failure-HAAF) terimi kullanılmaktadır. Bu klinik durum Cryer sendromu olarak da bilinmektedir. Diğer taraftan, HAAF bulunan diyabetli hastalarda hipoglisemi de daha sık görülmektedir. Bununla birlikte hangi rekürren hipoglisemi durumlarında böyle bir bozukluğun geliştiği henüz net olarak biline-

memektedir(9, 10)

Alternatif yakıt hipotezi

Rekürren hipoglisemiler, özellikle glukoz dışında alternatif yakıtlara nöronların veya astrositlerin yönelimini indükler ve böylece beyin dokusu hipoglisemiye duyarsızlaşmaya başlar. Bu hipotezi destekleyen bilgilerden biri de hipoglisemi anında monokarboksilik acid transportunun beyinde artışıdır. Ayrıca diyabetli hastalarda hipoglisemiye cevapsızlık durumlarında beyinde laktat seviyelerinde de artış saptanmıştır. Fakat laktatın nasıl bir metabolik regülatuar olduğu hala tam açık değildir ve bu hipotez tartışma konusu olmaya devam etmektedir(11). Diyabetli ve diyabetli olmayan rekürren hipoglisemi yaşayan hastalarda beyin dokusunun laktat kullanımında artış gösterilmesine rağmen, terapotik olarak laktat kullanımı da pratikte herhangi bir fayda sağlamamıştır. Beyin dokusunun hipoglisemi anında enerji kullanımı, başka çalışmaların da konusu olmuştur. Bir çalışmada trikarboksilik asit siklus (TKA) aktivitesi değerlendirilmiş, öglisemik ve hipoglisemik sağlıklı kişilerde TKA siklus aktivitesinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Fakat aynı çalışmanın tip 1 diyabetli hastaları içeren kısmında ise TKA kullanımının hipoglisemik durumlarda daha fazla olduğu gös-

terilmiştir. TKA siklusunun aktivitesinin artması beraberinde beyine laktat girişini de artırmaktadır. Bu sonuç da beyin dokusunun diyabetli hastalarda alternatif enerji kaynaklarına yöneldiğini göstermektedir(12-14).

Hipoglisemi sırasında nöro-görüntüleme

Güncel beyin çalışmalarında beyin metabolizmasını ölçmek için birçok farklı nöro-görüntüleme tekniği kullanılabilir. Hafif hipoglisemi sırasında hipotalamusta bölgesel olarak kan akımında 2 kat artış görülmüştür. Frontal bölgede kan akımı artışı görülürken, serebellum ve sağ pars opercularis bölgelerinde kan akımında azalma görülmüştür. Son zamanlardaki en büyük yenilik Water-PET görüntüleme yönteminin hipoglisemi çalışmalarında kullanılabilmesidir. Hipoglisemi sırasında erken dönemde bilateral anterior singulat girus ve pulvinar talamik bölgede aktivasyon ve arka parahipokampal girusda deaktivasyon saptanmıştır. Daha sonra anterior insula ve ventral striatumda ve hipofizde de aktivasyon gösterilmiştir (15-16).

Sonuç olarak, hipoglisemi insan sağlığını birçok açıdan olumsuz etkileyen klinik bir durumdur. Mevcut patofizyolojik çalışmalara paralel olarak, diyabette hipoglisemiden kaçınmak, hipoglisemi farkındalığını sağlamak ve kontreegülatuar cevabı düzenlemek için tedaviler de geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çerçevede, beta-2 adrenerjik agonistler, metilkasantin türevleri, GABA-erjik antagonistler, fluoksetin ve opioid reseptör antagonistleri değerlendirilebilecek tedavi seçenekleri olarak ileri sürülmüştür(17). Ancak hipoglisemiye defektif cevabın altında yatan net mekanizma hala tam bilinmemektedir. Moleküler düzeyde adaptif mekanizmaların neler olduğu ve bunların serebral hücrelerde nasıl değiştiği önemli anahtar noktalardandır.

KAYNAKLAR

1- Cryer PE: Banting Lecture 1994: Hypoglycemia:

- the limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 43:1378–1389, 1994
- 2- McCrimmon R 2009 Glucose sensing during hypoglycemia: lessons from the lab. *Diabetes Care* 32:1357–1363
- 3- Amiel SA 2009 Hypoglycemia: from the laboratory to the clinic. *Diabetes Care* 32:1364–1371
- 4- Heller SR, Cryer PE 1991 Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40:223–226
- 5- Oz G, Kumar A, Rao JP, Kodl CT, Chow L, Eberly LE, Seaquist ER 2009 Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes* 58:1978–1985
- 6- Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J 2007 Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 356:1842–1852
- 7- Boyle PJ, Nagy RJ, O'Connor AM, Kempers SF, Yeo RA, Qualls C. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. 1994 Sep 27;91(20):9352-6.
- 8- Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med*. 2004;21(5):487–490.
- 9- Dagogo-Jack S, Philip E. Cryer, MD: Seminal Contributions to the Understanding of Hypoglycemia and Glucose Counterregulation and the Discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2193-9.
- 10- Litvin M, Clark AL, Fisher SJ. Recurrent hypoglycemia: boosting the brain's metabolic flexibility. *J Clin Invest*. 2013 May;123(5):1922-4.
- 11- Fukui K, Imagawa A. Adaptation of the brain to hypoglycemia: Does the brain stand by for the next hypoglycemia event? *J Diabetes Investig*. 2014 May 4;5(3):284-5.
- 12- McNay EC, Gold PE. Extracellular glucose concentrations in the rat hippocampus measured by zero-netflux: effects of microdialysis flow rate, strain, and age. *J Neurochem* 1999; 72:785–790.
- 13- Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 2007; 55:1251–1262.
- 14- Abe T, Takahashi S, Suzuki N. Oxidative metabolism in cultured rat astroglia: effects of reducing the glucose concentration in the culture medium and of D-aspartate or potassium stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 153–160.5. Pellerin L, Bouzier-Sore
- 15- Criego AB, Tkac I, Kumar A, Thomas W, Grueter R, Seaquist ER 2005 Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypogly-

- 16- ycemia unawareness. *J Neurosci Res* 79:42–47
SegeISA, FanelliCG, DenceCS, MarkhamJ, Vi-
deenTO, Paramore DS, Powers WJ, Cryer PE
2001 Blood-to-brain glucose transport, cerebral
glucose metabolism, and cerebral blood flow
are not in- creased after hypoglycemia. *Diabetes*
50:1911–1917
- 17- McCrimmon RJ. Update in the CNS Response to
Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;
97(1):1-8.

DİYABET VE VARDİYALI ÇALIŞMA

Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Tokat

Vardiyalı çalışma, sürekli gece veya gece/gündüz dönüşümlü olarak çalışma olarak ifade edilebilir. Sağlık, güvenlik, sanayi sektöründe başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde çalışanların %20'e yakını vardiyalı çalışanlar oluşturmaktadır. Vardiyalı çalışanların çoğunluğunu genç-erkekler oluştursada her yaş ve cinsiyette vardiyalı çalışanlar bulunmaktadır. Vardiyalı çalışma, gündüz çalışmaya göre daha düzensiz bir hayat şartlarını beraberinde getirir.

Hayat döngüsünde ışık, sıcaklık ve beslenme dünyada 24 saatlik periyotta düzenlenmiş ve canlılar bu hayat döngüsü içindeki değişimlere adapte olmuştur. Vücudumuz da gece/gündüz sirkadien ritimdeki değişikliklere bağlı bazı hormonlar, gastrik sekresyon, bronşial aktivite, kan basıncında değişiklikler olmakta kognitif fonksiyonlarda, anksiyete de, metabolik hızda, kısa süreli hafızada değişiklikler saptanmaktadır. Vardiyalı çalışanlarda uyku bozuklukları, halsizlik, bitkinlik, irritabilite, iştah kaybı sıklıkla görülmektedir. Uyku da kan basıncında düşme, kalp atımında düşüş, solunum sayısında azalma, vücut ısısında düşüş, sindirimde azalma gibi fizyolojik adaptasyonlar vardiyalı çalışanlarda bozulmaktadır ve böylece gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, uyku ve stress ile ilgili hastalıklar ortaya çıkmaktadır. İştah azalması, konstipasyon, dispepsi, göğüs ağrısı, abdominal ağrı gibi semptomlara daha sık rastlanmakta, sigara, alkol, kafein kullanım oranları artmaktadır. Vardiyalı çalışanların daha az ve kalitesiz uykusu olduğu bilinmektedir.

Bununla birlikte glukoz ve lipid metabolizmasını da içeren birçok metabolik yolak biyolojik saat ile düzenlenmiştir (1-4). Özellikle melatonin, kortizol, TSH, leptin, PRL, büyüme hormonu gibi hormonların salınımındaki diurnal ritim vardiyalı çalışanlarda değişmekte ve bu değişiklikler metabolik bir yük getirmektedir. Normal bir günlük adaptif yaşamda gündüz saatlerinde beslenme, egzersiz ve çalışma hayatı varken gece bunların yerini uyku alır. Vardiyalı yaşamda bu döngü bozulmakta ve obezite, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkları içeren metabolik anormallikler ortaya çıkmaktadır (5-9). Vardiyalı çalışanlarda sosyal riskler artmış olup; aile ve arkadaşlarıyla olan ilişkilerin bozulması, sosyal aktiviteler, çocuk bakımı, takım sporları gibi faaliyetlerin olmaması, boşanmada artış, seksüel disfonksiyon gibi birçok stres faktörü oluşmaktadır. Vardiyalı da çalışan kişilerin diyabet riskinin arttığına dair birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda vardiyalı çalışmanın uyku ve yemek düzenini bozduğunu, gece geç yemenin enerjii yağ olarak depolanmasına yol açtığı, bu durumun obezite ve tip 2 diyabet riskini artırdığı düşünülmektedir. Uyku laboratuvarlarında yapılan çalışmalarda gündüz farklı saatlerde uyutulan kişilerde kısa süre içinde tip 2 diyabetin ilk evrelerinin görüldüğü bildirilmiştir. Hafta içinde uykusuz kalıp hafta sonlarında açığı kapatmak için daha uzun süre uyuyanların, obezite ve Tip 2 diyabet riskinin arttığı bildirilmiştir. Biyolojik saatin bozulmasının, bel çevresi ölçülerini, hormonları ve

uykuyu etkileyerek tip 2 diyabete yakalanma riskini arttırdığı düşünülüyor. Alışılmış bir uyku saatinden 30 dakikalık bir uyku eksikliğinin bile, obezite ve insülin direnci üzerinde büyük etkileri olduğu görülmekte, hafta içinde yeterince uyuyabilmenin vücut ağırlığı ve metabolizma üzerinde olumlu etkileri olduğu, kilo verme ve diyabetle mücadele programlarına uygunun da dahil edilmesinin başarı şansını artırabileceği bildirilmektedir. Vardiyalı çalışmada risk artışının nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada 13 sağlıklı ve daha önce vardiyalı çalışmamış kişi çalışmaya alınmış ve bu kişiler 4 gün gündüz/4 gün vardiyalı çalıştırılmış. Yemek içerikleri benzer olan her iki grupta; gündüz çalışanlar saat 08:00 de, gece çalışanlar akşam 20:00 de işbaşı yapmışlar. Açlık kan şekeri yemek öncesi alınan hastalar, yeme sonrası 90 dakika boyunca her 10 dakikada bir ve sonraki 90 dakikada ise 30 dakikada bir kan şekeri ölçümü yapılmış ve gündüz çalışanlara göre gece çalışanlarda pik glukoz seviyesi %16 daha fazla tespit edilmiş. Vardiyalı çalışanlarda yemekten 80 ve 90 dakika sonra yapılan ölçümlerde insülin seviyesinin %40-50 oranında daha fazla olduğu görülmüştür (10). Epidemiyolojik çalışmalar, kısa ve kalitesiz uykunun metabolik sendrom ve diyabet riskini artırdığını göstermektedir. Buxton OM ve ark, vardiyalı çalışmanın uyku kısıtlamasının metabolik hızı azalttığı, postprandiyal plazma glukoz yüksekliğini pankreas beta hücresi duyarlılığının azalmasına bağlı olduğu, uyku düzeni normale gelmesinden 9 gün sonra bu risklerin düzeldiğini bildirmiştir (11). Ülkemizde yapılan çalışmada Demir ve ark, vardiyalı çalışan polis memurlarında oksidatif stres ve insülin rezistansını araştırmışlar ve insülin direnci, ox-LDL, hsCRP gibi parametrelerin vardiyalı çalışanlarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (12). Vardiyalı çalışma, günlük sirkadien ritmin bozulması nedeniyle sağlığı olumsuz etkilenmekte, diyabetik hastalar vardiyalı çalıştığında özellikle

insülin kullanan hastalarda glisemik kontrollerde güçlükler yaşanmaktadır. Guo Y ve ark, insülin kullanan Tip 2 DM'li hastaları vardiyalı çalışanlar (75 hasta) ve gündüz çalışanlar (76 hasta) olarak iki gruba ayırmış ve uyku kalite indexlerini incelediklerinde glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyonların gece çalışanlarda kötüleştiği, mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığını artırdığını rapor edilmiştir (5,13). Leproult ve ark (2014), sirkadien ritmdeki değişikliklerin kardiyovasküler ve glukoz metabolizmasında olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (14). Kemirgenlerde yapılan hayvan çalışmalarında uyku fazında yapılan beslenme ve aktivitenin vücut ağırlığını artırdığı ve metabolik homeostazda bozukluk yaptığını göstermişlerdir. Melatonin reseptörlerindeki MTNR1A ve B polimorfizmlerinin tip 2 DM riskinde artış ve plazma glukozunda artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,15-18).

Diyabetli 32 hastada yapılan çalışmada vardiyalı çalışmanın diyabet kontrolüne olumsuz etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [19]. Young ve ark vardiyalı çalışanlarda HbA1c'nin daha yüksek olduğunu göstermiştir (%9.0'a karşılık % 8.35). Bu yükseklikte diyabet süresinin ve yapılan işin mahiyetinin bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Tip 1 DM'li hastalardaki bu kötü glisemik kontrolün aktivitelerin kısıtlanması, yağ içeriği yüksek gıdalarla beslenme, yemek öğün saatlerindeki düzensizliğe bağlı olabilmektedir (20,21). Vardiyalı çalışma sisteminin metabolik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu, ayrıca diyabeti olan ve insülin kullanan kişilerde glisemik kontrolü daha zorlaştırdığı bilinmeli ve özellikle diyabet eğitiminde bu konu üzerinde daha fazla durulması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar;

1. Bugge, A., Feng, D., Everett, L.J., Briggs, E.R., Mullican, S.E., Wang, F., et al., 2012. *Reverba and Rev-erbb coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. Genes Dev* 26, 657-67.

2. Delezie, J., Dumont, S., Dardente, H., Oudart, H., Grechez-Cassiau, A., Klosen, P., et al., 2012. The nuclear receptor REV-ERBa is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J.* 26, 3321-3335.
3. Grimaldi, D., Silvani, A., Benarroch, E.E., Cortelli, P., 2014. Orexin/hypocretin system and autonomic control: new insights and clinical correlations. *Neurology* 82, 271-278.
4. Panda, S., Antoch, M.P., Miller, B.H., Su, A.I., Schook, A.B., Straume, M., et al., 2002. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 109, 307-20.
5. Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, et al. The Effects of Shift Work on Sleeping Quality, Hypertension and Diabetes in Retired Workers. *PLoS ONE* 2013; 8(8): 71107.
6. Szosland D Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health* 2010, 23(3):287-291.
7. Pijpe A, Slottje P, Pelt CV, Stehmann F, Kromhout H, et al. The Nightingale study: rationale, study design and baseline characteristics of a prospective cohort study on shift work and breast cancer risk among nurses. *BMC Cancer*. 2014; 14: 47.
8. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 78–89.
9. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP Obesity and shift work: chrono-biological aspects. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 155–168.
10. Morris, American Academy of Sleep Medicine, A new study suggests that night work may impair glucose tolerance, supporting a causal role of night work in the increased risk of type 2 diabetes among shift workers. the 27th annual meeting of the Associated Professional Sleep Societies LLC.
11. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. *Science translational medicine*. 2012;4(129):129ra43. doi:10.1126/scitranslmed.3003200.
12. Demir I, Toker A, Zengin S, Laloglu E, Aksoy H. Oxidative stress and insulin resistance in policemen working shifts. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 Jul 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26228659.
13. Salgado-Delgado, R.C., Sadari, N., Basualdo Mdel, C., Guerrero-Vargas, N.N., Escobar, C., Buijs, R.M., 2013. Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLoS ONE* 8 e60052.
14. Leproult, R., Holmløck, U., Van Cauter, E., 2014. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 63, 1860-69.
15. Bouatia-Naji, N., Bonnefond, A., Cavalcanti-Proenca, C., Sparso, T., Holmkvist, J., Marchand, M., et al., 2009. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat. Genet* 41, 89-94.
16. Li, C., Shi, Y., You, L., Wang, L., Chen, Z.J., 2011. Melatonin receptor 1A gene polymorphism associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest* 72, 130-134.
17. Lyssenko, V., Nagorny, C.L., Erdos, M.R., Wierup, N., Jonsson, A., Spiegel, P., et al., 2009. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat. Genet* 41, 82-88.
18. Prokopenko, I., Langenberg, C., Florez, J.C., Saxena, R., Soranzo, N., Thorleifsson, G., et al., 2009. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat. Genet* 41, 77-81.
19. Poole CJ, Wright AD, Nattrass M. Control of diabetes mellitus in shift workers. *Br J Ind Med* 1992;49:513–515.
20. Trümper BG, Reschke K, Molling J. Circadian variation of insulin requirement in insulin dependent diabetes mellitus the relationship between circadian change in insulin demand and diurnal patterns of growth hormone, cortisol and glucagon during euglycemia. *Horm Metab Res* 1995;27:141–147.
21. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 2005;11:55–64.

DİYABET VE SEYAHAT

Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi, İzmir

ÖZET

Hasta ve takip eden diyabet ekibi önceden birlikte hareket edip seyahat planlaması yaparak problemsiz bir tatil geçirebilirler. Yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği durumlarında hazırlıklı olmak problemsiz bir yolculuğun temelini oluşturmaktadır. İnsülin dozlarının zaman dilimine göre ayarlanmasında, "batıya yolculuk = daha fazla insülin, doğuya yolculuk = daha az insülin" kuralı uygulanabilirse de, önerilerin her zaman kişiye özel düzenlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Anahtar nokta: sık kan şekeri takibidir. KŞ' nin hafifçe yüksek seyretmesine izin vermek daha güvenilir gözükmektedir.

Diyabetes mellitus (DM) seyahat için bir engel olarak görülmemelidir. Ancak yolculuk esnasında çeşitli beklenmedik problemlerle karşılaşılması kan şekeri düzeylerini kontrolsüz hale getirebilir. Kısa bölgesel bir yolculukta problemler daha az olabilir iken, uzun yolculukların önceden dikkatlice planlanması gereklidir. Çok uzun mesafeli yolculuklar için hasta önceden doktoru ile sadece bu konuyu görüşmek amacı ile yolculuktan 4-6 hafta öncesinde bir randevu almalı, dikkat etmesi gereken konular ve alınması gereken önlemler hakkında bilgilendirilmelidir.

Seyate Hazırlık

Seyahat randevusu olarak tanımlanabilecek bu muayene esnasında diyabetin tipi, uygulanan tedaviler, yolculuğun süresi, olası saat dilim farklılıkları, yolculuk araçları, hedefte varılacak olan yerin özellikleri (iklim, endemik hastalık mevcudiyeti, sağlık hizmetlerinin düzeyi) ve genel kan glukoz kontrolü gözden geçirilirken, bir yolculuk esnasında karşılaşılabilecek problemler ve bunlarla nasıl başa çıkabileceği konusu hasta ile birlikte değerlendirilmelidir. Yapılan öneriler bireysel ve olabildiğince basit olmalıdır. Hastalar kendileri seyahat edecekleri yerdeki bölgesel medikal olanakları, eczane ve mutfak koşullarını gözden geçirecek yola çıkmalıdır. Birlikte seyahat edecek kişiler hastanın diyabetik olduğunu bilmeli ve acil müdahale gerektiren durumlar

hakkında bilgilendirilmelidir. Eğer hasta yalnız başına yolculuk yapıyor ise cep telefonunda ya da cüzdanında acil durumda ulaşılacak kişinin telefonu bulunmalıdır. Dikkate alınması gereken bir diğer konu da gidilecek ülkede önceden aşılama gerekiyor mu gözden geçirilmeli ve gerekli aşılar uygulanmalıdır.

Yolculuk

Yolculuk esnasında hastanın mutlaka yanındaki valizde taşıması gerekenler:

- Takip eden doktor tarafından hazırlanmış tanı ve tedavi bilgilerini içeren bir mektup, bilezik veya kart ve ulaşılacak telefon numarası (İngilizce veya mümkünse gidilen ülkenin dilinde)
- Sağlık sigortası ile ilgili belgeler
- Elde taşıdıkları valizlerinde diyabet ilaçları, hipoglisemi anında ulaşılacak basit karbohidratlar, nondiyetetik basit içecekler, glukoz tablet, glukagen kit, ara öğün, ilk yardım kiti hazır durumda bulunmalıdır.
- Pompa kullananlarda tüm seyahat boyunca yetebilecek pompa malzemesi, ek pil, uzun, kısa, hızlı etkili insülinler veya analogları, ve pompa fonksiyon görmediğinde kullanılacak enjektörler
- 2 tane kan şekeri takip cihazı aynı çantalarda ve ek pil, strip, lanset, idrarda aseton için çubuk

- Yurt dışında iken gereksinim duydukları diyabet ilaçlarını, 2 kat daha fazla miktarda yanlarındaki çantada taşımaları uygun olacaktır. Çünkü bagajların kaybı durumunda hasta ilaçsız kalabilir ve kargoda uygun olmayan sıcaklık koşullarına maruz kalınması insülinin etkinliğini değiştirebilir.
- Yanlarında insülinin tipi, kuvveti ve dozunun gösteren reçete bulunmalıdır.
- Aynı insülin değişik ülkelerde farklı isimlerle mevcut olabilir (Novolog=Novorapid).
- Genellikle U-100 insülin (Türkiye’de U100 1ml/100 IU) kullanılmakla birlikte, dünyanın farklı yerlerinde U-40, U-80, U-200, U-300, ve U- 500 insülinler mevcuttur.
- Bulantı ve kusma için ilaçlar
- Analjezik, antibiyotik, antifungal krem, bandaj, yara bandı
- Koruyucu kıyafetler (şapka, gözlük), rahat ayakkabılar giyilmesi ve bol sıvı alınması önemlidir.

Hasta seyahate çıkmadan önce Tablo 1’de olduğu gibi bir kontrol listesi hazırlar ise yolculuğu kolaylaşacaktır.

Havalanı Ve Uçak

Uçağa enjektör veya herhangi bir insülin tedavi yöntemi ile giriş serbesttir. İnsülin şişesi, kalem ya da kartuş üzerinde ilacın tam olarak tanımlandığı etiket ve ilaç kutusu olmalıdır. Lanset kapalı bir paket içerisinde ve üstünde üreticinin ismi olan glukometre ile birlikte uçağa binilebilir. Elde taşınan çanta içerisinde hava alanı terminalde ve güvenlik kontrol noktalarında X-ray’ den geçerken insülin normal koşullarda stabildir. 85-113 g (3-4 ounce) üzerindeki sıvılara izin yoktur. Bazı pompa ve CGM’in metal dedektörden geçmesine izin verilmekte, ancak bagaj x ray cihazı veya total vücut tarayıcısından (Advanced Imaging Technology) geçememektedir, radyasyona bağlı fonksiyon bozukluğu, insülin dozlamasında hata gözlenebilir. Cihazlar hakkındaki bilgiler üretici firmadan basılı olarak alınarak güvenlik kontrolünde gösterilebilir. Pompanın vücuttan ayrılması kontrolde şart değildir, ancak eğer ayrılacak ise pompa X- ray cihazından geçeceği için laptop ve ceketlerle

birlikte kutuların içine konmamalıdır. Her zaman için fiziksel araştırma veya elle dokunarak inceleme talep edilebilir. Pompa kullanan hastaların üzerlerinde çeşitli dillerde yazılmış olan (Pompa kullanıyorum = I am wearing an insulin pump) uyarıcı notlar yararlı olabilir.

Uçakta seyahat ederken dikkat edilmesi gereken noktalar:

Uçak saatlerindeki rötarlarda veya güvenlik kontrolünden uçağa binişe kadar aşırı egzersiz veya öğün atlama ile hipoglisemiye karşı önlem alınmalıdır. Kabindeki basınç farklılıklarına bağlı olarak, enjektöre insülin çekilemeyebilir. Pompadan beklenmedik bir şekilde daha fazla insülin geçişi olabilir ve İnsulin kalemlerine iğne ucu takılır iken insülin kalem ucundan damlayabilir. Uçuş esnasında sık kan şekeri takibi (en az 2-3 saatte bir) güvenli bir seyahat için mutlaka gereklidir. Yolcular kafeinsiz, alkol içermeyen içeceklerle yeterli ölçüde sıvı almaya dikkat etmelidirler. Uçuş ekibi hastanın diyabetik olduğu hakkında bilgilendirilmeli, ekstra karbohidrat (KH) bulundurulmalı. Rezervasyon yaparken diyabetik diyet istenmelidir. Çok zaman dilimi geçiliyor ise hipoglisemi riski yüksektir. Uzun süreli uçuşlarda dehidratasyon, yüksek kan şekeri seviyeleri ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir.

Zaman dilimleri:

Kuzey veya güneye yolculukta 24 saatlik saat dilimi içerisinde herhangi bir düzenleme yapmaya gerek yoktur. Ancak saat dilimleri içerisinde doğu veya batıya yolculuk yöne bağlı olarak günü kısaltmakta veya uzatmaktadır. Genel olarak 5’den daha az saat dilimi geçiliyor ise düzenleme yapmak gereksizdir. Basit ve uygulanabilir olarak kabul edilen “batıya yolculuk = daha fazla insülin, doğuya yolculuk = daha az insülin” kuralı her zaman geçerli olmayabilir. Aynılış saatlerinin farklı olması ve uzayan uçuş süreleri daha komplike bir yaklaşımı gerektirebilir.

Doğuya yolculuk bir günü kısaltacağından insülin dozunda azaltma yapmak gerekli olabilir (özellikle kısa süreli uçuşlar için), çünkü insülin dozları normale göre daha yakın sürede uygulanacak ve hipoglisemi ortaya çıkışı kolaylaşacaktır. İlk uzun etkili insülin dozu bir önceki uygulanana göre (aynılış yerinde uygulanan) daha önce yapılması

Tablo 1: Yolculuk esnasında bulundurulması gereken kontrol listesi

Yolculuk öncesi randevu (4-6 hafta önce)	Acil durum kiti	Basit ve kompleks KH kaynakları
Diyabet kimlik kartı, bilezik	Analjzik	Glukagon kit
ilaç, enjektör, reçete	Antibiyotik ve antifungal krem	Şeker tab
Alkollü mendil, lanset, idrar test stribi, KŞ stribi, yedek pil ile glukometre	Antibiyotik	Üzüm
Hastanın tanı, tedavi ve destek tedavilerinin içeren doktor tarafından yazılmış mektup	Diyare için ilaçlar	Sandwich
Sigorta kağıtları, acil ulaşılabilecek telefon numarası	Antiemetik	Şekerli içecek
Diyabet ve seyahat hakkında eğitim materyali (doz ayarlama planı, hipoglisemi tedavisi, hastalık hali planı)	Bandaj, steril gazlı bez	
	Bizmut içeren antiasit ilaçlar	
	Soğuk ve allerji ilaçları	
	İlk yardım kiti	
	Böcek savar	
	Güneş koruyucu krem	

gerekecektir. Son yapılan uzun-etkili insülin dozu (ayrılmadan önce) genellikle % 25-50 azaltılarak uygulanır. Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.

Seyahat dozu aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

Olağan doz x (0.9 – geçilen zaman dilim sayısı ÷ 24).

Örnek: 6 zaman dilimi geçiliyor ise:

- $6 \div 24 = .25$
- $0.9 - 0.25 = 0.65$
- Seyahat dozu = olağan doz x 0.65
- Varış yerindeki zaman dilimine göre, her zamanki insülin tam doz olarak alışıldığı gibi uygulanır. (Gece 20 00'de insülin uygulanıyor ise aynı şekilde varış yerindeki yeni zaman dilimine göre 20 00 de insülin uygulanır.)

Batıya yolculuk (gün uzar) daha uzun bir

gün anlamına gelmektedir, bu nedenle insülin dozlarının artırılması gerekli olabilir. Varna noktasındaki ilk uzun-etkili insülin enjeksiyonu eğer lokal saate göre ayarlanır ise, öncekinden (ayrılış yerinde vurulan) daha sonra olacaktır. Zaman farklılığı az ise (< 4 st), önemli bir problem yoktur, Zaman farklılığı fazla ise, tedavi rejimi değiştirilmelidir. Uçuş öncesi: Normal doz vaktinde verilir, eğer önemli bir zaman açığı var ise, kan şekeri düzeylerine göre hızlı-etkili insülin uygulanır. Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır. Eğer tek doz uzun etkili insülin uygulanıyor ise aynı şey geçerlidir.

Günde 2 kez karışım insülin uygulayan hastalarda uçuş öncesi karışım insülin her zamanki vaktinde uygulanır. Diyabet ekibinden hızlı etkili insülin içeren bir insülin kalemi istenir (4-6 st etkili). 4-6 saatte bir kan şekeri kontrol edilir. Eğer kan

şeker i çok yükselir ise, varış sonrası yeni zaman dilimindeki 2. insülin uygulaması vaktine kadar her 4-6 saatte bir hızlı etkili insülin uygulanabilir. Eğer hasta insülin pompası kullanmıyor ise, yolculuk öncesinde bazal-bolus insülin uygulamasına geçilmesi tüm saat dilimi durumuna uygun bir sistem olarak gözükmektedir. Pompa kullananlar ise normal rutin bazal bolus dozlarına devam edebilirler, varış noktasına ulaştıktan sonra pompada zaman ayarlarını değiştirebilirler. Fakat uçakta basınç değişikliği olması durumunda pompadan beklenmedik bir şekilde daha fazla insülin geçişi olabileceğini de akılda tutmak gereklidir.

Pompa kullananlar:

Öğünlerde bolus dozunu hesaplamak için KH/insülin oranı ve hedefte olmayan kan şekeri düzeyleri için düzeltme faktörü kullanılabilir. 4'den daha az zaman dilimi değişikliği olan kısa süreli yolculuklarda, pompa saati varış yerine göre ayarlanabilir. 4'den daha fazla zaman dilimi geçilecek ise:

1. Eğer bazal hızlar benzer ise en düşük bazal doz tercih edilir. Varış sonrası lokal saate göre pompa saati değiştirilir ve orijinal bazal doza dönülür.
2. Ayrılmadan 4 st öncesinde pompa zamanı ayarlanır ve uçuş esnasında kademeli bir artış yapılması varış yerinde daha kolay zaman değiştirilmesine izin verir.
3. Bazal hızlar dramatik olarak değişiyor ise, pompa üzerindeki zamanın birkaç güne yayılarak değiştirilmesi önerilmektedir, yeni zaman dilimine göre hızlar ayarlanır iken, en yüksek bazal hızın olduğu zamana dikkat etmek gerekir.

Anahtar nokta: Sık kan şekeri takibidir. Pompalar basınç farklılıklarına göre düzenlenmiş olmakla birlikte, küçük hava kabarcıkları insülin geçişini etkileyebilir. Fazla insülin geçişini engellemek amacı ile, kalkıştan önce ve irtifa yükselirken pompadan ayrılmalı, tekrar pompaya bağlanır iken hava kabarcıkları çıkartılmalıdır. Yüksek irtifada glukometrelerde % 1-2 hata olabileceğini unutmamak gereklidir.

Oral antidiyabetik ilaç kullananlarda zamanlama konusunda yeni bir düzenleme yapmaya gerek yoktur. Kan şekeri takibi ile birlikte kullanmakta

oldukları şekilde devam edilebilir. Hipoglisemi riski mevcut ise belki bir sulfonilüre dozu atlanabilir. Uzun süreli uçuşlarda hipoglisemi riskine karşı az sıkı kontrol ile kan glukoz düzeylerinin hafifçe yüksek seyretmesine izin vermek daha güvenilir gözükmektedir.

Seyahat eden diyabetik hastalarda derin ven tromboz riski artmış olabilir. Uzun uçuş esnasında her 1-2 saatte bir ayağa kalkıp dolaşmaları tavsiye edilir. Oturur pozisyonda iken dorsiflexion/ plantarflexion egzersizi venöz stazdan korunmak için yararlı olacak, hidrasyonun iyi olması derin ven tromboz riskini azaltacaktır.

Beslenme

Yolculuk esnasında beslenme alışkanlığı aynen devam ettirilmeye çalışılmalı, lokal yemekler olabildiğince başlangıçta alışana kadar düşük miktarlarda denenmeli, içme sularına dikkat edilmeli, çiğ yıkanmamış gıdalardan uzak durulmalı, yolcu ishaline karşı önlem alınmalı, gerektiğinde antibiyotik profilaksisi uygulanmalı, diyare için gerekli ilaçlar hastanın yanında bulundurulmalıdır. Meyveler kabuğu soyularak yenmeli, içecekler buz konulmamalı, sokak satıcılarından kaçınılmalı, pastörize olmayan süttten uzak durmalı, yemeklerin hazırlanılışında bölgesel farklılıklar olabileceği unutulmamalı, restoran yemeklerinin yağ ve sodyumdan zengin olabileceği için dikkat edilerek tüketilmelidir.

İlaç Saklama Koşulları

Açılmamış insülin flakon ve kartuşları son kullanım tarihine kadar buzdolabında 2 ve 8°C (36-46°F) de saklanır. Açılmış kartuş ve flakonlar, oda ısısında 4°C-24°C max 28 gün kullanılabilir. Ancak gidilen ülkedeki hava şartları, daha önce soğuk zincire ne kadar uyulduğu ve hastaların algi düzeyi de göz önüne alınarak 4°C'de saklanmaları daha güvenlidir. Orta/uzun etkili veya karışım insülin preparatları açıldıktan 15 gün sonra biyolojik aktivitelerini hafifçe yitirmeye başlar. Hasta ve hastalıktan kaynaklanan şartlar değişmediği halde glisemik kontrol bozulmaya başlarsa bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Oral ilaçlar 20-30°C

(60–86°F), İnsulin pompası 5–40°C (41–104°F), glukoz ölçüm cihazları 10–40°C (50–104°F) de dayanıklıdır. İnsülin şişeleri kırılmayı önleyecek şekilde paketlenmelidir. Eğer oda sıcaklığı sağlanabiliyor ise buz ile taşımaya gerek yoktur. Ancak Aşırı ısıya (düşük ya da yüksek) maruz kalmamalıdır. Uçağın valiz depolama bölümünde çok düşük ısıya maruz kalarak kristalizasyon ortaya çıkabilir ve aktivitesi azalır, insülinler bagaj kısmında olmamalıdır.

Seyahatte Özel Durumlar

Sıcak bölgeye seyahatte dehidratasyonu önlemek için bol sıvı alınmalıdır, yüzmeye ile kalori harcanacağından dolayı, insülin duyarlılığı artar, hipoglisemi yönünden dikkatli olmak gerekir. Güneşten korunma, saat 10-14.30 arası direk güneş ışınından kaçınılmalı ve güneş kremleri kullanılmalıdır. Uygun kıyafetler (şapka, uzun kollu t-shirt, gözlük) seçilmeli, çıplak ayak kumda yolda dolaşmamalı (nöropati?), Ayak kontrolü (yara,kesi) sık aralıklarla yapılmalıdır. Yüksek ısıda hastanın sağlığı kötü yönde etkilenebilir. İnsülin normal ısıya yakın yerlerde tutulmalı, insülin kalemleri korunaklı çanta içinde taşınmalı, direk buz üzerine koymaktan kaçınılmalıdır, çünkü insülin donarak etkinliğini kaybedebilir. İnsülin direk güneş ışığı almamalı, araba veya bagajda bırakılmamalıdır. Aşırı sıcakta insülin dozlarında azaltma yapmak gerekli olabilir. İnsülin pompası kullananlarda fazla terleme ile kateter yerinden ayrılabilir, sık aralıklarla bağlantı kontrol edilmelidir. Antiperspiran spreylere ile fazla nemlenmenin önüne geçilmelidir. Güneş ışığında uzun süre kalmamak ise havlu ile pompanın üstü örtülebilir, yada pompa çıkartılabilir. Hiçbir pompa sıcak havuz, sauna, tüple dalma anında kullanılmamalıdır. Deniz tatiline gitmeden önce üretici firma aranarak suda yapılacak aktivitelerin (şnorkelle dalmak) pompaya olabilecek etkileri yönünden sorgulanmalıdır. Pompa suya dayanıklı olsa bile, iyi durumda, pil-

leri değiştirilmiş ve dışında herhangi bir hasar olmamalıdır. Soğuk bölgeye seyahatte soğuk hava diyabet ilaç ve malzemelerini tahrip edebilir. İnsülin şişeleri içerisindeki solüsyonda buz kristalleri oluşur ise etkinlik bozulabileceğinden dolayı kullanılmamalıdır. Uygun kıyafet seçilmelidir (çizme, gözlük, kaban, eldiven). Yüksek bölgelere olan seyahatte yüksek irtifada olan şehirlerde hatalı insülin dozları verilebilir (Colorado Springs, USA (1840 metre, 6040 feet), Mexico City, Mexico (2200 metre, 7220 feet), La Paz, Bolivia (3640 metre, 11940 feet). Birden yüksek irtifaya çıkılması ile glisemik kontrol bozulur, insülin duyarlılığı azalır. Yükseklik arttıkça hava sıcaklığı düşer, insülin etkinliği azalabilir, insülinin cilde yakın olarak taşınması önerilir. Bir çok glukometre oksijene bağlı çalışmakta, yüksek irtifada havadaki O₂ miktarı düşeceğinden dolayı hatalı sonuçlar çıkabilir. Yükseklikte her 300 m artışta glukometrelerde %1-2 hata payı vardır. Oteldeki buzdolabı insülinin serin koşullarda saklanması için uygun olabilir. Ancak insülinin donmaması için ısı ayarlarının kontrol edilmesi gereklidir. İlaçlar dondurucu kısmına yakın olarak tutulmamalıdır. Otelde veya civar restoranlarda diyabetik ya da sağlıklı menü servisi var mıdır önceden araştırılması gereklidir. Araba ile seyahatte beklenmedik hipoglisemiler ile denge bozulabilir. Direksiyon başına geçmeden kan şekeri ölçülmeli < 80 mg/dl ise 15 g KH (küçük meyve suyu) alınır, kan şekeri normal ise araba kullanılabilir. Araba kullanırken iyi hissedilmez ise, araba durdurularak kan şekeri ölçülmeli, düşük ise 15/15 kuralı tedavi edilmeli (15 g KH, 15 dk sonra ölç). Semptomlar geçmeden direksiyon başına geçmemelidir. Her zaman arabada hızlıca kan şekeri yükseltebilecek ara öğünler bulundurulmalıdır.

Egzersiz

Uygun bir hazırlık ile her diyabetik egzersiz yapabilir. Kan şekeri kontrolü iyileşir. Kan glukoz düzeyleri egzersiz öncesi ve egzersiz esnasında her 30 dak.da bir ölçülmelidir. KŞ > 14mmol/L (252mg/dl) ise keton ölçülmeli, eğer negatif ise egzersiz yapılabilir. Pozitif çıkar ise egzersiz

yapılmamalıdır. Hipoglisemi yönünden egzersiz anında dikkatli olmak gereklidir. Egzersizin tipi önemlidir, aerobik aktivite rezistans egzersize göre daha çok hipoglisemiye yol açar. Egzersizin yoğunluğu – yüksek derecede aerobik egzersiz (koşma) hipoglisemiye yol açar iken, yüksek derece rezistans training (ağırlık kaldırma) hiperglisemiye neden olur. Egzersizin süresi – ne kadar uzun süreli ise hipoglisemi riski o kadar yüksektir. 30 dk aerobik egzersiz sonrası kan şekeri düşmeye başlar. Hipoglisemi riskine karşı ilave KH alınması gereklidir. Birçok egzersiz anında kas glukozu yakıt olarak kullanmakta (1g/kg/st). 70 kg erişkin = 70 g KH/st (veya 35g/30dk). Fazla KH alınır ise egzersiz sonrası hiperglisemi ortaya çıkabilir, dikkatli olmak gereklidir. İnsülini egzersize göre ayarlarken genellikle bazal insülini ikiye bölünerek yarısı sabah, yarısı akşam alınarak ayarlanabilir. Egzersiz öncesi doz % 20 ve daha fazla azaltılabilir (dozlar önceden diyabet ekibi ile konsülte edilmelidir). Pompa kullananlar egzersizden 90 dak önce bazal infüzyon hızını değiştirebilir ve egzersizi takiben 90 dk sonrasında kadar aynı dozla devam edilir.

Hastalık Hali

Diyabetik bireyler yolculukta hastalık halinde nasıl tepki verdiklerinin bilincinde olmaları gerekir. Hastalık halinde vücutta enerji gereksinimi artmakta, kan şekeri yükselebilmektedir, iyileşene kadar sık kan şekeri ve idrarda keton takibi yapılması önerilir. Hasta kendisini iyi hissetmediğinde, kullanmakta olduğu ilaçları kesebilir. Kusma olduğunda hidrasyon sağlanmalı ve insülin dozlarında artırılma yapılabileceği hatırlatılmalıdır. Diyabet ekibi tarafından hastalık hali için ayrı bir plan çizilmelidir. Yolcu ishali, gıda zehirlenmesi yönünden hazırlıklı olmalı, bilinen restoranlarda yemek yenilmelidir, et-süt ve deniz ürünlerinden uzak durmak şeklinde önlem alınabilir. Sağlıklı olmayan suların uzak durulmalı, bilinmeyen su için klor tab taşınabilir.

Alkol

Alkol alımı öncesinde iyi kalitede yemek yenmiş olmalıdır. Hipoglisemi riski ertesi sabaha kadar devam edebilir, hafif bira ve şarap tercih edilebilir, şekerli kokteyllerden uzak durulmalıdır.

Hastanın yanında diyabetik olduğunu bilen bir yakını olmalı ya da çevredeki bir kişiye hasta diyabetik olduğunu ve hipoglisemi anında neler yapılması gerektiği hakkında bilgi vermelidir. Enerji içecekleri tansiyon ve kan şekeri düzeylerinde değişikliğe yol açabileceklerinden dolayı kullanılmamalı, KŞ düzeyleri alkol öncesi, esnası, ve sonrasında takip edilmelidir.

Özet

Hasta ve takip eden diyabet ekibi önceden birlikte hareket edip seyahat planlaması yaparak problemsiz bir tatil geçirebilirler. Yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği durumlarında hazırlıklı olmak problemsiz bir yolculuğun temelini oluşturmaktadır. İnsülin dozlarının zaman dilimine göre ayarlanmasında, “batıya yolculuk = daha fazla insülin, doğuya yolculuk = daha az insülin” kuralı uygulanabilirse de, önerilerin her zaman kişiye özel düzenlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Anahtar nokta: sık kan şekeri takibidir. KŞ’ nin hafifçe yüksek seyretmesine izin vermek daha güvenilir gözükmektedir.

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda seyahat önceden güvenilir bir şekilde planlanarak, alınacak basit ve bireysel önlemler ile takip ve tedavi edilebilir bir durumdur ve diyabetli bireyler iyi bir takip ile mutlu bir şekilde yolculuklarını tamamlayabilirler.

Kaynaklar:

1. Pinsky JE et al. Extensive clinical experience: a simple guide to basal insulin adjustments for long-distance travel. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2013, 12:59.
2. Dewey C& Riley WJ. Have diabetes, will travel How to help patients avoid diabetic emergencies away from home. *Postgraduate Medicine* 1999 Feb, 105:2, 111-126.
3. Nicholas Katsilambros et al. Diabetes in Clinical Practice: Questions and Answers from Case Studies. *Diabetes and travelling* 2006.
4. Frier, B.M. Diabetes mellitus and lifestyle: driving, employment, prison, insurance, smoking, alcohol and travel, in *Textbook of Diabetes*, 3rd edn (eds J. Pickup and G Williams), Blackwell Science Ltd, Oxford 2003, 68, pp. 1–18.
5. Gill, G.V., Redmond, S. Insulin treatment, time

- zones and air travel: A survey of current advice from British diabetic clinics. *Diabet Med* 1993, 10, 764–7.
6. Brubaker PL. Adventure Travel and Type 1 Diabetes. The complicating effects of high altitude. *Diabetes Care*, 28,10, October 2005, 2563-72.
 7. Chandran M, Edelman SV. Have Insulin, Will Fly: Diabetes Management During Air Travel and Time Zone Adjustment Strategies. *Clinical Diabetes* 2003. 21(2), 82-5.
 8. Nassar AA, Cook BC & Edelman S. Diabetes management during travel. *Diabetes Manage.* (2012) 2(3), 205–212.
 - 9- Burnett JC. Long- and short-haul travel by air: issues for people with diabetes on insulin. *J. Travel. Med* 2006. 13(5), 255–260.
 - 10- Hernandez, C. Traveling with diabetes. *Diabetes Self Manag* 2003. 20(6), 120–123.
 - 11- Gill GV, Redmon S. Insulin Treatment, Time-zones and Air Travel: Survey of Current Advice from British Diabetic Clinics. *Diabetic Medicine*, 1993; 10: 764-767.
 - 12- MacNeill G, Fredericks C. Vacation Ease: Travelling with an Insulin Pump. *Can J Diabetes* 39 2015 178-182.

DİYABETİK AYAKLI HASTALARIN YARA BAKIMINDA YENİLİKLER

Prof. Dr. Habib BİLEN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları BD, Erzurum

Diyabetik Ayak (DA) diyabetik hastalarda hastaneye yatışların ve amputasyonların önemli bir nedenidir. Prevalansı ile ilgili çeşitli veriler bulunmakla birlikte genel olarak diyabetik hasta popülasyonunun nerede ise %25' i hayatının bir döneminde DA ile karşılaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de diyabetik hastaların sağlık harcamalarının yine %25' i DA nedeni ile yapılmaktadır. Yara yönetiminde sağlanan bütün gelişmelere rağmen halen amputasyon DA için sorun oluşturmaktadır. Diyabetik Ayak diyabetik bir bireyde alt ekstremitede epidermiste başlayan tüm deride ve deri altı dokuda hasara yol açan patolojidir. Altı haftadan daha uzun sürdüğünde kronik yara olarak adlandırılır. Diyabetik yaralar genellikle konvansiyonel yöntemlerle 12-24 hafta kadar sürede iyileşmektedirler. Yara yönetiminde alternatif yöntemler ve yenilikler denildiğinde klasik yara yönetimine ilaveten sağlanacak ilave faydalar anlaşılmalıdır. Klasik debridman-pansuman yöntemleri ve enfeksiyon tedavisi halen altın standart tedavidir. Ancak optimal sabır ve özenle gerçekleştirilen yara bakımlarına rağmen halen DA olgularının yaklaşık %25' i amputasyonla sonuçlanmaktadır. Diyabetik ayakta yara yönetiminde yenilikler; Debridman-pansuman alanındaki yenilikler ve yara iyileşmesini hızlandırıcı yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir.

Debridman-Pansuman Alanındaki Yenilikler:

- Maggot-Kurtçuk tedavisi
- Enzimatik Debridman
- Ultrasonik Debridman
- Basınçlı Su Debridmanı
- Monofilament Polyester Lif Debridmanı
- Radyofrekans Ablasyon
- Negatif Basınçlı Yara Tedavisi
- Sargı Yöntemleri

DEBRİTMAN TEKNİKLERİ

Maggot-Kurtçuk Tedavisi

Kurtçuk-Larva tedavisi (KT) özel olarak yapılmış miyaz (sinek) kültürlerinde steril şartlarda üretilen sinek larvaları ile yara debridmanının sağlandığı yöntemdir. Genellikle Phaenicia (Lucilia) sericata isimli sinek larvası kullanılmakla birlikte Protophormia terrae-novae, Lucilia cuprina, Lucilia illustris ve Phormia regina türlerinin larvalarının da kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Özellikle son 10 yılda birçok merkezde kronik yara tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Yara iyileşme süresi, antibiyotik kullanım gereksinimi ve süresi, enfeksiyon kontrolü, amputasyonun engellenmesi ve maliyet etkinliği açısından çeşitli çalışmalar ve bu çalışmalar ışığında hazırlanmış metaanalizler umut vericidir. Antibiyotiklere dirençli enfeksiyonların kontrolünde, immünsüpresif hastalarda ve diyabetiklerde kullanım endikasyonu daha da öne

çıkılmaktadır. Genel olarak her bir larva günde yaklaşık 25 mg debrisi temizleyebilmektedir. Larvalar bu işi sadece çene marifetiyle ısırarak yemek şeklinde değil aynı zamanda bazı sindirim sıvıları salgılayarak debris materyalini kendilerinin daha rahat tüketebileceği hale getirerek de yapmaktadırlar. Larvaların salgıladıkları sıvı debrisin daha kolay temizlenmesi yanında antimikrobiyal etkinlikte sağlamaktadır. Son yapılan çalışmalarda larva tedavisinin yarada trombosit, nötrofik, monosit ve makrofaj aktivitesini, anjiogenezi, fibroblast çoğalmasını ve migrasyonunu artırdığı bulunmuştur. Günümüzde FDA tarafından ruhsatlandırılmış medikal-ticari maggot ürünleri bulunmaktadır. Ayrıca genetiği değiştirilmiş ve Human platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB) üretebilen kurtçuklar da kullanıma girmiştir. Larva tedavisinin tek başına birincil debridman tedavisi olarak kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte diyabetik yaralarda debride edici etkisi, enfeksiyon yönetimine katkısı ve yara dokusunun matürasyonunu ve remodelingi üzerine olumlu etkileri aşîardır.

Enzimatik Debridman

Klasik debridmana kıyda bulunabilecek bir diğer yöntemde enzimatik debridmandır. Genellikle kollejenaz, streptokinaz ve papain-üre içeren preparatlar ve daha az sıklıkla da değişik proteolitik enzimlerden oluşan preparatlar kullanılmaktadır. Sprey veya krem formları olup yaraya direk veya gazlı bez aracılığı ile uygulanabilirler. Enzimatik debridman kullanıldığı durumlarda kimyasal antiseptik solüsyon veya pansuman sıvıları ve gümüş-çinko benzeri metal içeren sargı yöntemleri enzim etkinliğini engelledikleri için kullanılmamalıdır. Enzimatik debridman sonrası oluşan debrisin mutlaka serum fizyolojik ile yıkanarak özenle temizlenmesi faydalı olacaktır. Enzimatik debridmanda kullanılan enzimler özellikle nekrotik dokudaki kollajeni parçalamaktadırlar ve fakat yarada canlı kalan ve iyileşmeyi sağlayan hücrelere bu etkiyi

göstermemektedirler. Araştırmalar canlı dokunun debridman amaçlı kullanılan enzimlere karşı dayanıklı oluşunu mukopolisakkarit film bir koruyucu kılıf sayesinde meydana geldiğini düşünmektedirler.

Ultrason Debridmanı

Ultrasonik debridman (UD) canlı doku ve eskar veya ölü doku üzerine bazı olumlu etkiler sağlamaktadır. UD ölü dokularda doku sıvısında gaz kabarcıkları-baloncuklar meydana getirmekte ve bu baloncukların patlaması ile oluşan harabiyet sayesinde debridman yapmaktadır. UD tedavisinde ses dalgalarının debridman alanına ulaşması için iletimi sağlama amaçlı materyal salın olmalıdır. UD yarada istenen herhangi bir yere uygulanabilir. Ancak UD uygulamasını yapan kişinin yaradan sıçrayabilecek debris sıvısından korunmaya yönelik maske, gözlük, ve önlük benzeri kişisel koruyucuları kullanma konusunda mutlaka dikkatli olması gerekmektedir. UD' nin diyabetik yaralarda kullanımı ile bilgi ve tecrübeler henüz yetersizdir. UD tedavisinin diyabetik hastalar için kullanılıp kullanılmayacağı veya hangi tekniğin seçileceği gelecekte yapılacak çalışmalar ışığında aydınlığa kavuşacaktır.

Basınçlı Su Debridmanı

Basınçlı su debridmanı (BSD) venturi etkisi adı verilen sıvıların dar bir alandan basınçla püskürtülmesinden oluşan etki-den yola çıkılarak yarada meydana gelen debrisin uzaklaştırılması esasına dayanır. Yüksek basınçlı ve hızlı akımlı su; dar bir kanaldan yara yüzeyine doğru püskürtülürken, aynı cihazda paralel bir şekilde sağlanan vakum etkisi yardımı ile debride edilen materyal ile birlikte su tekrardan geri emilmektedir. Geliştirilen cihaz kullanıcının yapacağı ayarlar ile farklı akım hızları elde edilmesine imkan tanımaktadır. Ayrıca kullanıcı el yordamı uygulama açısını değiştirerek yara yüzeyinin farklı alanlarına basınçlı suyu püskürtebilmektedir. İstenilen yüksek basınçlı suyu debridman sonu suyla karışmış debrisin

vakumunu sağlayan cihaz kolay taşınabilir bir cihaz olup, kullanıcı basınç ve vakum hortumlarının cihazdan iletilerek bağlandığı prob aracılığı ile debrimanı sağlamaktadır. BSD uygulaması esnasında da uygulayıcı aeresol kontaminasyonuna maruz kalmamak için maksimum düzeyde kişisel koruyucu ekipman kullanımına özen göstermelidir. BSD tekniği kullanılarak tedavi edilmeye çalışılan kronik yaralarla ilgili literatürde verilen sonuçlar henüz tatminkar değildir yalnızca birkaçı diyabetik yara ile ilgilidir. BSD uygulamasının diyabetik yaralarda klinik kullanıma ne oranda gireceği ve fayda sağlayıp sağlamayacağı konusuna daha geniş çalışmalardan elde edilecek sonuçlar ışık tutacaktır.

Monofilament Polyester Lif Debridman

Monofilament polyester lifler ile hazırlanmış ticari ürünler yaklaşık 18 milyon sentetik lifin bir araya getirilmesi sayesinde oluşan materyallerdir. Yara yüzeyine uygulanması ile nekrotik dokunun, enfekte materyalin ve çeşitli debris artıklarının mikrolifler aracılığı ile hapsedilerek tutulduğu belirtilmektedir. Sağlam dokuya zarar vermeden hiperkeratotik dokunun, ölü dokunun ve debrisin temizlendiği ve bu sayede enfeksiyon kontrolünün daha iyi sağlandığı ve yara iyileşmesinin hızlandığının gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Ancak klinik rutinde kullanımı ve sağlanacak faydalar ile ilgili veriler henüz yeterli değildir.

Radyofrekans Ablasyon

Plazma aracılıklı radyofrekans ablasyon uzun yıllardır artroskopik girişimlerde, spinal cerrahide, tümör rezeksiyonunda, ve kulak burun boğaz cerrahisinde kullanılan bir yöntemdir. Yara debridmanında kullanımı ile ilgili veriler umut vericidir. Radyofrekans uygulaması sayesinde nekrotik dokuda oluşan ısı, dokudaki sıvıda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklemekte ve bu moleküller dokunun bağlarını parçalamak sureti ile dokuda çözülmeye neden olmaktadır.

Negatif Basıncılı yara tedavisi

Negatif Basıncılı Yara Tedavisi (NBYT) subatmosferik basınç ortamı sağlamak amacı ile geliştirilmiş bir yöntemdir. Özel adeziv bir yara örtü materyali sayesinde uygulanan yara yüzeyi negatif basınca maruz kalmaktadır. Bu amaçla kullanılan pompa sistemi aralıklı veya sabit olarak -75 ila -125 mmHg aralığında bir negatif basınç uygulamaktadır. Bu sayede yara yüzeyinde ödem azalmakta, debris materyali ve yara iyileşmesinde aksaklıklara yol açan bazı sitokinler uzaklaştırılmakta, bakteriyel çoğalma azaltılmakta, lokal kan akımı artmakta ve granülasyon dokusunda hiperplazi meydana gelmektedir. NBYT diyabetik ayak yaralarında primer tedavi veya klasik tedaviye yardımcı olarak birçok ülkede onay almış olmakla birlikte bu yöntemle ilgili bir takım kuşkuşlarda yok değildir. FDA tarafından da bildirildiği şekilde NBYT kullanımının artışı ile birlikte mortalite de dahil bazı yan etkiler görülmüştür. Özellikle evde bakım uygulamalarında yan etkiler daha da fazla görülmektedir. Enfeksiyonun daha yaygın ve şiddetli hale gelmesi, kan transfüzyonunu gerektirecek kadar ciddi kanama, hematom, hipotansiyon ve şoka kadar giden durumlar FDA tarafından bildirilmiştir. Bu nedenle FDA; yaygın nekrozlu eskarla örtülü yaralarda, tedavisiz osteomyelitin eşlik ettiği yaralarda, aşırı kanlanan yada damar yapısının açıkta olduğu yaralarda, anastomoz sahalarında, sinir dokusunun açıkta olduğu yaralarda ve kanser bulunan yaralarda kullanımını yasaklamıştır. Ayrıca kanama riski yüksek hastalarda, antikoagülan veya trombo-sit fonksiyonlarını bozucu ilaç kullanılan durumlarda kullanımını önermemektedir. Klasik tedaviye üstünlüğü gösterilmekle birlikte pahalı bir yöntem olup seçilmiş vakalarda kullanımı düşünülmelidir.

Sargı yöntemleri

Yara iyileşmesinde debridman kadar önemli diğer bir konu da kullanılan kapatma yöntemidir. Kapatma için kullanılan klasik sargı bezlerine ilaveten günümüzde

yarayı dış etkenlere karşı koruyan, yara yüzeyinde oluşan debris materyalini yarıdan uzaklaştıran-hapseden ve enfeksiyonla mücadeleye katkıda bulunan yeni sargı yöntemleri geliştirilmektedir. Sıklıkla kullanılan pamuk sargı bezlerine parafin, povidon iyodin veya benzeri ilaveler yapılarak yaranın nemli kalması ve antibakteryal etkinlik artırılmaya çalışılmış ve halen kullanılmaktadır. Ancak klasik sargı bezi uygulamalarına ilaveten ileri sargı teknikleri de geliştirilmiş bulunmaktadır. Sağlanacak fayda, oluşabilecek yan etkiler ve maliyet-etkinlik açısından bu yöntemlerle ilgili çeşitli görüşler bulunmakla birlikte birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Bu yöntemler:

1- Basit Sargılar

- Yapışma potansiyeli düşük sargılar
- Ansozant sargılar

2- Gelişmiş sargılar

- Alginatlı kollejen içeren sargılar
- Hidrojel sargı
- Geçirgen filmler veya mebranlar
- Yumuşak polimer sargılar
- Hidrokolloid sargılar
- Köpükler

3- Antimikrobiyal Sargılar

- Medikal bal emdirilmiş sargılar
- İyodinli sargılar
- Gümüşlü sargılar
- Antiseptik içerikli sargılar

4- Enzim içerikli sargılar

Yara iyileşmesi konusunda planlanan çalışmalarda; Yara boyutu, Yaranın anatomik lokalizasyonu, Randomizasyon, Mevcut komorbid durumlar ve Yara iyileşme kriterleri gibi standardizasyonu zor ve tartışılabilir konular bulunmakla birlikte yeni geliştirilen sargı yöntemlerinin klasik sargı yöntemlerine olası üstünlüğünün kıyaslandığı çalışmaların derlenmiş olduğu metaanaliz sonuçları anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle yeni yöntemler maliyet -etkinlik gözetilerek, seçilmiş olgularda ve mahir ellerde kullanımı düşünülmüş gereken yöntemlerdir.

YARA İYİLEŞMESİNİ HIZLANDIRICI YÖNTEMLER

Elektrik Stimülasyonu

Elektrik akımının yara yüzeyine uygulanması ile iyileşmekte olan granülasyon dokusunda dolaşımın, nötrofil- makrofaj migrasyonunun ve fibroblast çoğalmasının arttığı gösterilmiştir. Bu sayede enfeksiyonla daha iyi mücadele edildiği ve yara iyileşmesinin hızlandığı bildirilmektedir. Ancak bu yöntem ve kullanılan cihazların standart hale gelmesi ve rutin uygulamalara girmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Elektromanyetik Tedavi

Yara yüzeyinde elektromanyetik alan oluşturarak özellikle iskemik yaralarda nekrozun ve amputasyonun önlenmesi bildirilmektedir. Ancak elektrik uygulaması ile benzer şekilde bu tedavi yönteminde de diyabetik insan çalışmaları yeterli değildir, veriler daha ziyade hayvan deneylerine dayanmaktadır.

Fototerapi

Fototerapide 660 ile 890 nm dalga boyundaki ışığın özel geliştirilmiş bir lazer cihazı marifetiyle yara yüzeyine uygulanması sonucu ışık yaradaki hücrelerde bulunan kromoforlar tarafından absorbe edilmekte ve bir dizi metabolik etki ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler sonucu hücrelerde mitokondrial değişiklikler olmakta ve daha fazla ATP sentezler hale gelmektedirler. Ayrıca yara iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülen bazı büyüme faktörlerinin salgılandığı düşünülmektedir. Hayvan ve insan deneylerinde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiler gösterilmiş olsa da bu çalışmalar fototerapi uygulamasının rutin uygulamalara girmesi için henüz yeterli değildir.

Büyüme Faktörleri ile Tedavi

Yara oluşuktan sonra organizma hızla tamire yönelik mekanizmalarını devreye sokmaya çalışır. İlk olarak hemostaz sağlanmaya çalışılmaktadır. Trombositler

hemostaz aşamasında anahtar rolü oynarlar. Trombositler aktive olduklarında salgıladıkları bazı proteinler aracılığı ile hasarlı bölgeye monosit, nötrofil migrasyonunu ve adezyonunu uyarırlar. Ayrıca plateletderived growth factor (PDGF), transforming growth factor-b (TGF-b) gibi büyüme faktörlerini de uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunurlar. Hemostaz aşamasından sonra yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı başlamaktadır. Bu fazda ise anahtar rolü nötrofiller oynarlar. İlk olarak yara alanındaki vasküler endotele tutunarak yaranın üst yüzeyine kadar ulaşırlar ve bu sayede enfeksiyonu önlemede, debritlemede ana rolü üstlenirler. Nötrofiller tarafından yarada enflamasyonun başlamasını takiben monositler hızla aktif makrofajlara dönüşürler ve yara yüzeyine yerleşirler. Aktive proenflamatuvar makrofajlar (M1 makrofajlar) yara yüzeyindeki enfeksiyon ajanları ve çeşitli artıklardan oluşan debris fagosit ederler. Ayrıca çeşitli sitokinleri salgılamak sureti ile de yara iyileşmesine yardımcı olurlar. Bu aşamadan sonra proliferasyon fazı başlamaktadır. Bu faz M1 makrofajların antiinflamatuvar tipte M2 makrofajlara dönüşmesi ile başlamaktadır. M2 makrofajlar bu fazda hücre proliferasyonunu ve çeşitli proteinlerin sentezini uyaran vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF) β gibi büyüme faktörlerini uyarmaktadırlar. Ayrıca fibroblastlar bu büyüme faktörleri sayesinde aktive olarak proliferasyon aşamasında yarada granülasyon dokusunun oluşumunu başlatmaktadırlar. Fibroblastların çoğalması ile yeni damar yapımı yani angiogenesis aktive olur. Angiogenesis aşamasında büyüme faktörü olarak fibroblast growth factor FGF 2 ve VEGF önemli rol almaktadır. Bu sayede oluşan yeni granülasyon dokusunun oksijen ve nutrisyonel gereksinimlerini karşılayacak olan kapiller şebeke tesis edilmektedir. Oluşan granülasyon dokusunun epitelizasyonu ve sınırlarının oluşmasında ayrıca , keratinocyte

growth factor KGF, epidermal growth factor EGF gibi diğer büyüme faktörleride rol almaktadır. Proliferasyon aşamasında oluşan ve olgunlaşmaya başlayan granülasyon dokusu ile birlikte eskar dokusu da oluşmakta ve bu aşamada kollajen sentezi ve yıkımı arasında denge kurularak yarada remodelling sağlanmaya çalışılmaktadır. Yeni sentezlenen kollegenin remodellingi ve oryantasyonu büyük ölçüde matriks metalloproteinaz (MMPs) aktivitesi ile dengede tutulmaktadır.

Yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında yukarıda kısaca belirtmeye çalıştığımız gibi çeşitli büyüme faktörleri kilit rol üstlenmektedirler. Bu aşamalardan herhangi bir basamaktaki aksaklık yada gecikme yaranın kronikleşmesine, yara iyileşmesinin gecikmesine ve hatta bazen iyileşmenin tamamen duraksamasına yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak son 20 yıl içerisinde kronik diyabetik yaraların tedavisinde bazı büyüme faktörleri yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla denenmektedir. Özellikle PDGF, FGF, EGF ve Trombositten Zengin Plazma kullanımı daha ön planda gibi görülmektedir. Lokal krem ve benzeri ticari ürünler, yara bölgesine enjeksiyon uygulamaları ve sistemik uygulamalar şeklinde bu tedaviler denenmektedir. Maliyet- etkinlik ve güvenlik açısından bu konuda hazırlanmış derlemeler ve bunlardan yola çıkılarak hazırlanan ADA, FDA, Uluslar arası Diyabet Federasyonu, Uluslar arası Diyabetik Ayak çalışma Gurubu, Uluslar arası Yara iyileşme Cemiyeti gibi otoritelerin kılavuzlarında bazı çekinceler bildirilmekte ve hatta kanser gelişimi ve mortaliteye kadar varan ciddi yan etkilere dikkat çekilmektedir. Ülkemizde de bazı merkezlerde kullanılmakta olan büyüme faktörlerini içeren ticari ürünlerin diyabetik ayak yaralarında kullanımı mutlaka deneyimli ve ehil ellerde yapılmalıdır. Yaranın lokalizasyonuna, boyutuna göre yaranın hangi aşamasında kullanılacağı konusu doğru karar verebilecek hekimler tarafından değerlendirilmelidir.

Kök hücre Tedavisi

Kök Hücre Tedavisi (KHT) kök hücrelerin alınış şekline göre allogenik veya otolog olarak uygulanabilmektedir. Allogenik kök hücreler plesantal veya amniyotik mezankimal kök hücreleri ve embriyonik kök hücreleridir. Otolog hücreler ise bone-marrow derived endothelial progenitor cells (EPCs), bone-marrow derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs), hematopoietic stem cells (HSCs), adipoz dokudan köken alan mezankimal kök hücreleri içermektedir.

Allogenik KHT: Plasenta- umbilikal kökenli MSC' lerin çeşitli iskemik yaralarda perfüzyonu tekrar sağlamak yolu ile yara iyileşmesini sağlandığı eskiden beri bilinmektedir. MSC' ler Sadece kan akımının ve perfüzyonun yeniden tesis edilmesi yolu ile değil aynı zamanda oksidatif stresin ve endotel hasarının önlenmesi yolu ile de yara iyileşmesine yardımcı olmaktadırlar. Bu kök hücreler adiposit, kondrosit, osteosit, kardiomyosit, iskeletal myosit, hepatosit, insülin üreten hücreler ve nöron benzeri hücrelere diferansiyasyon yeteneğine sahip hücrelerdir. Embriyonik Kök Hücreler (ECS) ise MSC' lerin etkilerine ilave olarak çeşitli büyüme faktörlerinin (özellikle EGF ve VEGF) sentezini uyarmakta ve granülasyon dokusunda revaskülazasyon ve angiogenezisi uyarmaktadır. Bu şekilde yapılan KHT lokal enjeksiyon veya topikal uygulamalar şeklinde kullanılmaktadır.

Otolog KHT: Kemik iliği kaynaklı mezankimal kök hücreler (BM-MSCs) , kemik iliği kaynaklı endotelial progenitor hücreler (EPCs), hematopoetik kök hücreler (HSCs), adipoz dokudan kök alan hücreler ile otolog KHT uygulanabilmektedir. BM- MSCs ile yapılan KHT allogenik KHT' ne göre daha pahalı bir tedavidir. Hücrelerin temin edilmesi, özel tekniklerle santrifüj işlemine tabi tutulmaları ve çoğaltılmaları nisbeten daha fazla emek ve yatırıma ihtiyaç duymaktadır. BM- MSC uygulaması ile

yara alanındaki iyileşmede görevli hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyon yeteneklerinin artışı ve perfüzyonun iyileştiği ve klasik tedavi ile kapanmayan yaraların bu tedavi ile kısa sürede kapandığı bildirilmektedir. Benzer şekilde EPCs ile yapılan KHT'de de yarada iyileşmenin hızlandığı kan dolaşımının ve oksijenasyonun sağlandığı gösterilmiştir. EPCs ayrıca yara iyileşmesinde rol alan hücrelerin çoğalmasında, migrasyonunda ve ve angiogenezlerinde etkisi olduğu belirtilen Stromal cell derived factor (SDF)-1alfa adlı bir sitokin fonksiyonlarında düzenlemekte ve bu sayede yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. HSC kullanımı ise özellikle yara iyileşmesinin inflamatuvar ve proliferasyon fazlarında sağladığı olumlu etkilerle yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ancak HSC ile elde edilen olumlu sonuçların direk KHT ile mi sağlandığı yoksa elde edildikten sonraki topikal veya lokal uygulamalarda içinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörleri sayesinde mi olduğu konusu çok net değildir. Yağ kökenli KHT ise özellikle yara iyileşmesinin granülasyon ve epitelizasyon aşamasına etkilidir. Bu fazlarda uygulandığında yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır.

KHT günümüzde giderek yaygınlaşan bir yöntemdir. Ancak elde edilen yöntemlerinin kimi zaman karmaşık olması, hangi kök hücrenin yarının hangi fazında esas olarak etkili olacağı, elde edilen kök hücre sayısı ile yara iyileşme hızının nerede ise doğru orantılı olmasına rağmen kök hücre elde edilse bile hücrelerin yaraya tam olarak nasıl uygulanacağı konuları tartışmalı konulardır. Topikal sprey uygulamaları ve lokal enjeksiyonlar için onay almış ticari ürünler bulunmaktadır. Sistemik uygulamalarla ilgili kanser gelişimi gibi konularda maalesef çekinceler bulunmaktadır.

Biyomühendislik Ürünü Hücre Kültürleri Kullanımı

Normal deriyi taklit eder şekilde sıvı kaybını önlemeye yönelik kollejen ve glikojenden zengin bir alt tabaka ile üstü-

ne eklenmiş slikon katmandan oluşan iki katmanlı özel yara örtücüler, bazı medikal polimerlerin kullanımı ile edilen yüzey sağlayıcılar, hiyalunorik asidin çeşitli formları, üç boyutlu kollojen bazlı biyo-absorbe edilebilen ekstraselüler matrisler, amniyotik dokudan elde edilen grefler, hücre kültürlerinde elde edilen dermis ve fibroblast hücreleri diyabetik yaraların tedavisi denenmektedir. FDA tarafından dermis ve fibroblast kültürlerinden üretilerek hazırlanan ticari ürünler onay almıştır. Bu ürünler içerdikleri bazı prekürsör hücreler ve sentezlettirdikleri büyüme faktörleri ile yara iyileşmesini hızlandırmaktadırlar. Ayrıca yaranın üstünde adeta deri benzeri bir koruma sağlayarak travma ve enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadırlar. FDA tarafından henüz onay alamamış çeşitli ürünlerle ilgili olarak çalışmalar sürmekte ve bu alanda geleceğe yönelik ümitler artmaktadır.

Ozon Tedavisi

Ozon tedavisi (OT) yaklaşık 100 yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde denenmiş bir tedavidir. OT antioksidan enzimleri uyarak oksidatif stresi azaltmakta ve enfeksiyon kontrolüne yardımcı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda OT'nin bilinen bu etkilerine ilaveten yara alanında iyileşmeyi hızlandırıcı etkilerinden daha önce bahsettiğimiz bazı büyüme faktörlerinin üretimini de artırmaktadır. Karmaşık düzenekler ve tedavi protokolleri gerektirmeyen bir tedavi olan OT kullanımı giderek yaygın hale gelmektedir.

Yük-basınç azaltıcı Yöntemler

İyileşmekte olan yara alanının basınca veya yüke maruz kalmaması gerekmektedir. Diyabetik yaralarda vücudun yükünün yaraya yansıtılmaması genellikle mümkün olamamaktadır veya bu amaçla hasta uzun bir süre immobil olmak zorunda kalmaktadır. Yara yüzeyindeki basıncı yayabilen özel hava basınç kontrollü ayakkabılar, yarım ayakkabılar, yaranın askıda kaldığı dizden kalçadan veya belden bağlanabilen

özel aparatlar geliştirilmiştir. Bu aparatların kullanımı ile yara iyileşmesinde daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Fakat mutlaka bu konuda uzman birisi tarafından hangi aparatın seçileceğine karar verilmelidir. Yanlış aparat seçimi mevcut yaraya ilaveten aparatın kendisinden kaynaklanan ikincil başka yararların açılmasına neden olabilmektedir. Bu aparatların kullanımı günlük visit ve debridman gereken yarası olan hastalar için uygun değildir. Granülasyon dokusunun iyice olgunlaştığı, enfeksiyon bulunmayan iyileşmeye yüz tutmuş yarası olan hastalarda denemelidir.

Kaynaklar

- 1- American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033-46.
- 2- Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther.* 2014 Aug;31(8):817-36.
- 3- Nuesch R, Rahm G, Rudin W, Steffen I, Frei R, Ruffli T, Zimmerli W. Clustering of bloodstream infections during maggot debridement therapy using contaminated larvae of *Protophormia terraenovae*. *Infection* 2002;30:306-9.
- 4- Sherman RA, Pechter EA. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol* 1988;2:225-30.
- 5- Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol*, 2 (2001), pp. 219-227.
- 6- Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, Wang J. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis.* 2014 Aug;25:32.
- 7- Kawabata T, Mitsui H, Yokota M, Ishino K, Oguma K, and Sano A. "Induction of antibacterial activity in larvae of the blowfly *Lucilia sericata* by an infected environment." *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 24, no. 4, pp. 375-381, 2010.
- 8- Woo KY, Keast D, Parsons N, Sibbald RG, Mittmann N. The cost of wound debridement: a Canadian perspective. *Int Wound J.* 2013 Jul 9. 122.
- 9- Rogers AA, Burnett S, Moore JC, Shakespeare PG, Chen WYJ. Involvement of proteolytic enzymes, plasminogen activators, and matrix metalloproteinases levels in the pathology of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 1995;3:273-83.
- 10- Stanic MM, Provo BJ, Larson DL, Kloth LC. Wound debridement with 25 kHz ultrasound.

- Adv Skin Wound Care 2005;18:484-90.
- 11- Hong CC, Nather A, Lee JK, Mao HT. Hydro-surgery is Effective for Debridement of Diabetic Foot Wounds. *Ann Acad Med Singapore*. 2014 Aug;43(8):395-9.
 - 12- Bahr S, Mustafi N, Hattig P, Piatkowski A, Mosti G, Reimann K, et al. Clinical efficacy of a new monofilament fibre-containing wound debridement product. *J Wound Care* 2011;20:242-53.
 - 13- Trial C, Brancati A, Marnet O, Téot L. Coblation technology for surgical wound debridement: principle, experimental data, and technical data. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012 Dec;11(4):286-92.
 - 14- Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 2014 Jul [cited 2014 Aug 1];134(1):141-51.
 - 15- UPDATE on Serious Complications Associated with Negative Pressure Wound Therapy Systems: FDA Safety Communication [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2011 Feb 24; updated June 3 2014.
 - 16- Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6;8.
 - 17- Mulder G, Tenenhaus M, D'Souza GF. Reduction of diabetic foot ulcer healing times through use of advanced treatment modalities. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014 Dec;13(4):335-46
 - 18- Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23.
 - 19- Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther*. 2014 Aug;31(8):817-36.
 - 20- Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e2
 - 21- Tecilazich F, Dinh TL, Veves A. Emerging drugs for the treatment of diabetic ulcers. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(2):207-17.
 - 22- Can A, Balci D. Isolation, culture, and characterization of human umbilical cord stroma-derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol* 2011;698:51-62.
 - 23- Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng* 2007;13(6):1299-312.
 - 24- Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *Int Wound J*. 2006;3(3):181-7.
 - 25- Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2005;18(5 Pt 1):258-66.
 - 26- Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:273475

GLİSEMİK KONTROLÜ TAYİNDE KULLANILABİLECEK ALTERNATİF YÖNTEMLER

Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ

Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara

HbA1c, Diabetes Mellitus'un (DM) gerek tanısında, gerekse de glisemik kontrol ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde standart laboratuvar testlerinden birisidir (1).

Tip 1 ve tip 2 DM'de yapılmış olan geniş prospektif araştırmalar HbA1c düzeyinin mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite riski ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir (2,3).

HbA1c ölçümünün açlık gerektirmemesi, günün herhangi bir zamanında bakılabilmesi, tam kandan çalışabilmesi, pre-analitik stabilite, biyolojik variabilitesinin azlığı, günler arası değişkenliğinin olmaması, stres ve egzersiz gibi akut faktörlerden etkilenmemesi, uzun dönem (2-3 aylık) glisemiyi yansıtması ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılması (algoritmalar) en belirgin avantajlarıdır. Dezavantajları ise; maliyeti, gelişmekte olan ülkelerde ulaşılabilirliğinin düşük olması, standardizasyonunun olmayışı, eritrosit yaşam süresi, etnisite gibi faktörlerden etkilenebilmesi, hemoglobino patiler, akut ve kronik kan kaybı gibi bazı durumlarda ölçümünde karışıklıklar olabilmesi, kan şekerindeki günlük veya kısa süreli oynamaları ve hipoglisemik atakları tam yansıtmasıdır (4).

HbA1c'nin bireysel glisemik geçmişi tam olarak doğru yansıtamayacağı birçok durum vardır (5). Bu vakalarda glisemik kontrol için diğer biyomarkırlar kullanılabilir. Bu durum özellikle komorbiditeleri, bilhassa anemisi olan hastalar için doğrudur. Ne yazık ki, HbA1c ortalama glukozla ve daha önemlisi, randomize çalışmalarda diyabetin vasküler ve nörolojik komplikasyonları ile iyi tanımlanmış korelasyon gösteren tek markırdır.

HbA1c diyabet kontrol düzeyi ile uyumlu olmadığında, anormal hemoglobin varyantları tarafından etkilenmeyen, alternatif bir değerlendirme metodunun seçilmesi önerilmektedir. Tedavi modifikasyonu sonrası plazma glukoz düzeylerindeki değişimi hızlı olarak yansıtan, metabolik olarak stabil, düşük biyolojik varyasyon gösteren ve kolay ölçülebilen alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar arasında üzerinde en çok çalışılanlar (6):

- Fruktozamin
- Glike Albumin
- 1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG)'dir.

Fuktozamin

Çoğunluğu albumin olmak üzere bütün glikalize proteinleri içeren bir ketoamindir. Serum proteinlerinin (başlıca albumin) non-enzimatik glukozilasyonu sonucu ortaya çıkar. Genellikle 2-3 haftalık geçmişe dönük glisemiyi yansıtır. Bu nedenle kısa süreli glisemik kontrolü yansıtmada HbA1c'ye üstündür. HbA1c ile genellikle iyi korelasyon gösterir. Ancak HbA1c ve fruktozaminin birbirine dönüştürülebileceğinin söylenmesine yetecek tutarlı veri yoktur. Ortalama plazma glukozunda her 60 mg/dl artış; HbA1c'yi %2, fruktozaminini 75 mmol artırmaktadır (7).

Bu testin nispeten çalışılması ucuz olsa da, standardizasyonu zor ve bireysel, yaş ve cinsiyete bağlı değişkenliği yüksektir. Üremi, hemoliz, lipemi, hiperbilirubinemi ve C vitamini kimyasal interferansa sebep olur. Bu nedenle C vitamini ölçümden önceki son 24 saat içinde kullanılmamalıdır. Serum protein konsantrasyonu ve yarı ömrünü etkileyen durumlarda ölçüm sonucu yanıltıcı

olabilir. Bu sebeple, serum albumin konsantrasyonu 3 gr/dl'nin altında olan kişilere uygulanması önerilmez. Fruktozamin, serum albuminine göre ayarlanmalıdır ki, klinik çalışmalar dışında sık yapılan bir şey değildir. HbA1c'den farklı olarak, anemi ve hemoglobin varyantlarından etkilenmez (8). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), fruktozaminin "HbA1c ölçümünden güvenilir sonuç alınmadığı durumlarda kullanılabilir bir analiz parametresi" olarak tanımlamaktadır ve tercih edilebileceği durumları; ortalama eritrosit ömrünü değiştiren durumlar ve hemoglobin varyantı varlığı, tedavide yapılan değişikliklerin kısa dönemdeki etkilerinin takibi ve diyabetli gebelerin izlenmesi olarak sıralamıştır (9).

Fruktozaminin yanıtıcı olarak düşük bulunabildiği başlıca durumlar; malnutrişyon, şiddetli yanıklar ve protein kaybına sebep olan diğer durumlar (enteropati, malabsorbsiyon, nefrotik sendrom), hipertiroidi, serum albumin konsantrasyonunda yükselme, başta immunglobulin A (IgA) olmak üzere serum immunglobulin konsantrasyonunda artışa neden olan hastalıklar (paraproteinemiler), siroz ve kronik hepatit gibi karaciğer hastalıklarıdır. Hipotiroide ise yanıtıcı olarak yüksek fruktozamin sonuçları görülebilir.

Fruktozamin ile diyabetin kronik komplikasyonları arasında ilişki bulunduğunu gösteren yeterince randomize kontrollü çalışma bulunmaması, takipte yaygın bir şekilde kullanılmasını engellemektedir. Glisemik kontrolün tayininde, HbA1c'nin yerine, tek başına veya hastanın kendisinin yaptığı evde kan şekeri monitorizasyonu (SMBG) ile birlikte, fruktozaminin kullanılması için kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Fruktozaminin güvenilirliğini araştıran başka çalışmalar gerekli değildir.

Glike Albumin

Albumin ve glukozun non-enzimatik bir oksidasyon reaksiyonu sonucunda bağlanmasıyla oluşan bir ketoamindir. İki-üç haftalık kısa dönemli glisemik kon-

trolü gösterir. Bu nedenle DM tedavisinin başlaması veya değişmesine bağlı olarak kısa dönemdeki glisemik değişikliklerden HbA1c'ye göre daha çabuk etkilenir. Albumin metabolizmasını etkileyen durumlar glike albumin seviyelerini etkileyebilir (nefrotik sendrom, hipertiroidi, glukokortikoid tedavisi vb.). Obezite ve sigara içenlerde düşük olmaya meyillidir. Hemoglobin bozukluklarından etkilenmeyen, postprandial plazma glukoz indeksidir. Postprandial hiperglisemi ile HbA1c'den daha iyi koreledir. Fruktozamine göre anemi, renal hastalık, gebelik, sirozdan etkilenmeme gibi avantajlara sahiptir. Fulminan tip 1 DM'de, glike albumin artışı HbA1c artışından daha fazladır. Glike albumin/HbA1c >3.2 olması, fulminan tip 1 DM ile tedavi olmamış tip 2 DM ayırıcı tanısında önemlidir (sensitivite % 97, spesifisite % 98) (10).

Glike albumin tip 1 ve tip 2 DM'de HbA1c ile güçlü korele bulunmuştur. Günlük 7 nokta kan şekeri ölçümlerinden belirlenen ortalama kan şekeri düzeyleri ile de iyi koreledir. Diyabetli hemodiyaliz hastalarında HbA1c'den daha iyi bir glisemik belirteçtir. DM'nin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir. Glike albumin ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasındaki ilişki anlamlı değildir (11).

1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG): Diyetle doğal olarak bulunan bir polioldür. Vücuttan tek atılım yolu renal yol ile olmaktadır. Sağlıklı kişilerde tamamına yakını (%99.9) renal proksimal tubuldeki SGLT (sodyum glukoz kotransporter)-4 tarafından aktif olarak reabsorbe edilir. Glukoz için renal eşik değeri aşıldığında, 1,5-AG'nin geri emilimi azalır, idrarla atılır ve serum düzeyleri 1-3 gün arasında anlamlı olarak düşer. Normal seviyelerine dönmesi yaklaşık 2 hafta sürer. Bu nedenle diyabetli hastalarda 2-14 günlük glisemik değerleri yansıtır (12). 1,5-AG reabsorbsiyonu mannoz, galaktoz ve fruktoz gibi SGLT-4 tarafından reabsorbe edilen monosakkaritlerin varlığından etkilenebilir. Günlük süt ürünleri kullanımı 1,5-AG düzeylerini anlamlı olarak düşürür. Cinsiyetler arası renal atılım hızı farklı

olduğundan, erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Irk ve etnik köken de 1,5-AG düzeylerini etkiler. Tip 2 DM'li Asya ve Afrikalılarda 1,5-AG düzeyleri beyaz ırka göre anlamlı olarak daha yüksektir (13).

İyi kontrollü DM hastalarında, 1,5-AG düzeylerinin postprandiyal hiperglisemiyi yansıttığı belirtilirken, HbA1c'nin bu dalgalanmayı tam olarak yakalayamadığı saptanmıştır (14). Bu nedenle, postprandial hiperglisemiyi yansıtmada HbA1c'den daha iyidir.

T2DM ile karşılaştırıldığında fulminant T1DM'de 1,5-AG anlamlı düşük iken, HbA1c açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (15). 1,5 AG özellikle gebelikte yardımcı olabilir. Tip 1 DM'li gebelerde 1,5-AG'nin glisemik değişiklikleri göstermesi açısından çok iyi bir belirteç olduğu, HbA1c'nin aksine hiperglisemi ataklarını yakaladığı bildirilmiştir. Üçüncü trimesterdeki 1,5-AG düzeyi makrozomi riski ile ilişkilidir. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) benzer glukoz değerleri bulunan gebelerin, 1,5-AG düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, gebelikte fizyolojik glukoz eşişindeki değişimin bireyler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanır (16).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 4-5 ve renal tubuler asidoz (RTA) gibi durumlarda 1,5-AG kullanımında sınırlamaların olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da, diyabete bağlı evre 1-3 KBH'de kullanımında sakınca olmadığı, bu hastalarda açlık plazma glukozu ve HbA1c ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karaciğerdeki de novo sentezinin azalması ve karaciğer hastalığına sekonder bozulan renal tubuler fonksiyon nedeniyle, karaciğer sirozunda serum 1,5-AG düzeylerinin, glukoz değerlerinden bağımsız olarak düşük olduğu bildirilmiştir (17).

Düşük 1,5-AG, DM ve komplikasyonları ile bağlantılıdır. Yüksek 1,5-AG düzeyleri ise koruyucu rol oynayabilir (4).

SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı bu biyo-belirtecini kesinliğini etkiler.

Sonuç olarak; HbA1c'nin glisemik geçmişi yansıtmayacağı birçok durum vardır. Kısa dönem glukoz kontrolünün alternatif serum markerleri hiperglisemiyi monitorize etme yeteneğimizi artırabilir. Her bir biyomarker spesifik sınırlamalara sahiptir ve hiçbiri tam olarak glisemik durumu yansıtmamaktadır. Bu hastalar için SMBG klinik karar vermede iyi bir yardımcı metod olabilir. Şu an için, HbA1c ortalama glukozla ve diyabetin komplikasyonları ile iyi korelasyon gösteren tek belirteçtir. Alternatif biyomarker seçeneklerine rağmen HbA1c hala altın standart testtir.

Kaynaklar:

1. ADA. Standards of medical care in diabetes—2007. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.1):S4-S41.
2. DCCT Research Group. 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. *NEJM* 1993;329:977-86.
3. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
4. Kim WJ, Park CY. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine* 2013;3(1):33-40.
5. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med* 2014;29(2):388-94.
6. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8(1): 9-19.
7. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, et al. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26(1):163-7
8. Schnedl WJ, Schnedl WJ, Krause R, et al. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000;23:339-44
9. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674-80
10. Kozuma T, Uemastu Y, Usami T, et al. Study of glycosylated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycosylated albumin measure-

- ment method. *Clin Chim Acta* 2004;346(2):135-43
11. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, et al. 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(1):282-90
 12. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(4):743-7
 13. Koga M, Murai J, Saito H, et al. Habitual intake of dairy products influences serum 1,5-anhydroglucitol levels independently of plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(1):122-5
 14. Herman WH, Dungan KM, Wolfenbutter BH, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *JCEM* 2009;94(5):1689-94
 15. Koga M, Murai J, Saito H, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with fulminant type 1 diabetes are lower than those in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2010;43(15):1265-7
 16. Nowak N, Skupien J, Cyganek K, et al. 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56(4):709-13
 17. Kim WJ, Park CY, Lee KB, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care* 2012;1;35(2):281-6

PREDİYABETİK VE DİYABETİK DÖNEMDE DEMANS VE KOGNİTİF FONKSİYONLARDA AZALMA

Prof. Dr. İlhan YETKİN¹, Uzm. Dr. M. Muhittin YALÇIN¹,
Uzm. Dr. Çiğdem ÖZKAN¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

Diyabet Mellitus (DM) “bulaşıcı olmayan salgın hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama dünya genelinde diyabet prevalansında artışı ve diyabetin çok önemli bir global problem haline geldiğini vurgulamak için kullanılmaktadır. DM’da dünya genelinde son 20 yılda neredeyse yedi kat artış görülmüştür. Türkiye’de de yaşanan nüfus artışı ve yaşam tarzı değişiklikleri ile yakından ilişkili olarak diyabet prevalansında artış mevcuttur. TURDEP-1 1997-98 yılları arasında yapılmış ulusal ölçekte geniş yapılandırılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada toplumun yarısından fazlasının kilo fazlalığı problemi olduğu ortaya konmuştur. TURDEP-1’de Türkiye’de diyabet sıklığı %7.7 olarak saptanmışken; 2010 yılında yürütülen TURDEP-2’ye göre erişkin toplumda diyabet sıklığı ilk çalışmadan bu yana geçen 12 yıl içinde, %90 oranda artarak %13.7’ye ulaşmıştır. Bu çalışmada diyabet tanısı konmuş olan hastaların yarısının diyabetli olduğunun farkında olmadığı görülmüştür. Prediyabet sıklığı ise iki kat artış göstererek, yaklaşık %28’e ulaşmıştır. Yine TURDEP-I çalışmasından bu yana, Türk halkının ortalama vücut ağırlığının kadınlarda 6, erkeklerde 8 kg arttığı saptanmıştır. Obezite %44 oranında artmıştır. Ülkemizdeki diyabetli sayısı 18 yaş üzeri toplulukta olmak üzere tahminen on milyon düzeyine ulaştığı tahmin edilmektedir. DM, değişik aşamalardan geçerek komplikasyonlu dü-

zeye gelmektedir. Bir çok diyabetlide bazı komplikasyonların riskinin DM tanısı konmadan öncede arttığı gösterilmiştir.

Prediyabet: Klasik diyabet tablosu tam olarak oturmadan önce, diyabet klinik belirtilerinin olmadığı ve ancak biyokimyasal bozuklukların olduğu aşama olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlama ise “Gizli Diyabet” olarak tanımlanır. Açlık glisemi düzeyleri genellikle 100 mg/dl üzerindedir. OGTT’de ise 2. Saat glisemi düzeyi bozulmuş glukoz toleransı (IGT)’de 140-199 arası, bozulmuş açlık glukozu (BAG)’da ise 140 mg/dl ve altında saptanır. Bu evrede olan bireylerde de hem ASKH gelişimi daha sık görülür ve hem de beyin fonksiyonlarında olumsuz değişimler görülebilir. Toplumdaki yaşam süresinin uzaması toplumun gelişmişliğinin, sağlık sunucularının önemli katkılarının ve çevrenin yaşam için daha uygun hale getirildiğinin bir göstergesi olabilir. Ancak uzun yaşamın belkide en önemli olumsuz yanı demans gibi sorunların ve AH hastalığının giderek daha da sık görülüyor olmasıdır. Demans hastalarında verbal yeteneklerde önemli düzeylerde kayıplar olduğu gözlenir. Bu hem diyabete bağlı gelişmiş olanlarda ve hem de vasküler nedenler gibi başka nedenlerden gelişen demansda görülür. Ancak diyabet bu tip hastalıkların daha erken yaşlarda ve daha hızlı gelişmesine neden olur.

Diyabetlilerde olduğu gibi Prediyabe-

tiklerde de Alzheimer (AH) riski artmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda Kognitif Fonksiyonlardan artmış AH ve vasküler demans riski, hafıza ve verbal akıcılıkta azalma, ileri glizilasyon son ürünleri (AGE) artışı ve oksidatif stres artışı biyolojik yaşlanmanın nedenleridir. AH etyolojisiyle ilişkili İnsülin düzeyleri santral sinir sistemi (SSS) Sıvısında normalden az saptanmıştır. Dolayısıyla insülinin beyinde çok önemli nörotrofik faktör olduğu belirtilmektedir.

Diyabetlilerde demans olasılığı 1.6 misli artar. Vasküler demans riski 2.2–3.4 katı artar. Bilişsel işlevlerde zaman içinde 1.2–1.5 misli daha fazla bozulma olur. Eğitimsiz bir kişinin 75 yaştan sonra demansa yakalanma riski, en az 8 yıllık eğitim almış birine göre iki kat fazla bulunmuştur. Eğitim ve sosyokültürel seviyesi yüksek olanlarda AH daha az bildirilmektedir. Alzheimerda (AH) ırk ve seks farkı tanımlanmasa da bazı araştırmalar Kadın/Erkek oranı 2/1 bildirmektedir.

Diyabeti olanlarda olmayanlara göre algılama hızı %65 daha yavaş saptanmış. 9 yıl takip edilmiş diyabetli ve diyabeti olmayan olgularda algılama hızında diyabetlilerde %65 daha fazla azalma saptanmış. 12 çalışmadan 9-11'i DM kognitif fonksiyonlarda azalmayla birlikte olduğunu göstermiştir. Kognitif fonksiyonlardaki azalma %60-80 oranında yaşlı erişkinlerde görülmektedir. Bazı AH'da; Kan-beyin bariyerinden insülin geçişinde bozukluk, İnsüline yanıt eksikliği ve/veya beyinde düşük insülin etkisi veya beyinde insülin direnci nedeniyle kognitif fonksiyon azalması olabileceği bildirilmektedir. AH'da beyin glukoz utilizasyonu ve enerji metabolizması bozulmuştur.

Streptozotosin (STZ) ile DM oluşturulmuş sıçanlarda kan-beyin bariyerinde glukoz transport sistemleri araştırılmış, sonuçta STZ ile DM yapılmış ratlarda kontrollara göre: glukoz transporter-

lerinde %43 azalma, plazma membranındaki glukoz transporterlerinde %50 azalma, yüksek dansiteli mikrozomlarda %38 azalma, düşük dansiteli mikrozomlarda ise %45 azalma saptanmıştır. Sonuç olarak beyinde insülin etkisi %15 azalmaktadır ve bu da kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır.

Erkek T1DM'de verbal zeka, somatosensorial testler, ossilasyon performansı daha kötü olduğu bildirilmektedir. DCCT, 18 yıl izlenen bireylerde HbA1c %7.4'ün altında olanlarda, HbA1c %8.8'in üstünde olanlara göre motor hız ve psikomotor etkinliğin daha iyi olduğu saptanmıştır. Komplike diyabetiklerde bilişsel fonksiyonlar daha kötü olarak saptanmıştır. 4 yaş öncesi DM ortaya çıkan çocuklarda, 4 yaş sonrası diyabet çıkanlara göre dikkat, işlem hızı, yürütme yetenekleri daha kötü olarak saptanmıştır.

T2DM'de kognitif disfonksiyon 1.7 misli artar, HbA1c>% 7.0 hafif kognitif bozukluk dört kat artar ve diyabet komplikasyonları ve hastalık süresi ile ilişkili olarak da kognitif fonksiyonlar azalır. Kronik hiperglisemi hem T1DM ve hem de T2DM'de mental ve motor yavaşlamaya, dikkat ve özellikli işlerde azalmaya, ayrıca nöral yavaşlama, kortikal atrofi, beyaz cevherde mikro yapılarada anomalilerin daha sık görülmesine neden olur. T2DM'de çok yüksek glisemi düzeyleri bozuk moral düzeyi ve kötü hafıza fonksiyonları ile birlikte gösterir. Ayrıca kronik hiperglisemi beyinde yapısal değişikliklere neden olabilir. T1DM ve T2DM'lilerde transient hipergliseminin de kognitif fonksiyonlar açısından negatif etkileri olduğu bildirilmektedir. Demansı olmayan diyabetli yaşlı hastalarda beyin atrofi şiddetlenmiş, Kognitif fonksiyonlar daha erken ve fazla azalma olduğu gösterilmiştir. T1DM ve T2DM'lilerde hafif veya orta düzeydeki akut hipoglisemi durumu ve öglisemik duruma göre

mental etkinliği azaltır. Bir alışmada Verbal IQ (VIQ), Full-scale IQ (FSIQ) hipoglisemik diyabetlilerde kontrollerden önemli oranda düşük saptanmıştır. Ayrıca çok düşük hipoglisemi (20 mg/dl altı) beyinde 30-60 dakikada nöronal nekroz, ekstraselüler aspartat artışı, alkaloz, düz EEG trasesi, laminar nekroz, gliosis, hemisferler arası asimetrik nöron ölümü gibi sorunların artırdığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak diyabet tanısı konmadan önceki süreç dahil olmak üzere, hem

T1DM, T2DM, glisemideki ani hızlı yükselme ve hem de hipogliseminin kognitif fonksiyonları önemli oranda bozan hastalıklar olduğu söylenebilir. Ayrıca diyabetlilerde insülin rezistansı ya da bozulmuş glukoz toleransı dönemlerinde bile kognitif fonksiyonlarda azalma görölmektedir. Diyabetik bireylerin yeteneklerinde ve kognitif fonksiyonlarındaki olumsuz değişim bu alanın dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu alanın dikkatli incelenebilmesi için daha hassas inceleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

DIYABETLİ HASTALARA ARA ÖĞÜN GEREKLİ Mİ?

Prof. Dr. Kamile GÜL
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversite Tıp Fak.
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahenesi. BD

Öğün

Yemeklerin servis edilip tüketildiği zaman olarak tanımlanmaktadır. Yeme olayı ana öğün ve ara öğün olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Ana öğün

Çoğunlukla geleneksel ve kültürel olarak kabul edilen kahvaltı, öğle ve akşam olmak üzere 3 öğün yemek yenilmektedir. Ara öğünler ise ana öğünlerin dışında yenilen öğünlerdir (kuşluk, ikindi, gece).

Epidemiyolojik kanıtlar göstermiştir

ki son yıllarda öğün sıklığı / ara öğün alımında artış mevcuttur. Ara öğün tüketiminin amacı: besinlerin termik etkisi ile metabolizmayı arttırmak, açlığı ve yemek isteğini azaltmak ve bir sonraki öğünde yemek yeme miktarını azaltmak, glikoz ve insülin kontrolünü sağlamak, Vucut ağırlığını ve vucut yağ depolarını azaltmak dolayısıyla obezitenin önüne geçmektir. Kilo kaybı ve/veya sağlıklı bir vücut ağırlığı için cazip bir diyet stratejisi olduğu varsayılmaktadır. Günde 5-6 öğün açlık hissini, enerji alımını ve vucut ağırlığını

Tablo 1:

Ana öğün	Ara öğün
<ul style="list-style-type: none">Geleneksel olan kahvaltı, öğlen, akşam. Öğünlerin zamanı ve miktarı öngörülebilirAçlık hissi gib fizyolojik bir durum tetiklerYemekten hemen önce kan glukozunda küçük bir düşme olurYemek sonrası doyumluk hissi oluşurYemek miktarı fazlaMikronutriyon da içerir	<ul style="list-style-type: none">Ana öğünlerin arasında 2-4 defaAçlık hissi yok, emosyonel, çevresel veya sosyal faktörler de tetikleyebilirKan glukozunda düşme yokturDoygunluk hissi yokturYemek miktarı daha küçükGenellikle makronutrisyon içerirGünlük enerji ihtiyacının %20 -23 oluşturur

azaltabilir. Obezite riski 3 öğün ve altında tüketenlerde %60, 3-4 öğün tüketenlerde %45, 5 öğün ve üzerinde tüketenlerde %30 artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 12 sağlıklı erkek iki gruba ayrılıyor. Hazırlanan sıvı diyetler (enerji değerleri yaş, boy, ağırlık değerlerine uygun enteral ürün) bir gruba günde 3 öğünde diğer gruba 6 öğünde verilmiştir. Günde 6 öğün verilen grubun insülin değerlerinin, 3 öğün tüketen gruptan daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Bununla birlikte yeme sıklığının insan sağlığı ve ömrü üzerine etkisi belli değildir.

Gerçekler nasıl ?..

Mevcut literatürlerde öğün sıklığı ve ara öğünün metabolik değişiklikler, enerji dengesi ve kilo yönetimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Gözlemsel çalışmalarda günde üç'den daha fazla öğün tüketmenin overweight ve obezitede rol oynadığı, daha sık öğünün artmış gıda stimülasyonu ile daha fazla enerji alınmasına neden olduğu ve enerji dengesini zorlaştırdığı görülmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda da daha sık öğün enerji alımında veya vucut ağırlığında azalma ile ilişkili bulunmamıştır. Yeme sıklığındaki artış tüm yaş gruplarında artmış vucut kitle indeksi (VKİ) ile birlikte dir. Diyetin kompozisyonu yeme sıklığından daha fazla VKİ ile ilişkilidir (altı kat fazla). Ara öğün sıklıkla epidemik obeziteye katkıda bulunur. Birçok epidemiyolojik çalışmada ara öğünün obezite etyolojisinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir.

Azalmış yeme sıklığı kronik hastalık gelişimini önler. Laboratuvar hayvanlarında azalmış yeme sıklığı daha düşük oksidatif hasar ve daha büyük strese direnç nedeniyle yaşam sürelerini uzatmıştır. Farelerde intermittant açlık (günaşırı açlık veya haftada 2 gün açlık gibi) yaşam süresini uzatmış, glukoz toleransı, insülin sensitivity ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) insidansı üzerine pozitif etkileri olmuştur.

Sık yemek tüketimi enerji harcanmasını artırır mı ?

Çalışmalarda günde 1-2 büyük öğün veya üç defa normal öğün veya beşden daha fazla küçük öğün tüketmenin enerji harcaması üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Az ve sık yemek yemek plazma glukoz konsantrasyonunu gün boyunca göreceli olarak sabit tutacağından daha iyi iştah kontrolüne yol açacağı düşünülürken yapılan bir çalışmada günde 3 ana öğün ve 6 öğünün (ana+ara) karşılaştırıldığında 24 saatte enerji harcanması ve yağ oksidasyonu açısından fark tespit edilmemiştir. Ara öğün zamanı ne olursa olsun bir sonraki öğün de yemeği isteğini azaltmada ve yemeğin enerjisini azaltmada başarısız olmuş, dolayısıyla daha yüksek günlük enerji alımına yol açmıştır. Ara öğün doyunluğa etki etmemiştir. VKİ>30 kg/m², 18-60 yaş arası 93 hastanın alındığı bir çalışmada ara öğün alan (3Ana+3ara) ve almayan (3Ana) hastalar 1 yıllık takip edilmiş ve kilo kaybı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak sağlıklı bireylerde öğün sıklığı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yeme sıklığının kilo kaybı üzerine veya kilonun idamesinde herhangi bir etkisi olmadığı düşüncesi ağır basmaktadır.

Diyabetik hastalarda ara öğün

Tıbbi beslenme tedavisi diyabet tedavisinin önemli bir bileşenidir. Diyetin miktarı, kalitesi ve sıklığı önemlidir. Diyabetik bireylere kan glukoz kontrolü için düzenli öğün tüketmeleri ve öğün atlamamaları önerilmektedir. Genel olarak tavsiye edilen sık ve az gıda tüketimidir, Ancak bunun etkisi bilimsel destekten yoksundur. Amerikan Diyabet Derneği üç ana öğün ve öğünler arasında ara öğün alınmasını ve öğünler arasında en fazla 5-6 saatlik aralıklar olmasını önermektedir. Diyabetik hastada farmakolojik tedavi gibi tıbbi beslenme tedavisi de bireyselleştirilmelidir. Diyabetik bireyin yaşına, yaşam tarzına, egzersiz yapma yapmamasına, diyabetin tipine (tip 1, tip 2, gestasyonel diyabetes mellitus gibi),

hastanın aldığı antidiyabetik ilaca, insülinin tipi (kısa etkili, hızlı etkili, orta etkili veya uzun etkili), insülin tedavi protokolüne (bazal, karışım, bazal bolus insülin tedavisi, insülin pompası) göre değişebilir.

Diyabetik hastalarda ara öğün tüketiminin amacı: hipoglisemiyi önlemek, postprandiyal hiperglisemiyi azaltmak, bir sonraki öğünde yemek yeme miktarını azaltmak ve obezitenin önüne geçmektir.

Hipoglisemi yapan diyabet ilaçları insülin salgılatıcılar (Pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler, Etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır) ve insülinlerdir. Yapılan bir çalışmada repaglinid alan hastaların ara öğün almalarına gerek olmadığı gösterilmiştir. Sulfonilüreler ve glinidler de dahil olmak üzere oral antidiyabetik alan 54 tip 2 DM hastası: 3 ana ve 3 ara öğün alan hasta grubu ve kahvaltı (saat: 06-10), öğle (saat:12-16) olmak üzere 2 ana öğün alan hasta grubu olarak ikiye ayrılıyor. Çalışmanın sonunda diyabetik hastalarda iki büyük öğünün altı küçük öğünden daha iyi olduğu belirtiliyor. Günde 2 defa yemenin: kiloya, hepatic yağ içeriğine, açlık plazma glukozuna, C-peptide, glukagona ve oral glukozu insülin duyarlılığına olan etkisi daha üstün bulunuyor. Yeme sıklığının glukoz yıkım hızına ve beta hücre fonksiyonuna etkisi anlamlı bulunmuyor. Sonuç olarak tip-2 diyabetik hastalarda iki küçük öğün yerine bir büyük öğün tüketmenin özellikle lifden zenginse glisemik kontrolde daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca büyük bir öğünden sonra, daha küçük 6 öğüne göre postprandiyal termogenik cevap da daha iyi tespit edilmiş.

İnsülin kullanan hastalara bakacak olursak: Tip-1 DM yapılan bir çalışmada hem öğün atlamak hem de ikiden daha fazla ara öğün almak daha yüksek HbA1c ve LDL ile ilişkili bulunmuş. Öğün yerine ara öğün almakta daha yüksek şeker, yağ alımı ve daha düşük fiber alma ile ilişkili bulunmuş ve yine ara öğün tüketimi daha yüksek HbA1c ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaların aksine tip-1 DM'de artmış yeme sıklığı

gün içinde daha az insülin ihtiyacı ve daha düşük glukoz değerleri ile birlikte olduğunu belirten ve yeme sıklığının artışının iyi metabolik kontrol ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur.

Bazal bolus insülin rejimi ve insülin pompası, karışım insülinlere göre öğün zamanlarında esnekliğe imkan sağlar ve öğünler arasında ara öğün ihtiyacını azaltır. Bazı klavuzlarda tip-1 DM'li çocuk ve adolesanlara yatmadan önce karbonhidrat içeren bir ara öğün almaları önerilmektedir. Ancak bu öneri pik yaptığı için NPH kullanan hastalar için geçerlidir. Ara öğüne zorlamak gece hiperglisemi nedeniyle kan glukozunda suboptimal kontrol ve gereksiz kalori alımı nedeniyle obeziteye katkı da sağlayabilir. Özellikler regüler insan insülini alan hastalarda insülin enjeksiyonundan iki saat sonra ara öğün almak hipoglisemi riskini azaltmak açısından önemlidir. Tip-1 diyabetik hastalarda gece ara öğün alanlar ve almayanlar arasında gece hipoglisemisi açısından fark gözlenmemiştir. Gece hipoglisemisini önlemek için insülin glargin kullanan hastaların yatarken ara öğün almaları şart değildir. İnsülin pompası kullanan hastalar Yatarken ara öğün almak veya almamak gece hipoglisemisin etkilememiş. Gece ara öğün tavsiyesi bireyselleştirilmelidir. Mevcut kanıtlar dahilinde ara öğün almak her diyabetik hastaya düzenli olarak önerilmemektedir. Uzun diyabet süresi, hipoglisemiyi fark etmeme, öncesinde fiziksel aktivite yapmak, alkol almak, bedtime kan glukozu düşük ise (7 mmol/L) özellikle gece ara öğünü önemlidir.

Gebelik ve ara öğün

Normal gebelerde ilk trimesterde ek 150 kal önerilmektedir. Pek çok ülkede gebelere ara öğün verilmektedir. Klavuzlar doğrultusunda da gebe kadınların diyetine dört ara öğün eklenmesi önerilmektedir. İngiltere ve isviçre gibi ülkelerde yedi sağlıklı ara öğün önerilmektedir.

Gestasyonel DM'de ideal karbonhidrat miktarının cinsinin ve gün içinde dağılımının ne olması gerektiği ile yeterli

kanıt yoktur. Genel öneri günlük karbonhidrat miktarının 175 gr altında olmaması ve total kalori için de karbonhidrat miktarı %40-45 ile sınırlandırılmasıdır. Öğün sıklığı ise üç küçük yada orta büyüklükte öğün + 2-4 ara öğün şeklindedir. Gebelikte özellikle sabah hiperglisemisi daha fazla olduğu için kahvaltıda 15-30 gr karbonhidrat verilmeli ve kalanı gün içinde dağıtılmalıdır. Anneden bebeğe sürekli glukoz geçişi olduğundan hipoglisemiyi önlemek için düzenli öğün ve ara öğün önemlidir. İnsülin kullanan gebeler öğün ve ara öğünde ve yatmadan önce düşük glisemik indeksli-yavaş abzorbe olan karbonhidrat almaları postprandiyal hiperglisemi-hipoglisemi ve gece hipoglisemisini azaltır. Meyveler düşük yağ ve kalori ile ideal ara öğünlerdir.

Laktasyon

İnsülinle tedavisi alan laktasyonlardaki kadınlar hipoglisemiden korunmak için emzirme sırasında veya öncesinde karbonhidrat içeren ara öğün yemelidir.

Diyabet Egzersiz ve Ara öğün

Oral antidiyabetik alan tip-2 DM'de, sulfonilüreler kullanmıyorsa doz ayarına genel-

likle gerek yoktur. Tip-1 diyabetik hastalar ve insülin kullanan tip-2 DM'liler egzersiz öncesi, egzersiz sırasında ve sonrasında yeterli ve ek ara öğün almalıdır ve aynı zamanda insülin dozlarında ayarlamalıdır. Diyabetikler fiziksel aktivite artışında ara öğün almak veya gıda alımını arttırmak yerine insülin dozunu ayarlamayı tercih etmelidirler. Planlı egzersizlerde hızlı etkili insülinler egzersizin ağırlığına göre %30-50 oranında azaltılmalı, egzersizin etkisi (yapılan egzersizin ağırlığına ve süresine göre) uzayabileceğinden bazal insülin dozu da %10-20 azaltılır ve özellikle yatmadan önce ara öğün alınmalıdır.

Özet olarak her diyabetik hastanın ara öğün alması şart değildir. Analog insülin (hızlı etkili ve uzun etkili) kullanan, pompa tedavisi alan hastalar ara öğün için zorlanmamalıdır. İnsülin veya insülin sekretekoku ile tedavi edilenlerin öğün zamanı karbonhidrat içeriği tutarlı olmalıdır. Gebe hastalar mutlaka ara öğün almalıdır. Özellikle plansız yapılan egzersizlerde hipoglisemiden korunmak için ara öğün alınmalıdır. Yani medikal tedavi gibi ara öğünde hastaya göre bireyselleştirilmelidir.

YENİ VE FARKLI BİR DPP-4 İNHİBİTÖRÜ: LİNAGLIPTİN ARA ÖĞÜN GEREKLİ Mİ?

Uzm. Dr. Şengül BEYAZ¹, Doç. Dr. Kubilay ÜKİNÇ²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

²Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Florence Nightingale Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi

GİRİŞ

Tip 2 diyabet mellitus (DM) dünya çapında pandemic halinde hızla yayılmaya devam etmektedir. Dünya çapında 1980 yılında 153 milyon diyabetli hasta varken 2008 verilerinde 347 milyona çıkmıştır (R!). Bu hastalığın yaygınlaşması ile çok çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmesine yol açmıştır. İncretin bazlı tedaviler de bu gelişmelerden birisidir. Özellikle Dipeptidil peptidaz-4 enziminin (DPP-4) inhibisyonu ve elde edilen GLP-1 ve GIP konsantrasyonlarındaki artış, gerek glukozaya bağlı insülin sekresyonu gerekse de glucagon baskılanmasında Tip 2 DM tedavisinde günümüzde çok önemli bir yer tutmaya başlamıştır.

Linagliptin, gerek FDA gerekse de EMA tarafından Amerika ve Avrupa'da onaylanmış

bir DPP-4 inhibitörüdür.

Linagliptin Farmakodinamik Özellikleri:

- Linagliptin, yüksek selektiviteye sahip, kompetitif ve reversible DPP-4 inhibisyonu yapmaktadır.
- DPP-4 ü doza bağımlı inhibe etmektedir.[1, 2]
- Tip 2 DM tik hastalarda uzun süreli DPP-4 inhibisyonu yapmaktadır [3-5].
- Linagliptin DPP-8 ve 9'a göre DPP-4'e >10000 kat daha selektiftir (Tablo 1) [6].
- DPP-4 enzimine bağlanır ve DPP-4 den diğer gliptinlere göre daha geç ve yavaş ayrılır. Bu da bu molekülün 24 saat boyunca etkili DPP-4 inhibisyonu yapmasına sebep olur.

Tablo 1: Linagliptinin DPP-4 spesifite kıyaslaması.

	QPP/DPP2	DPP8	DPP9
Linagliptin	>100.000	40.000	>10.000
Sitagliptin	>5.500	>2.660	>5.550
Vildagliptin	>100.000	270	32
Saxagliptin	>50.000	390	77

- Doza bağımlı olarak GLP-1 ve GIP artışında bulunmaktadır [1, 5].
- İn vitro çalışmalarda, β -hücrelerinin fonksiyonlarını artırmakta ve adacıkların diyabete ikincil maruz kaldığı oksidatif stresi azaltmaktadır [7].
- Glukoz tolerans testi sonrası insülin salınım piklerini artırmaktadır [4].
- Preklinik olarak Renoprotektif etkisi vardır.
- Preklinik olarak KVS hastalıklarını azaltıcı etki
- Kilo ya etkisi yoktur [8].
- EKG de QTc uzatmaz [9].

Linagliptin Farmakokinetik Özellikleri:

- Oral biyoyararlanımı %30 civarındadır.
- Oral alımından 1.5 saat sonra pik konsantrasyona çıkar.
- Doz her gün alındıktan sonra 3. Gün dozundan sonra plazmada sabit konsantrasyona oturur.
- Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (Tablo 2.).
- Çok düşük konsantrasyonda serbest formu kalır.
- Linagliptin minimalmetabolizmaya uğrar.
- Primer olarak safra yolu üzerinden fecesten değişmeden atılır.

- <%5 den azı renal yolla ıtrah edilir.
- Metformin, warfarin, glibenclamid, simvastatin, oral kontraseptifler gibi sitokrom sistemi etkileyen ilaçlar ile etkileşmemektedir.
- CYP3A4 stimülatörleri (Rifampisin, Ritonavir) ile beraber kullanılır ise plazma dozu azalabilir.

Etkinlik:

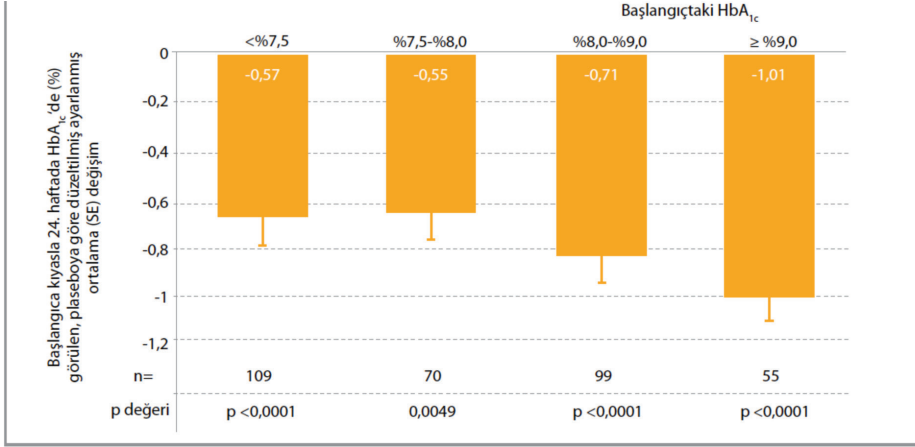
- Linagliptin monoterapide çift-kör multi-merkez çalışmalarında plaseboya göre 52 hafta sonunda bile açlık kan şekeri ve HbA1c azaltılmasında plaseboya göre belirgin derecede etkin olduğu saptanmıştır (Şekil 1.) [4, 10, 11].
- Metformin ile kombinasyonunda ise, hastaların başlangıç HbA1c seviyelerine göre değişmekle beraber, metformin monoterapisine linagliptin eklenmesi HbA1c de ek olarak % 0,4-1,1 ek düşüş sağlamıştır [12-14].
- Pioglitazon, Sulfonilüre ve metformin ile yapılan birden fazla kombinasyon çalışmalarında tedaviye linagliptin eklenmesi HbA1c yi plaseboya göre sırasıyla %1, %0,8 ve %0,7 oranında düşürmüştür [15-18].
- Linagliptin insülin kullanan hastalara eklendiğinde ise HbA1c >%0,5 üzerinde azaltılabildiği gibi ek olarak Li-

Tablo 2:

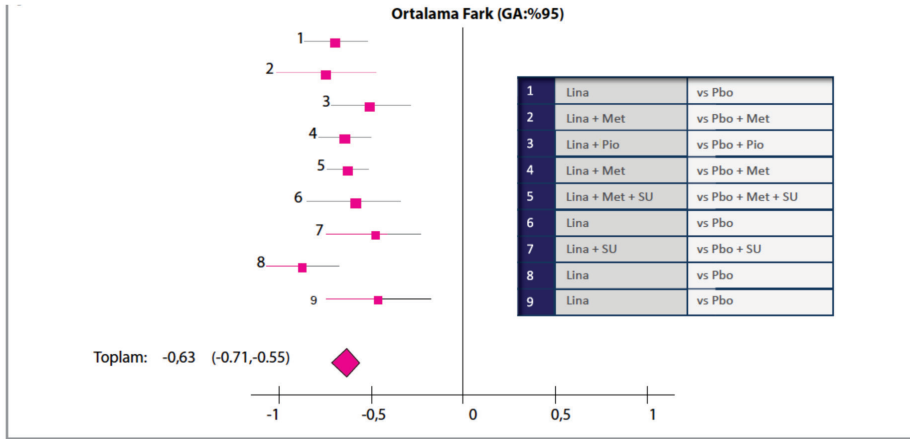
	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
Hacmen dağılım, l	1.110	151	198	70
Proteinlere bağlanma oranı, %	70-80	<10	38	9,3
Yarılanma ömrü/ terminal yarılanma ömrü, saat	12/>100	2,5 3,1 (aktif metabolit)	12,4	2-3

ort lo 2. gnr gliptin armr kokinetik / zellikleri

Şekil 1: Linagliptinin DPP-4 spesifite kıyaslaması.



Şekil 2: Linagliptinin kombinasyon tedavisinde ek yarattığı etkinlik.



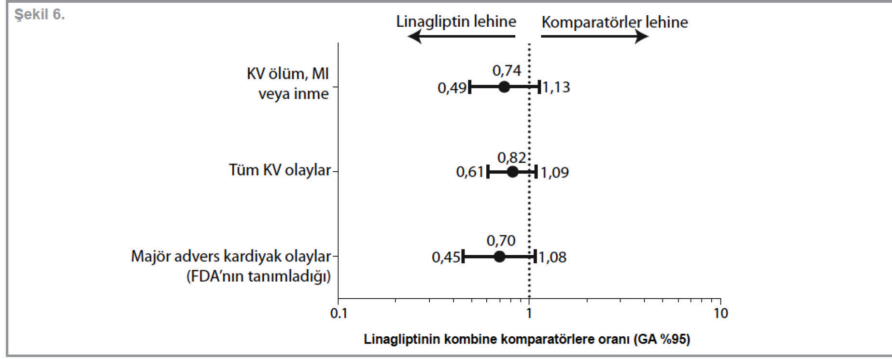
nalagliptin kullanan grupta insulin dozu artırılması daha az olmuştur (Şekil 2) [18].

Özel Hasta Grupları Renal Yetmezlik:

- Linagliptin hafifden şiddetliye kadar

tüm renal yetmezlik vakalarında test edilmiştir.

- Tüm bu klinikteki hastalarda ek bir komplikasyona sebep olmadan HbA_{1c} seviyelerini %0,6-0,8 arasında düşürmüştür [19-21].
- Çalışmalarda Tip 2 diyabetik hasta-

Şekil 3: Linagliptinin havuzlanmış KVS non-inferior datası

larda nefropati gelişimi üzerine mikroalbuminüriyi, makroalbuminüriye geçişi, son dönem renal yetmezliğe gidişi HbA1c azaltma oranından etkilenmeksizin azalttığı gösterilmiştir [19].

Hepatik Yetmezlik

- Hepatik yetmezlik derecelerinde ve safra yolu obstrüksiyonunda yan etkisi ve etkinliği bozulmamaktadır. Fakat bu kliniklerde ilaç modifikasyonu gerekebilir.

Yaşlı hastalar

- >70 yaş hastalarda kullanımında diyabet süresine bakmaksızın Linagliptinin tedaviye eklenmesi güvenli bir şekilde HbA1c yi ortalama %0,5 azaltmıştır [22].

Yüksek KVS Riskli Grup

- Linagliptinin günümüzde sert son noktalı non-inferior çalışması devam etmektedir. Fakat yaklaşık 5000 hastasının üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen havuzlanmış sonuçlara göre yüksek riskli hastalarda diğer kıyaslanan antidiyabetik ilaçlara göre non-inferior ve kalp yetmezliğine ikincil yatışları da artırmamaktadır (Şekil 3) [23].

KAYNAKLAR

1. Forst, T., et al., The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(6): p. 542-50.
2. Heise, T., et al., Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(8): p. 786-94.
3. Deeks, E.D., Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2012. 72(13): p. 1793-824.
4. Del Prato, S., et al., Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(3): p. 258-67.
5. Rauch, T., et al., Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*, 2012. 3(1): p. 10.
6. Thomas, L., et al., (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylm ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. 325(1): p. 175-82.
7. Shah, P., et al., The DPP-4 inhibitor linagliptin restores beta-cell function and survival in human

- isolated islets through GLP-1 stabilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(7): p. E1163-72.
8. Lehrke, M., et al., Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-controlled Studies. *Clin Ther*, 2014. 36(8): p. 1130-46.
 9. Ring, A., et al., The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and supratherapeutic doses. *Br J Clin Pharmacol*, 2011. 72(1): p. 39-50.
 10. Kawamori, R., et al., Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(4): p. 348-57.
 11. Barnett, A.H., et al., Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(12): p. 1145-54.
 12. Taskinen, M.R., et al., Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(1): p. 65-74.
 13. Ross, S.A., et al., Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28(9): p. 1465-74.
 14. Haak, T., et al., Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2012. 14(6): p. 565-74.
 15. Bajaj, M., et al., Linagliptin improved glycaemic control without weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone: a 24-week randomized, double-blind study. *Diabet Med*, 2014. 31(12): p. 1505-14.
 16. Lewin, A.J., et al., Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2012. 34(9): p. 1909-19 e15.
 17. Owens, D.R., et al., Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med*, 2011. 28(11): p. 1352-61.
 18. Yki-Jarvinen, H., et al., Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*, 2013. 36(12): p. 3875-81.
 19. Groop, P.H., et al., Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*, 2013. 36(11): p. 3460-8.
 20. McGill, J.B., et al., Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013. 36(2): p. 237-44.
 21. Groop, P.H., et al., Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab*, 2014. 16(6): p. 560-8.
 22. Barnett, A.H., et al., Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013. 382(9902): p. 1413-23.
 23. Johansen, O.E., et al., Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*, 2012. 11: p. 3.

GASTRİK BAYPAS SONRASINDAKİ DİYABET REMİSYONUNU OPERASYON ÖNCESİNDE BELİRLEYEBİLİR MİYİZ?

Prof. Dr. Dr. M. Eda ERTÖRER

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi, Adana

Obezite tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur ve prevalansı 1980-2014 yılları arasında iki kattan daha fazla artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2015 Obezite Raporu'na göre 18 yaş üstü nüfusta 1.9 milyar insan fazla kiloludur ve bunların 600 milyonu obezdir. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) prevalansı, obeziteyi artıran çevresel etmenler nedeni ile; sedanter yaşam, aşırı kalori alımı gibi, artmaktadır. Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, günümüzde her 11 kişiden biri diyabetiktir ve bu oran, 2040 yılında her 10 kişiden biri, toplamda 642 milyon diyabetik insan olarak öngörülmektedir. Tip 2 DM, etyolojisinde çoklu faktörleri barındıran heterojen bir bozukluktur ve bu faktörlerden en önemlisi obezite olarak öne çıkmaktadır. Gözlemsel çalışmalar, kilo artışı ile tip 2 diyabetes mellitus (DM) arasında doğru bir orantı göstermektedir. Normal kilolu bireylere göre obezlerde Tip 2 DM'ye yakalanma riski kadınlarda 93 kat, erkeklerde 42 kat artmaktadır. Kilo kaybı ile diyabet gelişimini büyük oranda engellemek mümkündür. Bariatrik cerrahi, Yunanca ağırlık için kullanılan "baros" adlı kelimeden türemiş, ağırlık

azaltmayı hedefleyen işlemlere verilmiş isimdir. Bu girişimler, gıda alımını ve/veya alınan gıdanın emilimini azaltarak kilo alımını engellemeyi hedefler. Hormonal ve nöral etkilerle olumlu metabolik sonuçlara yol açabilirler. Bariatrik operasyonlar üç ana grupta toplanmaktadır.

1. İntestinal operasyonlar

- A. Jejenokolik şant
- B. Jejenoileal baypas (JIB)

2. Gastrik operasyonlar

- A. Horizontal gastropласти
- B. Gastro-gastrotomi ile birlikte horizontal gastropласти
- C. Gomez'in horizontal gastropласти
- D. Gastrik bantlama
- E. Vertikal bantlı gastropласти (VBG)
- F. Silastik halka VBG

3. Kombine intestinal ve gastrik operasyonlar

- A. Roux-en Y gastrik baypas (RYGB)
- B. Biliopankreatik diversiyon (BPD)

Tablo 1: SOS-verileri-Cerrahiden 2 yıl sonra ortalama VKI kaybı ve DM remisyon oranları (%)

	% VKI kaybı	%DM remisyonu
Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band	49	57
Roux-en-Y gastrik baypas	63	80
Biliopankreatik diversiyon	73	95

C. Duodenal çevirme ile birlikte biliopankreatik diversiyon (BPD/DS)

Tip 2 DM olan morbid obez hastalarda bariatrik cerrahinin glukoz kontrolünü büyük oranda sağladığı literatürde bildirilmiştir. Bu konudaki meta-analizlerin, derlemelerin çoğunda kullanılan veriler Swedish Obese Subjects study (SOS) adlı çalışmaya dayanmaktadır. Bu ileri-dönük araştırmaya, Eylül 1987-Ocak 2001 tarihleri arasında, 37-57 yaş aralığında, vücut kütle indeksi (VKI);-kadınlar ≥ 38 kg/m², erkekler ≥ 34 kg/m² olan 4047 gönüllü alınmıştır. Olgular konvansiyonel grup (n=2037) ve cerrahi grup (n=2010) olmak üzere 2 ana gruba ayrılmıştır. Cerrahi müdahaleye onay veren grupta olguların 367'sine ayarlanabilir/ayarlanmaz gastrik bantlama, 1369'una vertikal bantlı gastropласти (VBG) ve 265'ine gastrik baypas (GBP) uygulanmış ve 20 yıla kadar uzayan bir sürede takipleri yapılmıştır.

Anılan SOS adlı çalışma, obezite tedavisinin pek çok yönünde; kilo kaybı ile diyabet remisyonu sağlanması dahil, literatüre yön veren bir çalışmadır. Ancak, çok uzun süreye yayılmış olması nedeni ile önemli kısıtlılıkları vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri cerrahi gruba en çok uygulanmış operasyon modalitesi olan VBG'nin, günümüzde artık pek kullanılmamakta olmasıdır. Bu durum, bulguların günümüz cerrahi pratiği ile yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmanın başlangıç yılı olan 1987'den beri diyabet tanımlama kriterleri, dolaşım glukoz düzeyi ölçüm metodolojisi, diyabet tedavisinde kullanılan ajanlar, diyabet takip ve tedavi hedefleri neredeyse tamamen değişmiştir. Bu nedenlerle, yalnızca SOS verilerine dayanarak bariatrik cerrahide diyabet remisyonunun ön belirteçlerini netleştirmek mümkün değildir. Anılan tüm kısıtlılıklarına rağmen, SOS çalışmasında kısa dönem diyabet remisyon oranları konvansiyonel grupta %21 iken, cerrahi grupta %72'lerde olarak raporlanmıştır. On yıllık takip sonunda bu oran yine cerrahi yapılan grup lehine izlenmektedir; %13 ve %36.

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) 2011'de bariatrik cerrahi endikasyonlarını

(öncelik sırasına göre) şu şekilde sıralamıştır:

- Tip 2 DM ve VKI>40 kg/m² birlikteliği,
- Kötü kontrollü tip 2 DM (hbA1c >%7.5) ve 35 >VKI>40 kg/m² birlikteliği,
- Kötü kontrollü tip 2 DM (hbA1c >%7.5) ve 30 >VKI>35 kg/m² birlikteliği.

Literatürdeki ilgili çalışmaların çoğunluğu VKI 35kg/m² ve üstünde olan olguları ele almaktadır. Ancak, diyabet remisyonunda, bariatrik cerrahi öncesi VKI düzeyi her zaman için belirleyici olmayabilir. Bazal VKI ve cerrahi sonrası kilo kaybı oranlarının diyabet remisyonu üzerine etkilerini değerlendiren analizlerde, başlangıç VKI'nin değil, bariatrik cerrahi sonrası toplam kilo kaybı miktarının etkili olduğu gösterilmiştir.

Diyabet remisyon kriteri olarak hiçbir antidiyabetik ajan kullanmadan açlık plazma glukozunun 100.8mg/dl altında olmasını temel alan, literatürdeki 3 çalışmanın harmanlandığı bir çalışmada, 2 yılın sonunda diyabet remisyonunun cerrahi kolda (n=415) %64, medikal kolda (n=312) %15 olduğu gözlenmiştir. Cerrahi tipine göre yapılan alt analizde yalnızca gastrik operasyonlara göre, gastrik diversiyon operasyonlarında diyabet remisyon oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur, sırası ile; %60 ve %76. Bu çalışmada, genç yaş, kısa diyabet süresi, düşük açlık glisemi düzeyi ve antidiyabetik ajan kullanmamanın, cerrahi sonrası 2 yıllık takip sonunda diyabet remisyonu için önemli belirteçler olduğu raporlanmıştır. Düşük bazal hbA1c ve bel çevresi takipte daha iyi glisemik kontrolün beklenebileceğini öngörmüştür. Cerrahi girişim tipinden bağımsız olarak, açlık plazma glukoz düzeyi (≤ 137 mg/dl), diyabet süresi (≤ 1.5 yıl) ve VKI (≥ 44 kg/m²) diyabet remisyonunu öngörmüştür. Diyabet süresi 1.5 yıl ve altında olanlarda, açlık plazma glukozu 137 mg/dl altında olanlarda, insülin kullanmayanlarda gastrik küçültücü cerrahi girişimlerin yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

Ülkemizde son zamanlarda sıklıkla uygulanan sleeve gastrektomi işlemi ile RYGB'nin diyabet kontrolü üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışmada, 12 aylık takibin so-

nunda, iki cerrahi metodun da benzer düzeylerde glisemik kontrole neden olduğu raporlanmıştır. Başka bir çalışmada, RYGB'nin LABG ve yaşam tarzı değişikliği grubuna göre parsiyel veya komplet diyabet remisyonunda daha etkili olduğu görülmüştür, sırası ile; %40, %29 ve %0. Bariatrik cerrahi sonrası 2 ve 10 yıllık takiplerde, benzer düzeylerde kilo kaybı varlığında, yalnızca gastrik işlemlere göre GBP işlemlerinin, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri bakımından üstünlüğü gösterilememiştir. Uzun dönem diyabet remisyonunda toplam kilo kaybının miktarı önemlidir. Çalışmalarda, maksimal glisemik düzelmeye, bariatrik cerrahi sonrası genellikle 3. ay civarında ulaşılması, diyabet ilaçlarında azaltma/bırakma oranlarının maksimum kilo kaybına ulaşmadan önce gerçekleşmesi, bu yöntemlerin kilo kaybına ek olarak, muhtemelen intestinal hormonal değişiklikler üzerinden de etkiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sjöström L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, et al. Swedish obese subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 465-79.
2. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and Cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
3. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
4. Sjöholm K1, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia* 2015; 58: 1448-53.
5. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2016; 39: 166-74.
6. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-76.

SODYUM KARMAŞASI- NEREYE KADAR KISITLANMALI VE DİYABETİK NEFROPATİDE PROTEİN KISITLANMALI MI?

Prof. Dr. Mahmut İlker YILMAZ
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nefroloji Bilim Dalı

DİYABETİK NEFROPATİDE PROTEİN KISITLANMALI MI?

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde salgın halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH erken döneminde (Evre 1-2-3) tanı konulabildiği takdirde tedavi şansı yüksek bir hastalıktır. Bununla birlikte toplum düzeyinde KBH farkındalığının düşük olması ve bu nedenle erken tanı oranlarının düşmesi hastalığın Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) ilerlemesine neden olmaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalar, KBH farkındalığının % 10'un altında olduğunu göstermiştir. KBH'ye bağlı 2-4 klinik belirteci olan hastalarda bile farkındalık oranı %10'u geçmemektedir. Türkiye'de ise farkındalık düzeyi daha düşüktür. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasına (CREDIT) göre ülkemizde KBH'nin farkındalığı %2'nin altındadır. Düşük farkındalık nedeniyle hastalık (SDBY) evresine ilerlemektedir. KBH yüksek morbidite ve mortalite oranları ile hasta sağlığını, uygulanması gereken renal replasman tedavileri ile sağlık bütçesini tehdit etmektedir.

Tüm dünyada erişkinlerin yaklaşık %10'unda çeşitli evrelerde böbrek hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan büyük bir popülasyon çalışmasında, KBH'li bir hastanın ölme olasılığının SDBY'ye ilerleme olasılığından 16 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. TND tarafından 23 ilde 10.748 erişkinin katılımı ile gerçekleştirilen CREDIT çalışması, Türkiye'de erişkinlerin %15,7'sinde KBH bulunduğunu göstermiştir. Erişkinlerin %32,7'sinde hipertansiyon, %12,7'sinde diabetes mellitus, %32,1'inde

obezite ve %35,2'sinde aktif sigara içiciliği bulunmaktadır. Diabetes mellitus tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de SDBY'nin en sık nedenidir. Diabetes mellitusun sıklığı 2002'de %7,2 iken, günümüzde %12'nin üzerine çıkması endişe verici bir durumdur. Artan bu risklerin yanı sıra KBH yükünün önemli bir kısmını tanı konulduğu takdirde kolayca önlenebilecek erken evre olguların oluşturması, erken tanının önemini vurgulamaktadır. Erken tanı ise KBH risk faktörleri ve predispozan faktörlerinin yeterli düzeyde tanımlanması ile mümkündür. Yaptığımız bu çalışmada risk faktörleri farkındalığını ortaya koyarak KBH ile ilgili toplum bilincinin önemine vurgu yapmaktır. Bu sayede de büyük çalışmalara kapı aralanması amaçlanmıştır.

Diyabetik nefropati önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmanın ötesinde kardiyovasküler nedenlerle ölüm sıklığında ciddi bir artışı da beraberinde getirmektedir. Öncelikli amaç diyabetin tedavisi ve risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasıdır. Diyabetik nefropatide ortaya çıkan yapısal değişiklikler tüm renal kompartmanları etkileyebilmektedir. Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz diyabetiklerdeki sistemik damar lezyonlarının önemli bölümünü oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda iyi glisemik ve sıkı kan basıncı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS'de 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sıkı kan basıncı kontrolünün primer önlemede oldukça etkindir.

Mikroalbuminüri saptanan tip 2 diyabe-

tik hastaların optimal tedavisi de sadece nefropati progresyonu açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite açısından da büyük önem taşımaktadır. Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterosklerotik plazma lipid profili-ne sahip oldukları iyi bilinmektedir.

Düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFR'deki düşmeyi geciktirebileceği bildirilmiştir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır. Diyabetik nefropatide GFR hızındaki düşmenin önlenmesi temel hedefdir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albüminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır.

Hayvan çalışmalarında diyetdeki protein alımının kısıtlanmasının; hiperfiltrasyonu, intraglomerüler basıncı ve böbrek hastalığındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Birçok küçük çaplı çalışmada ise diyetdeki protein miktarının 0.6 g/kg/gün ile kısıtlanmasının GFH'deki düşüşü bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Yüzsekiz hastayı içeren beş klinik çalışmanın meta- analizinde diyetle protein kısıtlanmasının kreatinin klerensindeki düşmeyi 0.56 RR ile azalttığı bulunmuştur. Günümüzde, genel fikir, aşkar nefropatili hastalarda 0.8 g/kg/gün ile protein sınırlandırılması yönündedir.

Sodyum Karmaşası

Modern yer biliminin sağladığı bilgilerden önce tuzun nerede bulunduğunu bilmeyen insanoğlu, 20. yüzyıla kadar umutsuz bir biçimde tuzun peşinde koştu. Tarih boyunca tuz o kadar değerliydi ki, bazı ülkelerde Asker ve işçiler maaşlarını tuz olarak alıyordu. Büyük Roma yollarından ilki, tuzu sadece Roma'ya değil yarımadanın iç kesimlerine de taşımak için inşa edilmişti. Çinliler, Romalılar, Fransızlar, Venedikliler ve diğer birçok yönetim, savaşlar için para bulmak üzere tuz vergisi koymuştu.

Et ve balığı tuzlayarak saklayan ilk uygarlığın Mısırlılar olabileceğini belirterek, balığı

tuzda saklamaya ilişkin en eski Çin belgelerinin İ.Ö. 2 bine tarihlenirken, çok daha eski tarihlerden kalan Mısır mezarlarında tuzlanmış balık ve kuş eti bulunduğu dik-kati çaktı. Araştırmalara göre, Mısırlılar Nil deltasında deniz suyunu buharlaştırarak tuz üretiyorlardı.

Tuz alımı ve kan basıncı fizyopatolojisi

Renal arter perfüzyon basıncı direkt olarak natriürez basıncı olarak bilinen süreçte sodyum atılımını düzenler. Renin-angiotensin-aldosterone sistemi basınç-natriürez ilişkisini düzenlemede merkezi bir role sahiptir. Tubuler sodyum ve klordaki uyumsuz değişiklikler normal GFR'de olunmasına rağmen arteriyal hipertansiyona yol açar. Hipertansiyonun nadir genetik formları mutasyonlar ile ilişkilidir ve distal nefronda artmış sodyum reabsorpsiyonu ile de ilişkilidir. Nefron sayısında azalma hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Böbrek teki afferent sempatik yolak böbrek yetmezlikli hastalarda artmış aktiviteden sorumlu sempatik sinir sistemini düzenler.

Tuz alımı her zaman hipertansiyon sonucunu doğurur mu?

- Sodyum hücre homeostazisi ve fizyolojik fonksiyonları için gereklidir.
- Aşırı sodyum alımı kan basıncında yükselme ile ilişkilidir.
- Kan basıncında tuz duyarlılığı önemlidir.
- Kan basıncında sodyum aracılı artış mekanizmaları tamamiyle anlaşılabilmiş değildir.
- Kan basıncı, sıvı volümü, sıvı düzenleyici hormonlar, damar sistemi, kardiyak fonksiyonlar ve otonomik sinir sistemi ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir.
- Pre klinik ve klinik çalışmalar aşırı sodyum alımına rağmen kan basıncında artış olmadığı durumda kan damarlarını, kalbi, böbrekleri ve beyini etkilediği ortaya konmuştur.

Sodyum alımı

Sodyum alımı obezite, kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Son araştırmalar tuz duyarlılığına sempatik sinir sisteminin katkısını SNS tarafından stres ve

tuzun basınç reseptörleri arasında var olan potansiyel sinerjiye bağlanmaktadır. Sodyum alımıyla birlikte birçok farklı organda ciddi hasarlanmalar meydana gelebilir.

Arterler

Sodyum yükü normotansif hastalarda endotel fonksiyonu azalttığı ve kan basıncı yüksek erişkinlerde ise sodyum kısıtlamasının endotel fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Yüksek sodyum normotansif kişilerde endotel fonksiyonunu bozar. Buda sodyumun endotel üzerinde kan basıncından bağımsız etkileri olduğunu gösterir. Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda ise yüksek sodyum arterlerde stiffness'ı artırırken sodyum azaltma ise stiffness'ı azalttığı gösterilmiştir.

Kalp ve Böbrekler

Artmış kan basıncı LVH için majör risk faktörüdür. Yüksek sodyum LV duvar kalınlığını ve kitlesini Hipertansiyondan bağımsız olarak artırır. Yüksek aldosteron düzeyleri LV kitlesi üzerine tuzun etkisi için aracılık eden önemli bir faktördür. Hipertansif hastalarda 12 aylık sodyum kısıtlamasında LV hipertrofinde azalma gösterilmiştir. Düşük Tuz KBH çalışmasında da düşük tuz alımının proteinüri, albuminüri ve kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir.

Beyin

Sodyum kan basıncı kontrolünde önemli rolü olan beyin sapı hücrelerini etkiler. Kronik olarak artmış sodyum rodentlerin ventral lateral medullasında bulunan sempatik nöronları sensitize ettiği gösterilmiştir. Tuz alımı ve kan basıncı: Multiple meta-analiz ve RCT çalışmaları; sodyum alımı ile SBP arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sodyum kısıtlaması ile sistolik kan basıncında belirgin azalma saptanmıştır. Yapılan birçok meta analiz çalışmalarında da tuz kısıtlaması ile sistolik kan basıncı arasında lineer bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Tuz alımı ve kardiyovasküler sonuçlar

7 randomize meta-analiz çalışmasında altı aylık takip periyodunda tüm nedenli mor-

taliteye, kardiyovasküler mortaliteye ya da morbiditeye sodyum kısıtlamasının herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Mortalite ile sonuçlanmış Düşük sodyum alımı ilişkisinde artmış renin-aldosteron aktivitesi, sempatik aktivasyonu ve lipid anormalliklerinden kaynaklandığı saptanmıştır. Buna karşın bazı meta-analiz çalışmaları düşük sodyum ile lipid ve katekolaminler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Tuz alım politikaları

Kohort çalışmalarında günlük olarak 5 gram ve daha fazla tuz alımı (2000 mg sodyum) total kardiyovasküler hastalık riskini %17, stroke riskini de %23 artırmaktadır. Son 30 yılda tuz alımı yaklaşık kişi başı 6 gram azaltılmıştır. SBP 10 mmHg düşerken stroke ve koroner hastalığına bağlı mortalite %75-80 düşüş göstermiş ve yaşam beklentisi 5-6 yıl artmıştır. Japonya'da hükümet kampanyası ile 10 yılda tuz alımında 13.5 gramdan 12.1 grama düşüş sağlanmıştır. WHO'nun hedefi 2025'e kadar kişi başı tuz tüketiminin 5 gram azaltılması hedeflenmektedir. Tuz alımında 3 gramlık bir azalmanın yeni gelişen kardiyovasküler hastalıklarda yaklaşık %10 bir azalmanın olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER 3rd, Saran R, Messer KL, Levey AS, Powe NR: Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. Arch Intern Med 2008; 168(20):2268-2275.
2. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu CY, Jordan R, Burrows NR, Hedgeman E, Yee J, Saran R, Powe NR; Centers for Disease Control Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(8):1838-1844.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Eçder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K: A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1862-1871.
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Ly-

- dersen S, Holmen J: International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2275-2284.
5. Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M: Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Fehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th edition, 2010, pp: 907-18.
 6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.
 7. Tzemos N, Lim PO, Wong S, Struthers AD, et al. *Hypertension* 2008;51:1525-30.
 8. Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:335-43.
 9. DuPont JJ, Greaney JL, Wenner MM, et al. *J Hypertens* 2013;31:530-6.
 10. Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S, et al. *Am J Hypertens* 2014;27:1277-84.
 11. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al., for the PURE Investigators. *N Engl J Med* 2014;371:612-23.
 12. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. *Circulation* 2014;129:981-9.
 13. Graudal N, Jurgens G, Baslund B, et al. *Am J Hypertens* 2014;27: 1129-37.

GLP-1 AGONİSTLERİNİN DİYABET DIŞINDA KULLANIMI

Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi

Diabetes mellitus insülin eksikliği ya da etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyadaki gibi ülkemizde de giderek artan prevalansın yol açtığı yüksek maliyet ve akut ya da kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle iyi tedavi edilmelidir. Tedavide amaç, gün içerisinde glikemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişme riskinin azaltılması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetli yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Tip 2 Diyabet tedavisinde farklı etki mekanizmaları olan, değişik etkilere sahip ajanlar bulunmaktadır.

Bunlardan birisi de inkretin (INtestinal seCRETion of Insulin) bazlı tedavilerdir. Enteral beslenmenin intravenöz beslenmeye göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açtığı gözlenmesinden sonra inkretin konsepti ortaya çıkmıştır. Postprandiyal insülin sekresyonunun %60 'ından inkretin hormonlar sorumludur. İlerleyen çalışmalar ile gastrointestinal sistem (GİS)'den birden fazla inkretin salgılandığı saptanmıştır. İntestinal bölgeden salgılanan en önemli inkretin ise glukagon benzeri peptid-1 (glukagon-like peptide GLP-1)'dir. Bu peptid GİS'in jejunum ve distal ileumunda bulunan L-hücreleri tarafından sentez edilmektedir (1). İnkretin hormonlarının (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesi

Tablo 1: GLP-1 reseptörlerinin bulunduğu dokular

- Mide
- Duedonum
- Ekzonrin pankreas
- Beyin sapı
- Talamus
- Hipotalamus
- Hippokampus
- Akciğer
- Böbrek
- Kas hücreleri
- Adipositler
- Karaciğer
- Kalp
- Kardiyomyositler
- Koroner endoteli
- Vasküler endotel hücrelerinde
- Pankreas adacık hücrelerinde

sidir. Bu grupta yer alan ilaçlar inkretin hormonları taklit etmek (GLP-1 agonistleri = inkretinmimetik) ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek (DPP-4 inhibitörleri = inkretin artırıcı) üzere geliştirilmiştir(2). GLP-1 reseptörleri; pankreas adacıklarında, kalp, endotel, gastrik glandlarda, gastrointestinal traktusta, santral ve periferik sinir sistemi, akciğer ve böbrekler gibi birçok dokuda bulunurlar (3).

**Tedavide kullanılan GLP-1 aganos-
lerinin çeşitli etkileri mevcuttur. Bunlar:**

- Plazma glukozunun azaltılması
- Glukoza bağımlı insülin sekresyonu
- β -hücresinin glukoza cevabını artırma
- β -hücresinin gen ekspresyonunu ve diferansiyasyonunu artırma
- Glukagon süpresyonu
- Somatostatin süpresyonu
- β -hücresinin yaşam süresinin uzatılması ve kütesinin artırılması
- Gastrik boşalmayı yavaşlatması
- Doğunluğu artırıcı etkisi
- Vücut ağırlığında azalma, olarak sayılabilir.

GLP-1 seviyeleri; prediyabette diyabetten yüksek fakat sağlıklı konrollerden düşük bulunmuştur, yani diyabetin klinik tanısından önce inkretin sisteminin etkilenmiş olması muhtemeldir.

GLP-1 agonistlerinin diyabet dışında etkileri olduğu çalışmalarla da doğrulanmış ve desteklenmiştir. Hemodinamik regülasyon üzerine etkileri; kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak fonksiyon üzerine etkileri saptanmıştır(4). GLP-1; kalp yetmezliğinde kardiyak fonksiyonu iyileştirir, myokardiyal glukoz alımını artırır, iskemi sonrası fonksiyonel iyileşmeyi artırır, infarkt alanını düşürür ve endotel fonksiyonunu iyileştirir(5).

GLP-1 enerji alımını anlamlı biçimde azaltır(6). Tokluk hissini artırması, gastrik motiliteyi yavaşlatması kilo kaybına yol açmaktadır. Saline kıyasla intravenöz GLP-1 infüzyonu: Açlığı azaltır, tokluk hissini artırır ve daha sonraki gıda alımını azaltır(7).

GLP-1 agonistlerinin diyabet ve obezite dışında da etkileri mevcuttur. Kemik dokusunda iyileştirici etkileri saptanmıştır. Paratiroid bezi üzerine etkisi yoktur. Trabeküler kemikte artış yaptığı bir meta analizde, liraglutide ile kırık riskinin azaldığı (Mantel-Haenszel odds ratio) [MH-OR} 0.38; %95 confidence interval [CI] 0.17-0.87) saptanmıştır (8). Fakat başka bir çalışmada da ters yönde; exenatide tedavisi ile artmış kırık riskinden (MH-OR 2.09; CI 1.03-4.21) bahsedilmiştir.

Adrenal bez üzerine de etkileri olabileceği belirtilmiştir. Yaş ortalamaları 48.6±10.4 yıl olan 12 Tip 2 DM erkek hasta üzerinde yapılan, 6 aylık liraglutide tedavisi sonrası DHEAS seviyelerinde sınırdan yükselme saptanmıştır.

Karaciğer üzerinde de özellikle NASH üzerinden etkisi bildirilmiştir. LEAN çalışmasında, 1.8 mg liraglutide, 48 hafta boyunca tedavi ile NASH'te çözülme saptanmıştır ve bu etki, %39 hastada fibroziste kötüleşme olmadan sağlanmış, %82.6 vakada da KC'de azalmış yağ miktarı belirtilmiştir (9).

Santral sinir sistemi üzerine de etkileri vardır. Alzheimer ve Parkinson Hastalıklarında iyileşme veya gerileme bildirilmiştir. 45 Parkinson hastası üzerinde yapılan, 12 ay süreyle sc liraglutide tedavisi sonrası; motor ve kognitif fonksiyonlarda kontrollere göre iyileşme saptanmıştır. Parkinson Hastaları üzerinde; 12 ay sonrası GLP-1 tedavisi alan grupta; Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) 2.7 puan, kontrol grupta 2.2 puan (P = 0.037) gerileme saptanmıştır (10). Cilt hastalıkları üzerine de etkileri yayınlanmıştır. Liraglutide tedavisi ile Psoriasis area and severity index (PASI) ve Dermatology life quality index (DLQI) skorlarında, PASI'de ortalama; 4.8'den 3.0 (p = 0.03) gerilemiş; DLQI ise ortalama, 6.0'dan 2.0 (p = 0.03) gerilemiştir(11). Bu etkisini, iNKT hücreleri artırarak ve TNF α 'da % 54 düşüş sağlayarak yapmıştır. GLP-1'in en diyabet dışı en iyi bilinen etkilerinden biri de iştah baskılayıcı özelliğidir.

Liraglutide, direkt olarak arkuat nükleustaki GLP-1 reseptörlerine bağlanır bu da pro-opiomelanokortin/kokain-amfetamin-ilişkili transkript (POMC/CART) nöronlarını stimüle eder. İndirekt olarak, neuropeptide Y (NPY) ve agouti-related peptide (AgRP)'yi GABA bağımlı sinyal yolları aracılığıyla inhibe eder. GLP-1 tedavisinin leptin hormonu üzeri-

nde de etkileri vardır. Leptin obezlerde yüksek düzeylerde bulunmaktadır fakat direnç olduğu için etkisini tam olarak gösterememektedir. Kilo kaybı sonrası; çözünebilir leptin reseptörü artarak tekrar kilo alımına sebep olur. GLP-1 analogları bu reseptörü bloke ederek, serbest leptin düzeylerini arttırır ve kilo üzerindeki olumlu etkilerini gösterirler

Tablo 2: Kısa ve uzun etkili GLP-1 analoglarının etkileri

	Kısa etkili	Uzun etkili
Yarı ömür	2-5 saat	> 12 saat
Açlık KŞ	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial KŞ	Güçlü	Hafif düzeyde
Açlık insülin sekresyonu	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial insülin sekresyonu	Azalma	Güçlü
Glukagon sekresyonu	Azalma	Azalma
Mide boşalma zamanı	Uzar	Etki yok
Kan basıncı	Azalma	Azalma
Kalp hızı	0-2 atım/dk artış	2-5 atım/dk artış
Vücut ağırlığında azalma	1-5 kg	2-5 kg
Bulantı	%20-50 Yavaş düzelir (haftalar-aylar)	%20-40 Daha hızlı düzelir (4-8 hafta)

(12).

Kısa ve uzun etkili GLP-1 analoglarının etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Sonuç olarak GLP-1 bazı tedaviler antidiyabetik olarak ortaya çıkmasına rağmen gelecekte diyabet dışı etkileri dolayısıyla yeni endikasyonlarda da kullanılabilirler.

Kaynaklar

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
2. Elrick H, Stummler L, Hlad CJ, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2131-57.
4. Adam G, Goodwill & Kieren J, Mather & Abass M, Conteh & Daniel J, Sassoon & Jillian N, Noblet & Johnathan D. Cardiovascular and hemodynamic effects of glucagon-like peptide-1. *Rev Endocr Metab Disord* (2014) 15:209-217
5. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):955-61.
6. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4382-9.
7. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998 Feb 1;101(3):515-20.
8. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, Jensen JE, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2909-17.
9. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res*. 2015 Mar;45(3):269-78. doi: 10.1111/hepr.12351.
10. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson’s disease. *J Clin Invest*. 2013 Jun;123(6):2730-6.
11. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, O’Shea D. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov;27(11):1440-3.
12. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, Jensen JE, Pedersen O, Hansen T, Madsbad S, Holst JJ, Torekov SS. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2015 May;39(5):834-41.

DİYABET: EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ
Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Tip 2 diabetes mellitus görülme sıklığı en hızlı artan hastalıkların başında gelerek tüm dünyada kısa zamanda pandemi yapmıştır. Tip 2 diyabetin etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Çevresel faktörler Tip2 diyabete yatkın bireyde bazı genetik ifadelenmeleri etkileyerek diabetes mellitusun farklı kliniklerine yol açabilmektedir.

Tip 2 diabetes mellitusun ortaya çıkabilmesi için insülin direnci ile ilgili hücresel yatkınlık ve β -hücrelerde insülin salgılanma mekanizmalarında yetersizliğe neden olacak genetik farklılıkların olması gerekmektedir. Bilindiği üzere Tip 2 diyabet %70 den fazla vakada kalıtsaldır. Hastalıklar ile ilişkili genetik yatkınlığın araştırılmasını hedefleyen 'Genome Wide Association' çalışmaları 2007 yılından itibaren ilerlemiş ve birçok

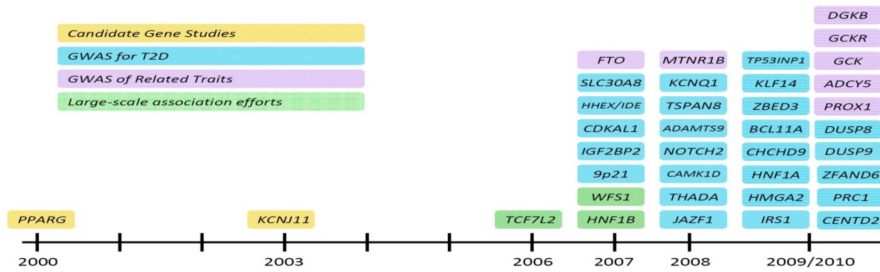
farklı genetik lokusu Tip 2 diyabet ile ilişkilendirmiştir. Bu şekilde tanımlanmış birçok yatkınlık genleri mevcuttur. Bunlar arasında PPARG, KCNJ11, TCF7L2, HNF1B, NOTCH2, KCNQ1, GCK, GCKR gibi birçok gen sıralanabilir. Bu genetik varyasyonların yarısından çoğu beta-hücre gelişimi ve fonksiyonunu yöneten genetik bölgelerdir.

Fakat tesbit edilmiş bu genetik varyasyonlar klasik Tip 2 diyabet vakarının ancak %10 kadarını açıklayabilmektedir. Epigenetik mekanizmalarında diyabet gelişim sürecinde çevresel faktörler aracılığı ile devreye girdiği düşünülmektedir.

Çevresel faktörler ve genetik kodlamamanın arasındaki ilişki en çok epigenetik özellikler ile açıklanabilmektedir. Histon modifikasyonları, DNA metilasyonu, kod-



Tablo 1: Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Genetik Yatkınlık



Genetics and epigenetics of type 2 diabetes. Stéphane Cauchi, 2012

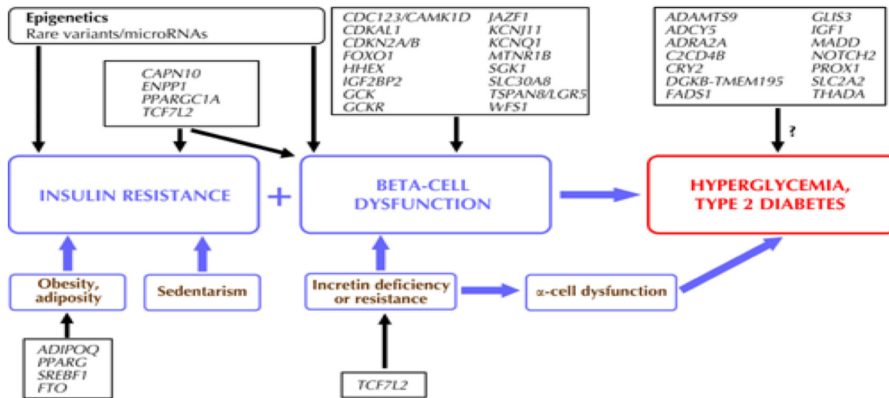
lamayan-RNA ifadenmesi ve kromatinin yeniden yapılanması gibi hücre biyolojik mekanizmalar belli bir denge içinde çalışarak uygun zamanda uygun genin ifadenmesini veya susturulmasını sağlar. Bu şekilde genetik ifadenmenin kontrolü sayesinde hücre kendine özgü işlevleri doğru zamanda gerçekleştirebilir. Genetik şifreden bağımsız olarak gen ifadenmesini kontrol eden bu faktörler epigenetik etkiyi oluşturmaktadır. İntrauterin hayatta malnutrisyon, erişkin hayatta beslenme alışkanlıkları, gastrointestinal mikrobiyota, psikolojik durum, egzersiz, kullanılan ilaçlar, enfeksiyonlar ve diğer bazı hastalıklar epigenetik değişimlere yol açarak glukoz metabolizmasında değişikliklere yol açabilir.

Obezite diabetes mellitus patogeneğinde en önemli çevresel faktördür. Obezitenin neden olduğu toksik metabolik ortam histon metilasyonuna, miRNA transkripsiyonuna ve diğer bazı epigenetik düzenlemelere neden olarak insülin direnci ve beta hücre fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Genel olarak sebze ve meyvelerden zengin beslenmenin DNA metilasyonu ve diğer epigenetik dengelerde değişime daha az neden olduğu fakat batılı tarzda, yani et, yağ, ve

karbohidratlardan zengin beslenmenin metilasyon kinetiğini etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle intrauterin hayat ve laktasyon dönemi, bireyde epigenetik etkilenmeye en açık olan dönemlerdir. Bu etkinin özellikle nutrisyonel faktörlerin epigenetiğe etkisinin erişkin yaşta da gerçekleşebildiği bilinmektedir.

Anne karnında suboptimal beslenme ve gelişme, erişkin yaşta hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve Tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili bulunmuştur. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda anne karnında malnutrisyonun, çocukta hepatik PPARalfa geninin promoter bölgesinde sitozin bazlarında metilasyonu değiştirdiği tesbit edilmiştir. Benzer şekilde annenin proteinden fakir beslenmesinin çocuğun karaciğerinde IGF-II ve H19 gen ifadenmesini DNA metilasyonunu etkileyerek değiştirdiği gösterilmiştir. İskelet kasında ise GLUT4 gibi birtakım glukoz metabolizması ile ilgili genlerde ifadenme sorununa yol açmıştır. Yüksek yağlı beslenme ise hipotalamusta yeme ve enerji sarf etme ile ilgili nöropeptidlerin ifadenmesindeki regülasyonda dengesizliğe yol açmaktadır. Sıçanlarda gebe iken yüksek yağlı beslenmenin çocuğun postnatal nutri-

Tablo 2: İnsülin Direnci, Beta Hücre Disfonksiyonu ile Hiperглиsemi ve Tip 2 Diyabetle Epigenetik Faktörler



syonunundan bağımsız olarak obez olmasına neden olmuştur. Neonatal dönemde de yüksek kalorili beslenmenin hipotalamik proopiomelanokortininpromoter bölgesinde DNA metilasyonunda değişikliğe sebep olarak anoreksijenik yolağın azalmasına neden olduğu tesbit edilmiştir.

Bu nedenle diabetes mellitusun son yıllarda öngörülenin çok üzerinde bir hızla artışının sebebi genetik özelliklerin yanısıra özellikle çevresel faktörlerin etkisi ile epigenetik düzenlemede gerçekleşen değişiklikler sonucu, ilgili gen ifadenmesinin zamanlamasında ve gerçekleşmesindeki farklılaşmadır.

Kaynaklar

1. Kwak SH ve ark. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental and Molecular Medicine*, 2016
2. Manolio TA ve ark. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747-753, 2009
3. Barres R et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep* 3: 1020-1027, 2013.
4. Kim AY ve ar. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nat Commun* 2015.
5. RonnT ve ark. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *Plot Genet* 2013.
6. Hales CN, Barker DJ. Type 2 DM: the thrifty genotype hypothesis. *Diabetologia* 1992.
7. Ravelli AC, van der Meulen JH ve ark. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998.
8. Park JH, Stoffers DA, Nicholis RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008.
9. Lee YY, Park KS ve ark. The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition. *J Nutr Biochem* 2005.
10. Hales CN, Barker DDJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60:5-20; 2001
11. Karmen Stankov ve ark. *Pediatrics* 132:1112-1122;2013

KLİNİK ÇALIŞMALAR VE KILAVUZLAR IŞIĞINDA İNSÜLİN İNFÜZYON POMPALARININ DİYABET TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Uz. Dr. Sakin TEKİN¹, Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ¹
¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Günümüzde sıklığı giderek artan ve komplikeasyonları nedeniyle de yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan, kronik ve metabolik bir hastalık olan diyabet tedavisinde hedef, normale en yakın glukoz düzeylerinin sağlanmasıdır. Etkili tedavide amaç, fizyolojik insülin salgısını taklit eden tedavi yöntemlerini kullanmaktır. Günümüzde piyasadaki insülin çeşitleri ile kişisel ihtiyaç hedefleri büyük ölçüde sağlanmakla beraber bireylerin farklı özelliklere sahip oluşu ve yaşamlarının, sosyal aktivitelerinin ve beslenme düzenlerinin aynı modelde olmayışı nedeniyle zaman zaman istenen fizyolojik insülin salınımına benzer düzen oluşturulamamaktadır. Son yıllarda insülin uygulanmasında ve glukoz izleminde teknolojiye geliştirilen yenilikler sayesinde insülin kullanan diyabetlilerde hipoglisemiye yol açmadan, en uygun glukoz kontrolünü ve daha iyi yaşam kalitesini sağlamak mümkün hale gelmiştir. 1970'li yıllardan bu yana geliştirilen teknolojik gelişmeler sayesinde Sürekli Ciltaltı İnsülin İnfüzyonu (SCII) yapan insülin pompaları hedefe biraz daha yaklaşmamızı sağlamıştır. Son dönemlerde yapılan klinik çalışmaların meta analizinde Tip 1 diyabetlilerde hızlı insülin analogları ile uygulanan insülin pompa tedavisinin, çoklu insülin enjeksiyonuyla (MDI= günde bir ya da iki kez bazal; her ana yemekten önce kısa ya da hızlı-kısa etkili insülinlerin uygulanması) uygulanan yoğun (intensif) insülin tedavisine göre daha iyi klinik sonuçlar sağladığı bildirilmektedir. . . . Jeitler ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde Tip 1 diyabetlilerde SCII uygulaması-

nın intensif insülin tedavisine göre daha az günlük insülin kullanımı ile A1C düzeyinde fazladan %0.4'lük düşüş sağladığı; bunun yanında hipoglisemi sıklığında artışa neden olmadığı görülmüştür.5 Yeh ve arkadaşlarının 33 randomize kontrollü çalışmayla yaptıkları meta analizde ise Tip 1 diyabetlilerde SCII uygulamasıyla sağlanan intensif insülin tedavisine göre fazladan A1C düşüşü %0.3 olarak bulunmuş; ciddi, orta veya gece hipoglisemisi sıklığında artış görülmemiştir. 1 Pompa tedavisinin daha iyi glisemik kontrol dışında bir diğer avantajı hastaların yaşam kalitesine etkisidir. Sürekli üzerinde bir cihaz taşıma düşüncesi rahatsız etse de sağladığı esneklik, özgürlük duygusu ve insülin enjeksiyonlarına gereksinimi ortadan kaldırması gibi nedenlerle SCII tedavisi, hastaların yaşam kalitesini artırır. Yeh ve arkadaşlarının meta analizinde intensif insülin tedavisiyle karşılaştırıldığında SCII uygulanmasının Tip 1 diyabet çocuk ve erişkinlerin genel ve diyabetle ilişkili yaşam kalitesinde artışa neden olduğu görülmüştür. 1

Tip 2 diyabette pompa tedavisi ile glukoz kontrolü, genel olarak yoğun (intensif) insülin tedavisi ile benzer olarak bulunmuşsa da çalışmalar, Tip 2 diyabette de yaşam kalitesinin pompa tedavisi ile iyileştiğini ortaya koymaktadır.1,2,3,4, Pompa tedavisinin Tip 2 diyabette bir diğer potansiyel avantajı insülin direnci nedeniyle yüksek dozda, yüksek hacimde bazal insülin kullanan hastalarda bu insülinin cilt altı dokudan düzensiz emiliminin engellenmesi olacaktır. Yapılan çalışmalar SCII ile bazal hızda insülinin

uygulanmasıyla aynı dozda insülin glargin enjeksiyonuna göre daha az dalgalanma ile daha yüksek serum insülin seviyelerine ulaştığını göstermiştir.

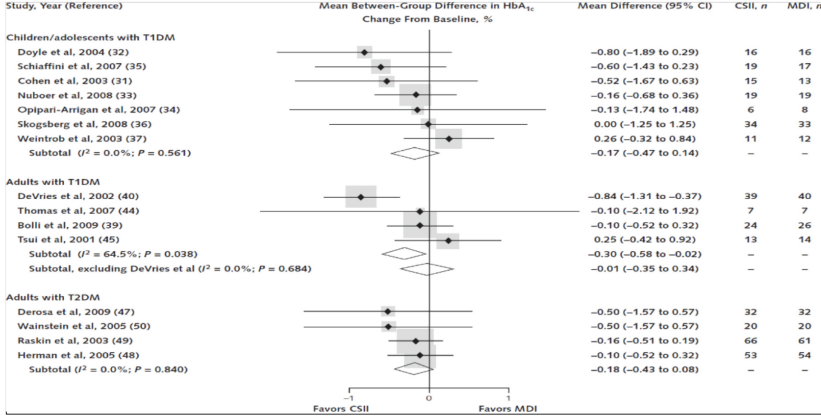
SCII tedavisi ile ilişkili yan etkiler kateterin yerinden çıkması, dolaşması, tıkanması; insülin sızdırması, pompada mekanik – program arızası, cilt irritasyonları, enfeksiyonlar, enjeksiyon yerlerinde lipohipertrofi – lipoatrofi olarak sıralanabilir. SCII tedavisinin yan etki sıklığı hakkında yapılmış az sayıdaki çalışmalardan birine göre pediatrik ve ergenlik çağındaki hastaların %40-50'sinde sene de bir veya daha fazla yan etki ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yan etki sıklığı 100 hasta yılı başına 40 olay olarak hesaplanmıştır. Bu yan etkilerin büyük çoğunluğu klinik olarak fazla önemli olmasa da ciddi öneme sahip yan olanlar da bildirilmiştir. Örneğin 1985 yılında bir vaka bildiriminde kateter çıkması sonucunda gelişen ketoasidoz kardiyak arrestle sonuçlanmıştır. Yeni pompalarla bu ciddiyette bir vaka bildirilmemiş olsa da bir çalışmaya göre pediatrik hastaların %18'i, bir diğer çalışmaya göre %8'i pompaya bağlı yan etki nedeniyle hastaneye yatmaktadır. Kateter tıkanmaları genellikle insülin presipitasyonu nedeniyle olmaktadır. Farklı insülinlerin benzer stabiliteye sahip olduğunu belirten çalışmalar varsa da aksine glulisinin presibite olmaya daha eğilimli olduğunu; aspartin ise en stabil analog insülin olduğunu öne süren çalışmalar da vardır. Genel olarak tıkanmaların önüne geçmek için kateterlerin 3 günde bir değiştirilmesi önerilmektedir. Tıkanmaların bir başka sebebi olan hava kabarcıkları hava basıncındaki (uçak yolculuğu) ve sıcaklıktaki ani değişikliklerle oluşabilirler. Yeni geliştirilen katetersiz küçük boyutlu pompaların kullanılmasıyla kateter kıvrılması, yerinden çıkması gibi olayların önüne geçilmesi, böylelikle yan etki sıklığında azalma beklenebilir. Herhangi bir sebeple insülin infüzyonunda aksama ciltaltı insülin rezervuarı olmayan hastalarda ciddi hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Modern pompalarda insülin akış hızını sürekli kontrol eden ve örneğin kateterin dolaşması

sonucunda oluşabilecek insülin akışının durması veya yavaşlaması gibi sıradışı sonuçlar hakkında kullanıcıyı uyaran alarm sistemleri mevcuttur. Öte yandan alarm sistemleri insülin kaçacağını saptayamazlar. Bu nedenlerle SCII tedavisinin sürekli kan şekeri takibi yapmayı kabul edecek ve yeterli sorumluluk duygusuna sahip hastalara uygulanması önemlidir.

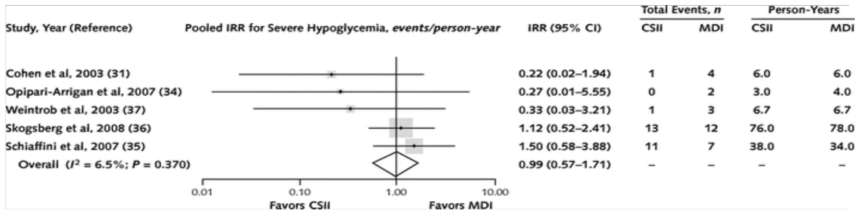
Sürekli glukoz takip sistemleri (CGMS) ile entegrasyon SCII tedavisinde yeni imkanlar sağlamıştır. CGMS sistemleri ile sürekli olarak anlık kan şekeri sonuçlarının elde edilmesi ve hipoglisemi varlığında insülin infüzyonunun durdurulması mümkün olmuştur. Ayrıca kan şekerinin değişme eğilimi belirlenerek belirli bir zaman aralığında çok hızlı yükselmesi veya düşmesi durumunda hastayı uyaran sistemler geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen cihazlar kan şekerinin belirlenen seviyenin altına düşme eğiliminde olduğunu tespit ettiğinde insülin infüzyonunu otomatik olarak kesmektedir. Bu cihazların gece hipoglisemilerinin sıklığını ve süresini azalttığı ve hipoglisemi farkındalığı azalmış hastaların yaşadığı ciddi hipoglisemi epizodlarını önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada insülin infüzyonunu otomatik kesen cihazla SCII uygulanan hastalarda nokturnal hipoglisemik olaylar için eğri altında kalan alanın(AUC) intensif insülin tedavisine göre %35 daha az olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada sıradan pompalarla hipoglisemi riski otomatik olarak infüzyonunu kesebilen insülin pompaların 3,6 katı bulunmuştur. CGMS ile entegre insülin pompaları normal pompalara göre hiperglisemi kontrolünde de avantaj sağladığı görülmektedir. Yeh ve arkadaşlarının meta analizinde tip 1 diyabetlilerde CGMS ile entegre insülin pompası kullanımının (intensif insülin tedavisine göre) A1C seviyesinde ek bir düşüş (%0.68) sağladığı daha bariz bir şekilde görülmektedir (Şekil 3).

SCII uygulamalarındaki gelişimin bir sonraki aşaması kapalı sistem insülin pompaları – yapay pankreas sistemleridir. Kapalı sistemden ölçüm cihazından gelen verileri işlemesi ve dışarıdan bir müdahaleye gerek olmadan

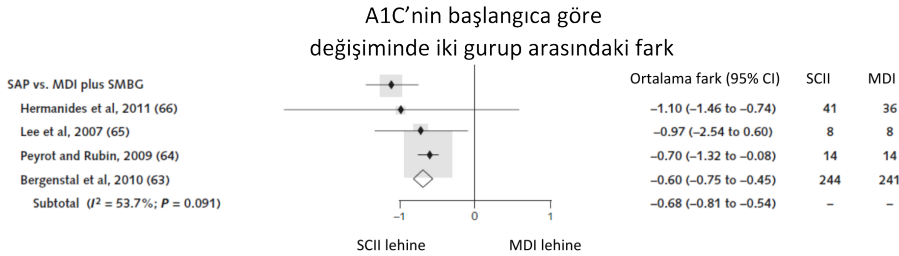
Tablo 1: SCII (Subkütan İnsülin İnfüzyonu) v.s MDI (Multiple Daily Injections) tedavilerinde A1C değişkenliği (SCII lehine bulunmuştur)



Tablo 2: SCII (Subkütan İnsülin İnfüzyonu) v.s MDI (Multiple Daily Injections) tedavilerinde hipoglisemi sıklığı (Farklı değildir)



Şekil 1: Tip 1 Diyabet hastalarında CGMS ile entegre insülin pompası kullanımının intensif insülin kullanımı ile karşılaştırılması



uygun miktarda insülin infuzyonuna karar vermesi beklenir. Böyle bir sistemin geliştirilmesinin önündeki en büyük engel mevcut insülinlerin etkisinin başlama zamanı ve etki süresidir. Analog insülinler pik plazma konsantrasyonuna 30 – 120 dakikada ulaşmakta; etkileri 3-5 saat sürmektedir. Öte yandan CGMS sistemleri kan şekeri ölçümünü plazma glukozundaki değişimleri 5-15 dakika gecikmeyle yansıtan hücrelerarası sıvıdan yapmaktadır. İnsülinin geç başlayan ve uzun süren etkisine CGMS'in gecikmesi eklendiğinde yapay pankreasın gün içerisinde kan şekerindeki hızlı değişimlere cevap vermesini imkansızlaştırmaktadır. Bu nedenle mevcut kapalı sistemlerin faydası özellikle gece kan şekerlerini düzenlemekte görülmüştür. Az sayıdaki hasta ile kısa süreli yapılan çalışmalarda gece hipoglisemilerinde azalma, normoglisemide geçirilen sürenin uzaması, daha düşük A1C seviyelerinin sağlandığı görülmüştür. Böylelikle diğer tedavi seçeneklerinden farklı olarak kapalı sistemler ile eşzamanlı olarak ortalama kan şekerini ve hipoglisemi riskini düşürme imkanı görülmüştür.

Otuz yıldan fazla bir süre önce kullanıma giren insülin pompası tedavisi beklenmedik bir şekilde fazla bir yaygınlık kazanmamıştır. Avrupada tip 1 diyabetlilerin %30'u pompa kullanırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran daha yüksektir. Ülkemizde ise pompa kullanımı çok düşük seviyelerde kalmaktadır. Pompanın temel üstünlüğü kullanıcıya sağladığı günlük aktiviteye, hareketlilik seviyesine göre bazal insülin değişimine izin veren esnekliktir. Ayrıca pompa tedavisi ile A1C seviyesini daha iyi kontrol ederken hipoglisemi riskini artırmamak - hatta gelişmiş cihazlarda azaltmak mümkündür. Ülkemizde de pompa tedavisinin yaygınlaşması özellikle genç tip 1 diyabet hastalarının yaşam kalitesini ve glisemi kontrolünü artıracaktır.

Kaynaklar

1. Yeh HC, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus. A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* ; 157:336-47, 2012
2. Skyler JS, Ponder S et al. Is there a place for insulin pump therapy in your practice. *Clin Diabetes* , 2:50-56, 2007
3. Body BW. Use of rapid-acting insulin analogues

in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther*. 29(suppl D) : S135-S144, 2007

4. Jeitler K, Horvath K et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in patients with diabetes mellitus. A systematic review and metaanalysis. *Diabetologia*, 51: 941-51, 2008
5. Nielsen S, Kain D et al.. Use of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*, 31: 843-8, 2005
6. Parkner T, Laursen T, Vestergaard ET, et al. Insulin and glucose profiles during continuous subcutaneous insulin infusion compared with injection of a long-acting insulin in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(5): 585–591.
7. Ross, P. L., et al. "Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children." *Acta diabetologica* 52.6; 2015: 1017-1024.
8. Wheeler BJ, Donaghue KC, Heels K, Ambler GR Family perceptions of insulin pump adverse events in children and adolescents. *Diab Technol Ther* 16:204–207, 2014
9. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents—a prospective study. *Diab Technol Ther* 16:558–562, 2014
10. Bergental, Richard M., et al. "Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia." *New England Journal of Medicine* 369.3; 224-232, 2013
11. Ly, Trang T., et al. "Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial." *Jama* 310.12 1240-1247, 2013
12. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-aware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 36: 4160–2, 2013
13. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK et al Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 37:1931– 1937;2014
14. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME et al Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc15-2078, 2016
15. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM et al (2015) Home use of an artificial beta cell in type1 diabetes. *N Engl J Med* 373:2129–2140

GENİTOÜRİNER OTONOM NÖROPATİ

Prof. Dr. M. Nur KEBAPÇI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetik hastalar dekatlar boyunca diabetleriyle yaşarlar. Diabete ait kronik komplikasyonlar sürvi, yaşam kalitesi ve tedaviyi belirler. Otonom nöropati Diabetes Mellitus'un (DM) iyi tanımlanmış kronik komplikasyonlarında birisidir ve tip 2 DM'un ilk tanısında varolabilir. Genitoüriner sistem yoğun bir otonom sinir sistemi innervasyonuna sahiptir. Genitoüriner otonomik nöronlar ince lif yapısında olup peganglionik miyelinli A delta ve postganglionik miyelinsiz

C liflerinden oluşur.

Genitoüriner otonom nöropati klinikte

1. Diabetik Sistopati
 2. Erektile disfonksiyon
 3. Retrograd ejakülasyon
 4. Seksüel uyarılma sorunları (genital nemlilik, genital sıvı)
 5. Orgasm sorunları olarak karşımıza çıkar.
- Sıklık: Diyabetik sistopatinin sıklığı net bilinmemekle birlikte tip 1 DM' da %40-50,

Tablo 1: Diabetik sistopati etyopatogenezi

Diabetik Sistopati	Etyopatogenezi		
	Nöron hasarı	Detrüsrör fizyolojisinde değişiklikler	Üretelyal (üroepitelyum) disfonksiyon
<ul style="list-style-type: none"> • Otonom nöropati • Somatik nöropati ✓ Hiperglisemi, akson hasarı, sinir ileti hızında azalma ✓ Mesane duyarlılığında azalma ✓ Mesane aşırı dolmasıyla sonuçlanır ✓ Detrüsrör kontraktilesinde azalma • Periferik nöronlarda nörotropik faktörlerde azalma 	<ul style="list-style-type: none"> • Muskari nik reseptör dansitesi nde artış • Detrüsrör kontraktilesinde artış veya azalma 	<ul style="list-style-type: none"> • Aferent sinirleri etkileyen mediatörler salar ✓ Bradikinin ve ATP ile PGF2a ve PGE2'i artırır. • M2 ve M3 reseptör yoğunluğu artar ✓ Detrüsrör aşırı aktivitesi ortaya çıkar 	<ul style="list-style-type: none"> • Üretral aferentlerde nöropatik değişiklikler aşırı uyarılma sonuçlanır ✓ Ekstenal üretral sfinkter disfonksiyonu, ✓ Outlet rezistansı ✓ Üretral düz kas relaksasyonu azalır ✓ Detrüsrör-sfinkter sinerjisi bozulur ✓ Miksiyon sonrası rezidüel idrar hacmi artar

tip 2 DM'da %25, uzun süredir diyabeti olanlarda %80 gibi yüksek oranda görülebilir. Erektile disfonksiyon 60 yaş üzeri erkeklerde %55 oranında, seksüel uyarılma, orgasm sorunları ise %27-80 diyabetikte görülür.

1-Diyabetik Sistopati

Diyabetik sistopati etyopatogenezi tablo 1 de özetlenmiştir.

Hiperglisemi düzeltilmezse oksidatif stres, düz kas hücrelerinde apoptoz, nörotrofik faktörlerde azalmaya yol açar ve nöron dejenerasyonu ile sonuçlanır. Diğer yandan sürekli poliüri mesane duvarında remodelinge yol açarak kontraktilite artışına neden olur. Daha sonra miksiyon basıncında azalma ve sonucunda rezidü idrar hacmin-

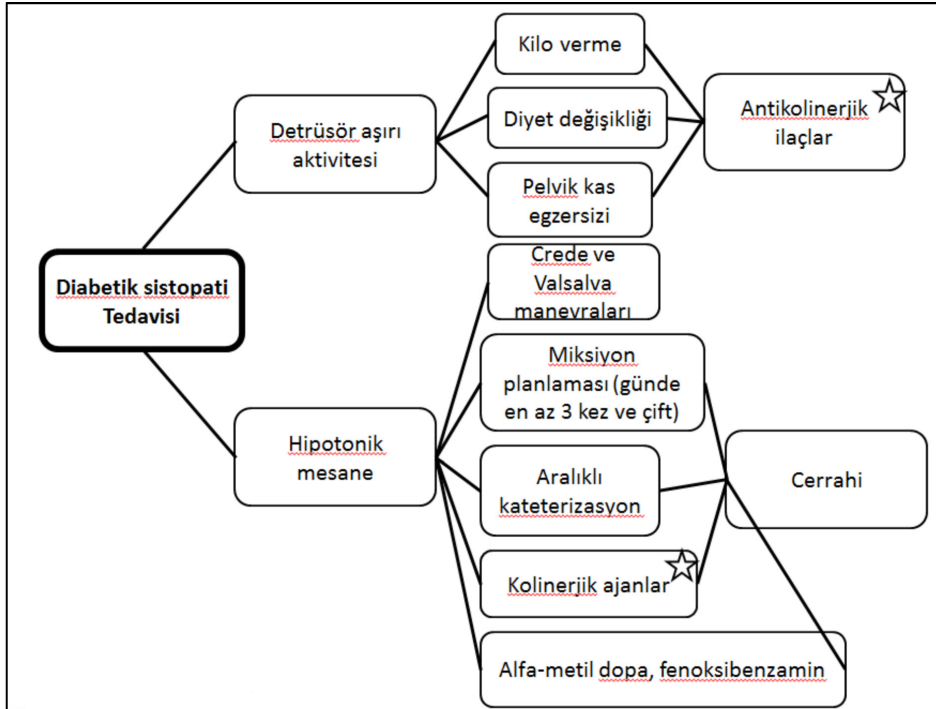
de artışla son bulur.

Özetle

Klasik Diyabetik sistopatide mesane duyarlılığında azalma, ilk idrar hissi 150 ml'den fazla, detrüör kontraksiyonunda azalma, mesane kapasitesinde artış (>600 ml), ve miksiyon sonrası rezidü idrar hacmi artış (>12 ml) mevcuttur.

Ayırıcı tanı: Diyabetik sistopati ayırıcı tanısına alt üriner sistem semptomu yaratan patolojiler girer. Bu patolojiler mesane fonksiyonunu etkileyen ilaçlar, serebrovasküler olaylar, inme, demans, multipl skleroz, Parkinson, medulla spinalis hasarı, lomber disk patolojileri, spina bifida, nörodejeneratif hastalıklar, aort anevrizması, batın operasyonu örneğin lenf nodu eksizyonu, yaşlan-

Tablo 2: Diyabetik sistopati tedavisi



mayla ortaya çıkan değişiklikler, pelvik kas relaksasyonu, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve BPH cerrahisi sonrası (TURP), sistosel ve pelvik prolapsustur.

Laboratuvar

Mesanenin idrar depolama ve boşaltma fonksiyonunu değerlendirmede altın standart test **ÜRODİNAMİK İNCELEME**'dir. Ürodinami testleri ürodinami laboratuvarında uygulanır ve aşağıdaki testleri içerir:

- Üroflovetri
- Residüel idrar hacmi
- Sistometri
- Basınç-Akım Çalışması
- Bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesi

Üroflovetride aşağıdaki ölçümler yapılır:

- İdrar hacmi: kesintisiz yapılan idrar hacmi
- Maksimum akım hızı (ml/sn)
- Ortalama akım hızı (İdrar V/miksiyon süresi) ml/dk
- İdrar akım süresi
Residüel idrar hacmi ise şu şekilde değerlendirilir:
- Sağlıklı E/K genelde <12 ml
- >50 ml patolojik, >100 ml ise ciddi bir patoloji

Sistometride ise aşağıdaki ölçümler yapılır:

- Mesane duyarlılığı
İlk idrar hissi (N: ~150 ml)
- Normal miksiyon yapma isteği
- Şiddetli idrar yapma isteği (N: ~350 ml)
- Maksimum mesane kapasitesi (N: 400-500 ml)
Basınç-Akım Çalışmasında ise aşağıdaki ölçümler yapılır:
- Sistometri ile eş zamanlı yapılır
Mesane ve rektuma basınç ölçen kateter yerleştirilir
- İntravesikal basınç (Pves)
- İntra-abdominal basınç (Pabd)

- Detrüör kas basıncı (Pves-Pabd)
- Üretral basınç ölçülür
Bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesinde ise pudental sinirin motor fonksiyonunu değerlendirilir.

Tedavi

Diabetik sistopati tedavisi tablo 2 de gösterilmiştir.

2- Erektile disfonksiyon

Erektile Disfonksiyon ise parasempatik sinir liflerinde hasarla ortaya çıkan vasküler ve psikojenik komponenti olan bir durumdur. Hiperglisemi, dislipidemi, vazonervoruma vazokonstriksiyon, peniste endotel disfonksiyonu ve endotelial NO azalması hepberaber ganglionlarda hipoksiye neden olur. Bunun sonucunda aksionlarda sinir iletilisi bozulur, sinir uçlarında NO azalır, dejenerasyon sonucu erektil disfonksiyon ortaya çıkar. ED tedavisinde fosfodiesteraz- 5 inhibitörleri, vakum cihazı, penis içine enjeksiyon, penis protezi uygulanabilir.

3- Retrograd ejakülasyon

Retrograd ejakülasyon sempatik sinir liflerinde hasar sonucu ortaya çıkar. Erkek hastada postkoital alınan idrar örneğinde idrarda bol miktarda sperm retrograd ejakülasyon göstergesidir.

4- Seksüel uyarılma sorunları (genital nemlilik, genital sıvı)

Vajinal kuruluk ise parasempatik ON nedeniyle ortaya çıkar.

5- Orgasm sorunları

Orgasm sorunları sempatik sinir ON nedeniyle ortaya çıkar ancak psikojenik komponenti de vardır.

Kaynaklar

1. Kebapci N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *NeuroUrol Urodyn* 26, 814-819
2. Saeid Golbidi, Ismail Laher. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Frontiers in Pharmacology* 2010, Nov 16;1:136.
3. Yenilmez A, Kebapci N, Isikli B, Hamarat M, Donmez T. Morbidity after urodynamic study in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2009 Sep;46(3):197-202

İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER VE GÜVENİLİRLİK

Doç. Dr. Okan Sefa BAKİNER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

ÖZET

Nisan 2005 tarihinde Exenatid'in tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmasına dair onay almasından bu yana inkretin bazlı tedaviler, tip 2 diyabetli hastalarda gittikçe artan bir oranda tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar. Gerek pankreatik gerekse ekstrapankreatik olumlu etkileri günümüzde bu ilaç gurubunu tedavide önemli bir konuma getirmiş, bu ajanlar Avrupa ve Amerika tedavi kılavuzlarında yerlerini almışlardır. Kullanıma girdikleri günden bu yana bu ajanların etkinliklerinin yanı sıra güvenlikleri de tartışma konusu olmuştur. Günümüzde bu ajanlarla ilgili kardiyovasküler güvenlik çalışmaları tamamlanmak üzere olup, pankreatik yan etkilerinin bulunup bulunmadığı konusunda da yeterince bilgi sahibi olunmaya da başlanılmıştır. Bu derlemede bu güvenlik verileri ve bunun dışında tiroid medüller kanseri, akut böbrek yetmezliği, poliartropati gibi diğer konulara da değinilmiş olup inkretin bazlı ajanların güvenliği güncel veriler ışığında tartışılmıştır.

Giriş

Oral yolla verilen glukozun, aynı miktar intravenöz verilen glukozu oranla daha fazla insülin salgılattığı bilinmektedir. Bu duruma inkretin etki denir ve inkretin etkiden esas olarak intestinal kökenli Glukagon Benzeri Polipeptid 1 (GLP-1) ve Gastrointestinal İnsülinotropik Peptid (GIP) sorumludur. Diyabetik hastalarda GLP-1 ve GIP etkinliği bozulmuş olup inkretin yetersizlik söz konusudur (1). GIP etkisine direnç olduğu için çalışmalar esasen GLP-1 üzerine yoğunlaşmış ve ilaç endüstrisi plazmada GLP-1 'i yıkan dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzimine dirençli GLP-1 analogları ve DPP-4 enzim inhibitörlerini üretmişlerdir. GLP-1 analoglarından exenatid ve liraglutid ile DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin ve linagliptin halen ülkemizde mevcut kullanımda olan inkretin bazlı tedavi seçenekleridir ve bu tedaviler kılavuzlarda metformin monoterapisi ile yeterli glisemik etkinlik sağlanamayan hastalarda kombinasyon tedavisinde 2. seçenek ilaçlar arasına girmişlerdir (2,3). GLP-1 'in pankreas dışında da bir çok dokuda reseptörü saptanmış

ve bu reseptörler vasıtasıyla olan pleiotropik etkileri tanımlanmıştır (4). GLP-1 pankreatik etkileri arasında glukozu insülin cevabının potansiyalize edilmesi (hipoglisemik durumda bu etki ortadan kalkar), postprandiyal hiperglukagoneminin azaltılması ve apoptosiz inhibisyonu, neogenez, diferansiyasyon ve transdiferansiyasyon yolları ile beta hücre rezervinin korunması hatta artırılması sayılabilir (5). Keza GLP-1 ekstrapankreatik etkileri arasında santral yoldan iştahın azalması, mide boşalma hızında yavaşlama, kardiyoproteksiyon, nöroproteksiyon, renoproteksiyon ve kemik formasyonunda artış sayılabilir (4).

Kardiyovasküler güvenlik

Gerek pankreatik ve gerekse ekstrapankreatik etkilerinin getirdiği faydalanımları ile günlük pratikte diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu ajanların etkinliklerinin yanında güvenlik verileri de önem kazanmaktadır. Bunların başında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından son dönemlerde zorunlu tutulan kardiyovasküler güvenlik verileri gelmektedir. Pleiotropik

etkileri arasında kardiyoprotektif etkinlikleri deneysel olarak gösterilmiş olan bu ajanlarla ilgili geniş çaplı kardiyovasküler güvenlik çalışmaları bulunmaktadır. GLP-1 analogları ile yapılan çok merkezli büyük çalışmaların çoğu henüz sonuçlanmamış olmakla birlikte liraglutid ile yapılan kardiyovasküler riski yüksek olan 9340 hastanın plasebo ile randomize edilerek yapılan ortalama 3.8 yıllık takip çalışmasında (LEADER), liraglutid kardiyovasküler olay sonlanımı açısından plasebodan üstün bulunmuştur (6). Bunun yanında DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, saxagliptin ve alogliptin ile yapılan çalışmalar sonuçlanmıştır. Bu çalışmalar kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarla yapılmış ve tamamında kardiyovasküler riski arttırmadıkları ancak karşılaştırılan ajanlara göre ek bir fayda da sağlamadıkları gösterilmiştir (7-9). Dahası saxagliptinle yapılan SAVOR-TIMI çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarının arttığı gösterilmiştir (9). DPP-4 inhibitörleri ile beklenen kardiyovasküler faydanın sağlanamaması çalışmaların yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda yapılmasına, nispeten kısa olan izlem süresine (18-36 ay) ve DPP-4 inhibitörlerinin plazma GLP-1 düzeylerini, GLP-1 analoglarına kıyasla daha az yükseltmelerine bağlanabilir. Nitekim gözlemsel bir retrospektif veri tabanı çalışmasında saxagliptin, sitagliptin ve sulfonilüre kullanan hastaların hastaneye kalp yetmezliği nedeniyle yatış sıklığında farklılık olmadığı, yine toplam 41.959 hastanın ortalama 44.1 haftalık izlemine içeren 70 ayrı çalışmanın bir metaanalizinde DPP-4 inhibitörlerinin primer kardiyovasküler sonlanımları anlamlı azalttığı gösterilmiştir (10). Bu konuda inkretin bazlı tedavilerle daha uzun gözlem süreli gerçek yaşam çalışmalarına ihtiyaç olduğu kesindir.

Pankreatik güvenlik

GLP-1 bazlı tedavilerle ilgili belki de en çok tartışılan konulardan biri bu ajanları kullanan hastalarda pankreatit ve pankreas kansinomu riskinin artıp artmadığıdır. İlk kez 2006'da eksenatid ilişkili pankreatit olgusu bildiril-

miş ve bunu diğer seriler izlemiştir (11,12). Sonraları yapılan gözlemsel çalışmalar pankreatit ve pankreas kansinomu riskini artmadığını göstermiş olsa da (13-15) 2011 de Amerikan yan etki veri tabanı (AERS) incelemesinde pankreatit ve pankreas kanseri riskinin inkretin bazlı tedavilerle, diğer antidiyabetik medikasyonlara kıyasla belirgin fazla gözlemlendiği vurgulanmıştır (16). Bundan kısa süre sonra yapılan bir otopsi çalışması bu verileri destekler nitelikte sonuçlanmıştır (17). Buna karşın Sitagliptin ve saxagliptin'in kardiyovasküler güvenlik çalışmaları olan TECOS ve SAVOR-TIMI'de çalışmaya alınan hastalarda pankreatit ve pankreas kanseri riskinde DPP-4 inhibitörleri ile istatistiksel bir artış olmadığı saptanmıştır (7,9). Uluslararası, çokmerkezli gözlemsel bir kohort çalışmasında 972.384 hastanın 2.024.441 hasta yılı izleminde inkretin bazlı tedavilerin sulfonilürelere kıyasla pankreas kanseri riskini daha fazla arttırmadığı gözlemlenmiştir (18). Yine inkretin bazlı tedavi kullanan 20748 hasta ile sulfonilüre kullanan 51712 hastayı karşılaştıran (ortalama tedavi süresi 1.4 yıl) bir gözlemsel çalışmada akut pankreatit riski açısından bir farklılık saptanmamıştır (19). Keza 2016 yılında yapılan bir meta analizde inkretin bazlı tedavilerle pankreas kanseri arasında net bir ilişki saptanmamıştır (20). Yine de inkretin bazlı tedavilerin kesinlikle pankreatit ve ya pankreas kansinomu yapmadıklarını söyleyebilmek için yeterince hastayla ve yeterli süre gözlemi içeren prospektif, randomize, iyi tasarlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (15).

Diğer güvenlik konuları

Rodent çalışmalarında eksojen GLP-1 'in tiroid C hücre hiperplazisi oluşturduğu ve medüller kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (21). Ancak rodent tiroid dokusunda C hücrelerinde varlığı gösterilen GLP-1 reseptörlerinin insan c hücrelerinde gösterilememiş olması bu konuda kuşkuları azaltmış ancak kesin ortadan kaldıramamıştır (22,23). Bu konuyla ilgili Amerikan klinik endokrinologlar derneği önerilerini şu şekilde sırala-

mışlardır: İnsan tiroid C hücrelerinde GLP-1 reseptör ekspresyonu düşüktür ve GLP-1 reseptör agonisti tedavisi kalsitonin yüksekliliği yapmaz. Tedavi öncesi ve sırasında tiroid görüntüleme, kalsitonin düzeyi takibi gerekli değildir. Tiroid nodülleri geleneksel yolla takip edilir. Bilinen tiroid medüller kanseri, ailesel tiroid medüller kanser veya MEN-2'li olgulara GLP-1 reseptör agonistleri verilmemelidir (24).

Literatürde eksenatid ve liraglutid ile bildirilmiş akut böbrek yetmezliği vakaları bulunmakta olup, bu olguların bir kısmından bu ajanların alımına sekonder kusmaya bağlı sıvı kaybı, azalmış sıvı alımı ve bunun sonucu oluşan prerenal azotemi sorumlu tutulmuş, bir kısmından birlikte alınan nefrotoksik ilaçlara ve GLP-1 analoglarının kendisine bağlı ilaç reaksiyonu ile oluşan tubulointerstisyel nefrit tablosu suçlanmıştır (25). Yine 5594 hastanın izlendiği 19 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalizde günde 2 kez uygulanan exenatidin diğer antidiyabetik ajanlara kıyasla akut böbrek yetmezliğini arttırmadığı gözlemlenmiştir (26).

Son olarak FDA tarafından ağustos 2015'te DPP-4 inhibitörlerinin ağır ve hareket kısıtlılığı yapabilecek artropati yapabildiklerine dair uyarı yayınlanmıştır (27). Romatoid artrit alevlenmeleri yada diğer artropatilerin bu ajanlarla birliktelik gösterebildiğine dair olgu bildirimleri vardır(28-31). Bu durumun kesin sebebi bilinmemekle beraber, DPP-4 enzim inhibisyonunun GLP-1 dışında inflamasyonu etkileyen başka moleküllerin yıkımını azaltarak eklemelerde artmış inflamatuvar cevaba sebep olabileceği düşünülmektedir (32).

Sonuç

Sonuç olarak inkretin bazı tedaviler gerek pankreatik gerekse ekstrapankreatik pleotropik etkileri ile tip 2 diyabet tedavisinde etkin ilaçlar olarak yerini almışlardır. Nispeten yeni ajanlar olmasına rağmen klinik kullanımda 10 yılı aşkın bir tecrübe edinmiştir. Kardiyovasküler güvenlik verileri henüz tamamının çalışmaları sonlanmamış

olmakla beraber güvenli görünmektedir. En büyük tartışma konuları olan pankreas kanseri ve akut pankreatit riskinde belirgin artış yaptığına dair henüz ciddi bir kanıt bulunmamaktadır. İnsanda tiroid medüller kanseri ve akut böbrek yetmezliği ilişkisi net saptanamamıştır. Poliartropati yönünden bu ajanların kullanımında dikkatli olmak gereklidir. Yapılacak uzun dönem randomize kontrollü çalışmalar bu ajanların güvenlik verileriyle ilgili netlik kazandıracaktır.

Kaynaklar

1. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986 Jan;29(1):46-52.
2. Barnett A. Potential role of oral DPP-4 inhibitors in the ADA/EASD consensus statement algorithm for achieving and maintaining tight glycaemic control in type 2 diabetes: recommendations for oral antidiabetic agents. *Int J Clin Pract Suppl*. 2007 Aug;(154):12-8.
3. Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9 Suppl 1):S10-20.
4. Yamada Y, Tsukiyama K, Sato T, Shimizu T, Fujita H, Narita T. Novel extrapancreatic effects of incretin. *J Diabetes Investig*. 2016 Apr;7 Suppl 1:76-9.
5. Tudurí E, López M, Diéguez C, Nadal A, Nogueras R. Glucagon-Like Peptide 1 Analogs and their Effects on Pancreatic Islets. *Trends Endocrinol Metab*. 2016 May;27(5):304-18
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-32
7. Green JB, Bethel A, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:232-242
8. White WB, Cannon CP, Heller SL. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-1335
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326
10. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: ameta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013; 15, 2: 112-120
11. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (Exendin-4)-Induced Pancreatitis :A case report. *Diabetes Care*

- 2006 Feb; 29(2): 471-471
12. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1970-1;
 13. Koehler JA, Drucker DJ. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor signaling does not modify the growth or apoptosis of human pancreatic cancer cells. *Diabetes.* 2006 May;55(5):1369-79
 14. Nyborg NC, Mølck AM, Madsen LW, Knudsen LB. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species. *Diabetes.* 2012 May;61(5):1243-9
 15. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care.* 2013 Aug;36 Suppl 2:S245-52
 16. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):150-6
 17. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):2118-25
 18. Azoulay L, Filion KB, Platt RW et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ.* 2016 Feb 17;352:i581
 19. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 2014 Apr 24;348:g2780
 20. Chen H, Zhou X, Chen T, et al. Incretin-Based Therapy and Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Therapy.* 2016;7(4):725-742.
 21. Knudsen LB. Liraglutide: the therapeutic promise from animal models. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010 Oct;(167):4-11.
 22. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):853-60.
 23. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, De-Nicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):121-31. doi: 10.1210/jc.2011-2407. Epub 2011 Oct 26.
 24. AACE STATEMENT ON LIRAGLUTIDE, 16 march 2010 alert to members, available in www.AACE.com
 25. Theodosios D Filippatos, Moses S Elisaf. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* 2013 October 15; 4(5): 190-201
 26. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:29-41
 27. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Available in <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>
 28. Crickx E, Marroun I, Veyrie C, Le Beller C, Schoindre Y, Bouilloud F, et al. DPP4 inhibitor-induced polyarthritis: a report of three cases. *Rheumatol Int* 2014;34:291-2.
 29. Yokota K, Igaki N. Sitagliptin (DPP-4 inhibitor)-induced rheumatoid arthritis in type 2 diabetes mellitus: a case report. *Intern Med* 2012;51:2041-4.
 30. Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, et al. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2010;1:90-2.
 31. Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. *Endocr Pract* 2013;19:377
 32. Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L et al. Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibitor-Induced Arthritis/ Arthralgia: A Review of Clinical Cases. *Drug Saf.* 2016 May;39(5):401-7

DIYABET VE İŞGÜCÜ KAYBI

Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

Diyabet toplumda sıkça görülen kronik hastalıklardan biri olup bireyde, ister mesleğe başlamadan isterse de mesleğe başladıktan sonra hastalık gelişmiş olsun, önemli oranlarda işgücü kaybına neden olmaktadır. İşgücü kaybının tespitinde esas alınacak sağlık kurulu raporlarını düzenlemeye yetkili başlıca kuruluşlar Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastaneleri, devlet üniversitesi hastaneleri, Türk Silahlı Kuvvetleri'ne bağlı asker hastaneleri ile sigortalıların ikamet ettikleri illerde bu belirtilen hastanelerin bulunmaması durumunda Sağlık Bakanlığı tam teşekküllü hastaneleri olup, bu kurumlarda çalışan hekimler bu hastaların işgücü kaybı, maluliyet kararları ile sıkça karşılaşmaktadır.

Vücudumuzdaki organ ve sistemlerin tam (%100) kapasite ile çalışmalarını halinde günlük işler ve sosyal yaşamın sürdürülmesinde bir sıkıntı ya da kısıtlılık olmaz. Maluliyet bir hastalık ya da kaza sonucu vücut bütünlüğünde oluşan yetersizlik, kısıtlılık, azalma durumudur. Maluliyet geçici, kalıcı olabileceği gibi kısmi ya da tam da olabilir. Kişinin %100 olarak kabul edilen vücut bütünlüğündeki eksiklik oranı maluliyet derecesi olarak ifade edilir. Bireyin bir ya da birden fazla organ ya da sisteminde en az %20 ve üzeri eksiklik olması hali günlük yaşamına kısıtlılık olarak yansır.

Bu konu ile ilgili kullanılan yönetmelikler şunlardır

1. Özürlülük Ölçütü Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik (2013)
2. Sosyal Güvenlik Kurumu-Çalışma Gücü

ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (2008)

3. Sosyal Güvenlik Kurumu-Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (2013)

Özürlülük durumunun tespitlerinde yürürlükte olan **Özürlülük Ölçütü**

Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik kullanılmaktadır (30 Mart 2013).

Bu yönetmelikte özürlü; doğuştan veya sonradan; bedensel, zihinsel, ruhsal, duysal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada güçlükleri olan ve korunma, bakım veya rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyaç duyan kişi olarak tanımlanmıştır. **Ağır özürlü**; özürlü durumuna göre özürlü oranı %50 ve üzerinde olduğu tespit edilenlerden günlük yaşam aktivitelerini başkalarının yardımı olmaksızın yerine getiremeyen kişileri kapsamaktadır. Özürlü oranı sağlık kurulunca Ek-2 sayılı Çalışma Gücü Kaybı oranları cetvelinde yer alan özürlü durumuna göre % olarak belirlenir. Hastalığın kendisine ait belirti ve bulgular için ayrıca çalışma gücü kayıp oranı puanı verilmez. Birden fazla hastalık veya özürlü bulunanların çalışma gücü kayıplarından en fazla kayıba neden olan hastalık esas alınır, diğerleri Balthazard formülü ile belirlenir. **Balthazard formülü**; birden fazla özürlü olanlar için kullanılan bir hesaplama yöntemidir. 60 yaşın üzerindekiilere Balthazard formülü ile %10 eklenir (1). Balthazard formülü ile özürlü oranları ayrı ayrı tespit edilir. Bu oranlar en yüksekinden başlanarak sıraya konulur. En yüksek oran, özürlülüğün tüm

vücut fonksiyonunun tamamını gösteren % 100'den çıkarılır. Bu çıkarmada kalan miktar, sırada ikinci gelen özür oranı ile çarpılır. Çarpımın 100'e bölünmesinden çıkan rakam en yüksek özür oranına eklenir; böylece, birinci ve ikinci rahatsızlıkların özür oranı bulunmuş olur. Özür ikiden fazla ise, birinci ve ikinci rahatsızlıkların özür oranı birinci sıraya ve üçüncü sıradaki özür oranı ise ikinci sıraya alınarak formül tekrarlanır. Bu yönetmelikte Ek-2'de yer alan özür durumuna göre çalışma gücü kaybı oranları cetveli diyabetliler için şu maddeleri içermektedir (1)

G-Pankreasın endokrin fonksiyon bozuklukları

1. Diabetes mellitus

a. Diyet ve oral antidiabetiklerle kontrol altına alınan, komplikasyon yapmamış

Tip II Diabetes mellitus.....**20**

b. Komplikasyon yapmamış olan, açlık kan şekeri 200 mg/dL'nin altında tutulabilen, ketoz ve hipoglisemi göstermeyen

Tip I diabetes mellitus**30**

c. Açlık kan şekeri sürekli olarak 200 mg'dL'nin altında tutulamayan, komplikasyon yapmış ketoz gösteren

Tip I diabetes mellitus.....**40**

NOT: Komplikasyonlar Balthazard formülü ile eklenir.

Bu alınan özürlülük oranı raporunun kullanım amacı bölümüne bireyin özür grubuna uygun hakları yazılır. Bu haklar;

- H sınıfı ehliyet alabilir
- 2022 sayılı yasadan yararlanır tekerlekli sandalye kullanılması gereklidir.
- Vergi indirim amaçlı değerlendirilmesi uygundur.
- ÖTV indirim için değerlendirilmesi uygundur.
- Ortez, protez, işitme cihazı kullanılması gereklidir.
- Eğitim
- İstihdam
- Sosyal yardım
- Özürlü kimlik kartı
- Diğer (açıklayınız)

Engelliler için sağlanan maddi ve sosyal olanaklar ise aşağıda belirtildiği gibidir:

- Engelli aylığı bağlanması (2022): en az %40 ve üzeri özrü olanlara verilir. 2 kademe söz konusudur; %40-69 özür oranına sahip engelli maaşı, %70 ve üzeri özür oranına sahip engelli maaşı
- Muhtaç aylığı bağlanması: %40 ve üzeri engelli olan muhtaçlara verilir.
- Evde bakım ücreti verilmesi: %50 ve üzerinde özür oranı olup engelli sağlık kurulu raporunda ağır engelli ibaresi bulunan ve başkası olmadan kendi bakımını üstlenemeyecek engelliler için engellinin bakımını üstlenen kişilere verilir.
- Vergi indirimleri ve muafiyetleri;

Gelir vergisi indirimi

a. Araç alımında ÖTV muafiyeti: %90 ve üzeri herhangi engeli bulunan 0 araç alımlarında Özel Tüketim Vergisi ödenmemesidir

b. Özel araç ve gereçlerde KDV muafiyeti: Sadece engeline uygun üretilmiş araç ve gereçlerin satın alınmasında KDV muafiyeti uygulanmaktadır

c. Motorlu taşıtlarda MTV muafiyeti: Engellilerin adına tescil edilen motorlu taşıtlarda yılda iki kere alınan MTV'nin ödenmemesidir. Engelli bireyin özür oranı ve türünün önemi bulunmamaktadır

• Kamu kurumları tarafından sağlanan indirim ve haklar;

a. Engelli kimlik kartı hakkı: %40 ve üzeri engelliler için geçerlidir. Belediye engelli indirimleri için kullanılır.

b. Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı Engelli Yardımları

c. TC Devlet Demir Yolları engelli indirimi: %40 ve üzeri özrü bulunanlara sadece engellinin kendisine indirim yapılırken, %50 ve üzeri ağır engelliler için ise engelliye ve refakatçisine indirim yapılır

Meslek hastalığı; sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan

bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal özürllülük halleridir. Hangi hastalıkların meslek hastalığı sayılacağı ve bu hastalıkların, işten fiilen ayrıldıktan en geç ne kadar zaman sonra meydana çıkması halinde sigortalının mesleğinden ileri geldiğinin kabul edileceği Yönetmelik eki Meslek Hastalıkları Listesine göre belirlenir (2). Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği'nde sigortalıların sigortalılık süresi içinde (2);

- a) Arıza/Hastalık Listesi'nde (Ek-1) belirtilen hastalık veya arızaların meydana geldiği,
- b) Eski ve çalışmaya engel olmayan bir arızanın, Arıza/Hastalık Listesi'nde (Ek-1) belirtilen seviyelere yükseldiği,
- c) Çalışma gücünün en az %60'ını kaybetmiş hali ile ilk defa çalışmaya başlayan, ancak daha sonra ortaya çıkan farklı bir hastalık veya arıza nedeniyle bu Yönetmelik hükümlerine göre çalışma gücünün en az %60'ını kaybettiği,
- ç) İş kazası veya meslek hastalığı sonucu meslekte kazanma gücünün en az %60'ını kaybettiği Kurum Sağlık Kurulu'na tespit edilen sigortalıların malul sayıldığı belirtilmektedir.

Yine aynı yönetmelikte, sigortalı olarak ilk defa çalışmaya başladığı tarihten önce çalışma gücünün %60'ını kaybettiği önceden veya sonradan tespit edilen sigortalılar hakkında, bu hastalık ve özürleri sebebiyle malullük sigortasına ilişkin hükümler uygulanamayacağı vurgulanmaktadır.

İş kazası veya meslek hastalığı sigortasından sağlanan haklar şunlardır (2);

- a. Sigortalıya, geçici iş göremezlik süresince günlük geçici iş göremezlik ödeneği verilmesi
- b. Sigortalıya sürekli iş göremezlik geliri bağlanması: Sağlık kurulları tarafından verilecek raporlarda belirtilen arızalarına göre, iş kazası veya meslek hastalığı sonucu meslekte kazanma gücünün en az % 10 azalmış bulunduğu Kurumca tespit edilen sigortalı, sürekli iş göre-

mezlik gelirine hak kazanır

- c. İş kazası veya meslek hastalığı sonucu ölen sigortalının hak sahiplerine, gelir bağlanması.
 - d. Gelir bağlanmış olan kız çocuklarına evlenme ödeneği verilmesi
 - e. İş kazası ve meslek hastalığı sonucu ölen sigortalı için cenaze ödeneği verilmesi.
- Aynı yönetmelikte (2) özürllü sigortalılara tanınan haklar şu şekilde belirtilmiştir;
- a. Özür derecelerine göre kademeli olarak **erken emeklilik hakkı**
 - b. Sigortalılık süresi ve ödenmiş prim gün sayısı yeterli olanlar hastaneye sevk edilir
 - c. İş kazası sonucu oluşan arazlar nedeni ile Kurum Sağlık Kurulunca sürekli iş göremezlik oranı **%10** ve üzerinde olduğu tespit edilirse **sürekli iş göremezlik gelirine** hak kazanılır

Ek-1 Arıza/Hastalık Listesi'nde İç Salgı Hastalıkları (Endokrin) başlığı altında Diabetes Mellitus için "En az bir organın işlevini ileri derecede sınırlayacak şekilde komplikasyon oluşturmuş diabetes mellitus" tanımlaması mevcuttur.

Meslekte kazanma gücü kayıp oranı tespit cetveli diabetes mellitus için şu alt başlıkları içermektedir;

H--Diabetes mellitus

- a- Diyet ve oral antidiabetiklerle kontrol altına alınan, organ komplikasyonu gösteren, fakat fonksiyon bozukluğu yapmamış tip II diabetes mellitus 25
- b- Organlarda arızalar ve fonksiyon bozuklukları gösteren ve tedaviyle düzilemeyen tip II diabetes mellitus 57
- c- Komplikasyon yapmamış olan, açlık kan şekeri 200 mgr.'in altında tutulabilen, ketoz ve hipoglisemi göstermeyen tip I diabetes mellitus 30 d-- Açlık kan şekeri sürekli olarak 200 mgr. 'in altında tutulamayan, organ fonksiyon bozuklukları gösteren tip I diabetes mellitus 57

Malullük-maluliyet; Arapça kökenli- **Ma-**

Tablo 1: Diabetes mellitus

H--	Diabetes mellitus	
a--	Diyet ve oral antidiabetiklerle kontrol altına alınan, organ komplikasyonu gösteren, fakat fonksiyon bozukluğu yapmamış tip II diabetes mellitus	25
b--	Organlarda arızalar ve fonksiyon bozuklukları gösteren ve tedaviyle düzeltilemeyen tip II diabetes mellitus	57
c--	Komplikasyon yapmamış olan, açlık kan şekeri 200 mgr.'ın altında tutulabilen, ketoz ve hipoglisemi göstermeyen tip I diabetes mellitus	30
d--	Açlık kan şekeri sürekli olarak 200 mgr.'ın altında tutulamayan, organ fonksiyon bozuklukları gösteren tip I diabetes mellitus	57

Malullüğün sözlük karşılığı; hastalık ve sakatlık olarak tanımlansa da, Malullük Sigortası yönünden bakıldığında kavramsal açıdan farklı ve daha kapsamlı bir tanıma sahiptir. **Maluliyet;** kişinin ilk defa sigortalı olarak çalışmaya başladığı tarihten sonra meydana gelen veya önceden var olan ancak çalışmasına engel olmayan fiziksel ya da ruhsal hastalığının/engelinin, meslekte kazanma veya çalışma gücünü ilgili mevzuat hükümlerince belirlenen seviyede kaybetmesi halidir(3). Kişi sosyal güvenlik sistemi içerisinde çalışma hayatına girdikten sonra,

- Herhangi bir hastalık ya da kaza sonucu çalışma gücünün en az %60'ını kaybettiği tespit edilen
- İş kazası/meslek hastalığı sonucu meslekte kazanma gücü kayıp oranı %60 ve üzerine olan sigortalı malul sayılır
- Kamu çalışanlarından yukarıda belirtilen malullük hali olmasa bile vazifelerini yapamayacak derecede meslekte

kazanma gücünü kaybettikleri tespit edilenler malul sayılır (3)

2013 Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği'nin **5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanununun Malul Sayılma başlıklı 25 inci maddesine göre;** sigortalının veya işverenin talebi üzerine Kurumca yetkilendirilen sağlık hizmeti sunucularının sağlık kurullarınca usulüne uygun düzenlenecek raporlar ve dayanağı tıbbi belgelerin incelenmesi sonucu, çalışma gücünün veya iş kazası veya meslek hastalığı sonucu meslekte kazanma gücünün en az %60'ını kaybettiği Kurum Sağlık Kurulunca tespit edilen sigortalı malul sayılır. Bu yönetmeliğin Ek-I Hastalık Listesi; hangi hallerde çalışma gücünün en az % 60'ının kaybedildiğini belirleyen tıbbi hükümleri içerir. Sağlık kurulu raporlarında birden fazla hastalık mevcut ise çalışma gücünün en az %60'ını kaybedip kaybetmediğine dair değerlendirilmede en ağır sekel bulgu dikkate alınır ve

Balthazard formülü uygulanmaz. Ancak birden fazla hastalığın bir arada olduğu ve tedaviye rağmen çalışma olanağı olmayan durumlarda, Kurum Sağlık Kurulunca kişi malul sayılabilir (3). Hastalık listesinde çalışma gücünün en az %60'ının hangi hallerde kaybedildiği belirtilmiştir. Diabetes mellitus için belirtilen madde şu şekildedir:

Malullük aylığına hak kazanma şartları ise yönetmelikte şu şekilde belirtilmektedir (3):

- Çalışma gücünü veya meslekte kazanma gücünü en az %60 yitirmiş olmak
 - Kamu çalışanları yönünden ise çalışma gücünü en az %60 oranında yitirmiş veya görevini yapamayacak hale gelmek
 - Çalışma gücü kaybı oranı (malullük) ile özür oranı arasında fark nedir diye sorguladığımızda çalışma gücü kaybı oranı olan %60 ile %60 özür oranı aynı anlama gelmez. Bu oranlar farklı yönetmelikler ile tespit edilmektedir.
- Engellilik Oranı; Kişinin çalışmasına engel olmayan kronik hastalık veya rahatsızlıklarının ayrı ayrı oranlarının özel bir formülle (Balthazard) hesaplanması **sonucu tespit edilen orandır. Özürlü kişiler özür durumlarına uygun işlerde çalışabilirler**
 - Çalışma gücünün en az %60'ını kaybeden **malul sigortalılar veya hak sahipleri** genel iş piyasasında herhangi bir işte **çalışamaz** durumdadırlar.

Aşağıda bir hasta örnek olarak verilmiştir. Değişik hastalıkları nedeni ile aşağıdaki oranları almıştır ve sağlık kurulu raporunda aşağıdaki karar belirtilmiştir:

Kalp yetmezliği Evre2: %30

Hipertansiyon Klas 2: %20

Degeneratif kapak hastalığı orta düzeyde: %30 Pulmoner Hipertansiyon Klas I(Semptomsuz): %10 Diyet ve oral antidiyabetiklerle kontrol altına alınan, komplikasyon yap-

mamış TipII DM: %20

Tedaviye Yanıt veren Dissosiyatif Kimlik Bozukluğu: %3

Toplamda kişinin Engel Oranı: %73

Sigortalı yukarıda yer alan hastalıklara göre çalışma gücünün en az %60'ını kaybetmemiştir. Çünkü bu hastalıklar ve semptomları çalışmaya engel düzeyde değildir.

Bu kişi engel oranı %73 olmasına rağmen malulen emeklilik için çalışma gücünün en az %60'ını kaybetmiş olarak değerlendirilmediği için emeklilik hakkı elde edememiştir.

1.1.2016 tarihinden itibaren yürürlükte olan "Karayolları Trafik Yönetmeliği" diyabetliler için belirli maddeler içermektedir. 29 Aralık 2015 SALI Resmî Gazete Sayı : 29577 YÖNETMELİK

İçişleri Bakanlığından: SÜRÜCÜ ADAYLARI VE SÜRÜCÜLERDE ARANACAK SAĞLIK ŞARTLARI İLE MUAYENELERİNE DAİR YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK diyabetli hastalar için şu maddeleri içermektedir (4) ;

MADDE 6 – (1) İç hastalıklarından diabetes mellitusda;

- Ağır diabetes mellitus vakalarında; kişinin araç kullanmasını olumsuz etkileyecek ölçüde kronik komplikasyonları olan (ağır retinopati ve/veya ağır nefropati ve/veya ağır nöropati gibi) ve/veya insülin ve/veya oral antidiyabetik kullanmak zorunda olup sık hipoglisemiler nedeni ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan labil kan şekere sahip olanlara, kalıcı hipoglisemi duyarsızlığı olanlara ve durumu sağlık raporu ile tespit edilenlere sürücü belgesi verilmez.
- Tam bir hipoglisemi bilincine ve risk anlayışına sahip, ancak (a) bendi dışın-

Diabetes Mellitus Kronik hiperglisemi veya hipoglisemiye bağlı en az 3 sistemi etkileyen orta-ağır komplikasyonların bulunması (görme kaybı, nöropatiler, periferik damar hastalıkları, retinopatiler ve nefropatiler v.b.)

da kalan diyabetlilere, birinci grup sürücüler için en fazla beş yıl, ikinci grup sürücüler için en fazla üç yıl aralıklarla muayene ve tetkik edilmek suretiyle sürücü belgesi verilebilir.

- c. Duyarsız hipogliseminin tespit edilmesi halinde; tespiti yapan tabip/kuruluş tarafından 4 üncü maddenin onbirinci fıkrası kapsamında bildirimde bulunulur.
- ç. Diyabet tanısı konulmuş kişiler ilk muayenede ve kontrollerde diyabetli olduklarını bildirmekle yükümlüdür. Bu yönetmeliğin diyabetliler ve diyabetle uğraşan hekimler için neler getireceği ilerleyen dönemlerde daha iyi değerlendirilecektir.

Sonuç olarak; kronik bir hastalık olan ve

bireyin günlük yaşantısını önemli oranda etkileyen diyabet kişinin maluliyetine ve işgücü kaybına neden oluyorsa mutlaka yönetmeliklerde belirtildiği oranlarda kendisine sunulan haklardan yararlanmalıdır. Ancak bu bireylerin de topluma ve iş hayatına kazandırılması da hedeflenmelidir. Unutmamak gerekir ki “her malul engellidir ancak her engelli malul değildir”.

KAYNAKLAR

1. Özürlülük Ölçütü Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik (2013).
2. Sosyal Güvenlik Kurumu-Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (2008)
3. Sosyal Güvenlik Kurumu- Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği (2013).
4. Karayolları Trafik Yönetmeliği (2016)

KARBONHİDRAT SAYIMINDA PRATİK NOKTALAR

Prof. Dr. Ramazan SARI

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya.

Diyabetik hastalarda tıbbi beslenme tedavisinin amaçları kan şekerinin hedef değerler içinde tutulması, lipid kontrolü, kan basıncı kontrolü, vücut ağırlığı kontrolü, diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının önlenmesi, yaşam süresi ve konforunun korunması olarak sayılabilir. Tip 1 diyabetiklerde 1993 yılında yapılan DCCT çalışmasında tıbbi beslenme tedavisinin metabolik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğu ve HbA1c düzeylerinde %1 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Karbonhidrat sayımı yöntemini kullanarak beslenme ve tedavisi planlanan özellikle Tip 1 diyabetiklerde daha iyi metabolik kontrol sağlandığı belirtilmektedir.

Karbonhidrat sayımı kan şekerini kontrol altında tutmamıza yardımcı olan diyabetli bireyin ve/veya ailesinin aktif sorumluluk alması ile uygulanabilen bir öğün planlama yöntemi olup diyabetli kişilerin öğünlerde tüketilecek karbonhidrat miktarının hesaplanması temeline dayanır. Bu öğün planlaması ile yemeklerden önce yapacakları kısa-hızlı etkili prandial insülin miktarını hesaplayarak tedavilerini düzenlemelerine yardımcı olur. Bu yöntemdeki temel unsurlardan birisi 1 ünite insülinin alınan karbonhidratın kaç gramını kontrol altına alabildiğinin belirlenmesidir. Ayrıca öğünlerden önce ölçülen kan şekeri sonucuna göre ve tüketilecekleri karbonhidrat miktarına göre öğün öncesi yapılacak olan insülin dozu belirlenebilir.

Karbonhidrat sayımını öğrenmek ve tedavisinin bunun üzerine kurgulamak diyabetli kişilerin kendi tedavisinin yönetiminde aktif rol oynamasına olanak sağlar. Karbonhidrat

sayımı ile öğün planlamasını öğrenen diyabetliler besin seçimi özgürce yapabilirler. Kan şekeri üzerindeki öncelikli etkinin tüketilen besinlerdeki karbonhidratlardan ve tükettiği toplam karbonhidrat miktarından kaynaklandığı diyabetli bireylere öğretilmelidir. Diyabetik bireyler hangi besinlerin ne miktarda karbonhidrat içerdiğini bilmeli ve yediği veya yiyeceği yemekte ne miktarda karbonhidrat bulunduğunu hesaplayabilmelidir. Ayrıca aldığı karbonhidrat miktarı ile eşleşen insülin dozunu kendisinin ayarlayabilmesi için karbonhidrat/insülin oranını öğrenmelidir.

Karbonhidrat sayımı yönteminin eğitimi birbirini takip eden üç aşamadan oluşur. Bu yöntemle öğün planlamasına başlayacak olan diyabetik bir birey birinci aşamada öncelikle karbonhidratlar, çeşitleri, etkileri, besinlerdeki miktarları konusunda bilgilendirilir. Bu aşama başlangıç aşaması olup bu aşamada 'Karbonhidrat nedir? Hangi yiyecekler karbonhidrat içerir? Besinlerin karbonhidrat miktarları nasıl hesaplanır? Karbonhidratlar, proteinler, yağlar kan şekerini nasıl etkiler?' soruları cevaplanır, öğünlerde ve ara öğünlerde tüketilmesi hedeflenen karbonhidrat miktarları belirlenir. Sağlıklı beslenme kurallarına uygun bir tıbbi beslenme tedavisi düzenlenir. Tüketilen tüm besinler ve ölçülen kan şekeri kaydedilir. Besinlerin karbonhidrat miktarını hesaplamak yani karbonhidrat saymak için ya karbonhidrat gramı saymak ya da karbonhidrat seçeneği/porsiyonu saymak yöntemleri kullanılabilir. Karbonhidrat sayımının ikinci aşamada ise bu bilgileri kullanarak, tükettiği karbonhidrat içeren besinlerin ağırlığını tartarak ve

indeki karbonhidrat miktarını hesaplayarak öğünde tükettiği karbonhidrat miktarını belirleyebilir. Bu aşamadaki en önemli kazanımlardan birisi de besin etiketlerinin kullanımı ile ilgili pratik uygulamalar yapılmasıdır.

Diyabetlilerin farklı öğünlerde öğün öncesi ve sonrasında kan şekeri ölçümü yaparak glikoz takibi yapmak, aldıkları medikal tedavinin ve beslenme tedavisinin bireysel yanıtını görmek için çok önemlidir. Bu aşamada besin tüketim kayıtları, ölçülen kan şekeri ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılır. Egzersiz öncesi ve sonrasında kan şekeri takibi yapılarak egzersizin etkisi saptanmaya çalışılır.

İnsülin pompası veya hızlı/kısa etkili insülin kullanıyorsanız, tükettiğiniz karbonhidrat miktarını hesaplayabiliyorsanız, kan şekeri, insülin, karbonhidrat ve egzersiz ilişkisini öğrendiyse ve en önemlisi kan şekeri hedeflenen düzeylere ulaştıysa, karbonhidrat sayımı ileri düzeye geçebilirsiniz. Karbonhidrat sayımının üçüncü ve son aşamasında injeksiyon veya pompa yolu ile yoğun insülin tedavisi alan diyabetik birey aldığı karbonhidrat ile yaptığı insülin dozunu ilişkilendirmeyi öğrenir. Bir başka deyişle tükettiği kaç gram karbonhidrat için kaç ünite insülin yapması gerektiğini yani karbonhidrat/insülin oranını ve insülin duyarlılık faktörünü belirlemelidir.

Karbonhidrat/insülin oranı; öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarına göre, tokluk kan şekeri yaklaşık olarak öğün öncesi kan şekeri düzeylerine döndürecek olan insülin miktarıdır. Bazal insülin dozu iyi ayarlanmış hastalarda karbonhidrat/insülin oranı öğünde tüketilen karbonhidrat miktarının kısa-hızlı etkili insülin dozuna bölünmesiyle ya da 500 sayısının günlük toplam insülin dozuna bölünmesiyle bulunabilir. Örneğin; karbonhidrat/insülin oranı 15:1 ise, öğündeki 15 g karbonhidrat için 1 ünite insüline ihtiyaç duyulduğu anlamına gelir. Karbonhidrat/insülin oranı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi, aynı kişide günün farklı saatlerinde farklı olabilir. İnsüline duyarlı bir kişide karbonhidrat insülin oranı daha yük-

sek olup düşük doz insülin kullanımıyla bile hipoglisemi oluşabilir. İnsülin direnci olan bireylerde ise kan şekeri düşürebilmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. İnsülin duyarlılık faktörü ise 1 ünite hızlı-kısa etkili insülinin kan şekeri meydana getirdiği azalma olarak tanımlanır. İnsülin duyarlılık faktörü 1500 veya 1800 sayılarının günlük toplam insülin dozuna bölünmesi ile hesaplanabilir. Hızlı etkili insülin için 1800 sayısı, kısa etkili insülin veya insülin direnci varlığında 1500 sayısı kullanılır.

Karbonhidrat sayımının ilk iki basamağı tüm Tip 1 diyabetliler, Tip 2 diyabetliler, gestasyonel diyabetliler, hızlı veya kısa etkili insülin analogları kullananlar, insülin pompası kullananlar için uygulanabilir. Üçüncü basamak yani ileri düzey karbonhidrat sayımı ise Tip 1 diyabetliler, hızlı veya kısa etkili insülin analogları kullananlar ve insülin pompası kullananlar için uygundur.

Karbonhidrat sayımı eğitiminin başarılı olması ve metabolik kontrolü iyileştirebilmesi için sürecin diyabetik hasta eğitici, diyabet diyetisyeni ve hastanın hekimi birlikte bir ekip çalışması kapsamında yürütülmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, Mueller D, Snetselaar L. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1993;93(7):768-72.
2. Franz MJ, Horton ES Sr, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, Henry RR, Hoogwerf BJ, Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 1994;17(5):490-518.
3. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(3):242-7.
4. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999;22(5):667-73.

5. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:37067.
6. Gökşen D, Atik Altınok Y, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):74-8.
7. Schmidt S, Schelde B, Nørgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2014;31(8):886-96.
8. Enander R, Gundevall C, Strömngren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):545-51.
9. Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, Zaccardi F, Ghirlanda G. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med.* 2010;27(4):477-9.
10. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Galimberti G, Bosi E, Scavini M. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care.* 2011;34(4):823-7.

TİP 1 DM'DE TANI BELİRTEÇLERİ VE ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Prof. Dr. Rifat EMRAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM), pankreatik β -hücrelerin selektif destrüksiyonu ile seyreden T-hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Az sayıda genin önemli etkiye sahip olduğu polijenik bir kalıtım söz konusudur. Gelişiminde çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Tip 1 DM gelişiminin ana belirteçleri, genetik belirteçler, otoimmün belirteçler ve metabolik belirteçler olarak sınıflanabilir. Tip 1 DM'de genetik geçiş: Tip 1A DM'li bireylerin kardeş, ebeveyn ve çocuklarında görülme sıklığı %1-15 arasındadır. Yeni tanı tip 1 DM'li çocukların %22'sinde 1. ve 2. derece akrabalarında etkilenme söz konusudur. Tip 1 DM'li vakaların %85'inde ise aile hikayesi negatiftir. Tip 1 DM'li hastaların 1. derece akrabalarında ömür boyu diyabet gelişme riski artmıştır: Bunların çocuklarında tip 1 DM görülme sıklığı %6, kardeşlerinde %5, ikiz kardeşlerinde ise %23-50'dir. Tip 1 DM için duyarlılık yaratan genetik belirteçler

aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tip 1 DM'a progresyonun immunolojik belirteçleri arasında insulin otoantikörleri (IAA), glutamik asid dekarboksilaz otoantikörleri (GAD), adacık hücre otoantikörleri (ICA), tirozin fosfataz benzeri protein otoantikörleri, insulinoma associated protein (IA-2, ICA512) ve zinc transporter 8 otoantikörü (ZnT8) en başta gelenlerdir. Tüm bu otoantikörler aynı kişide tek veya kombine olarak bulunabilirler. Tip 1 diyabetiklerin 1. derece yakınlarında ICA pozitifliği artmış diyabet gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle ICA titresi yüksek olanlarda, ICA ısrarla pozitif kalanlarda ve ICA ile beraber IAA veya GAD antikörü varsa bu risk daha berliğin olmaktadır. Tip 1 diyabetiklerin 1. derece yakınlarından IA-2 antikör titresi en yüksek kuantildekilerde en düşük kuantildekilere göre diyabet gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 DM riski yalnız

Tablo 1: Tip 1 DM ile ilişkili genler ve risk oranları

Genetik Belirteç	T1DM'li akrabası olmayan	1. derece akrabası T1DM'li olan
DQB*0302/*0201	1/25	1/4
DQB*0302/*0302	1/60	1/10
DQB*0302/*0602	1/1500	Bilinmiyor
DQB*0302/Diğer	1/60	1/10
DQB*0201/0201	1/350	1/10
DQ*0201/Diğer	1/400	1/20
Diğer	1/5000	1/40

IAA pozitifse kısmen daha düşük iken birden fazla otoantikör varlığında artmaktadır. Anti-GAD pozitifliği ICA veya IAA yokken bile hiperglisemi gelişimi için önemli bir belirteçtir. IAA titresi, özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda tip 1 DM gelişim zamanını öngermeye önemli bir belirteçtir. Tip 1 diyabetik annenin bebeklerinde doğumdan sonra ilk 6 ayda tespit edilen antikörler daha çok anneden transplasental geçişi yansıtır. Bebekte otoantikörlerin ilk görülme-ye başlanması 9. ay ve sonrasındadır. IAA hemen daima ilk saptanan otoantikördür, diğerleri de bunu izler. Ebebeyni diyabetik 1610 yenidoğanın takip edildiği çalışmanın sonuçlarına göre 5 yaşına dek otoantikör ve tip 1 DM sıklıkları şu şekilde bulunmuştur: Adacık otoantikör pozitifliği %5.9, multipl otoantikör gelişimi %3.5 ve tip 1 DM gelişimi %1.5. Bu çalışmada multipl otoantikörü olanlarda diyabet riski en yüksek çıkmıştır. 5 yıl içinde tek otoantikörü olanların %3'ünde, multipl otoantikörü olanların %40'ında tip 1 DM ortaya çıkmıştır. Multipl otoantikör geliştirme olasılığı en yüksek olanlar, ilk 2 yaşta otoantikörü pozitifleşenler olarak rapor edilmiştir. Diyabet gelişme riski multipl adacık otoantikörü gelişme yaşıyla ters ilişkili çıkmıştır. 2 yıl içinde diyabet gelişme oranı: 9 aylık olmadan multipl otoantikörü olanlarda %50, beş yaşına dek multipl otoantikörü olanlarda ise %40 çıkmıştır. Bu sonuçlara göre tip 1 DM'li bireylerin yakınlarının taranması akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Akla şu soruyu gelmektedir: düşük risk grubu taranmalı mıdır? Ailesinde diyabet olmayan çocuklarda da tip 1 DM gelişimi otoantikörlere bakılarak öngörülebilir. Bir çalışmada 4505 sağlıklı okul çağı çocuklarında GAD, IAA ve IA2 antikör ölçümü 8 yıl içinde diyabet geliştirecek tüm çocukları prospektif olarak tespit edebilmiştir. Öte yandan tarama testi pozitif olan, hatta birden fazla adacık otoantikörü taşıyanlarda dahi hastalık gelişmeyebilir. Fransa'da sağlıklı okul çocuklarında yapılan bir çalışmada ICA pozitif olan çocukların sayısı, tip 1 DM gelişmesi beklenen vakaların sayısından 40 kat fazla bulunmuştur. Bu nedenle düşük

risk gruplarının rutin taranması ile ilgili herhangi bir ortak fikir yoktur.

Tip 1 DM gelişiminin metabolik belirteçlerine bakılacak olursa: Tip 1 DM'de hiperglisemi gelişmesinden hemen öncesine dek glukoz toleransı normaldir. Preklinik safhada birçok sekretagoglara (glukoz, arginin, glukagon ve isoproterenol) insulin cevabında progresif düşme olur. En yararlı ve yaygın kullanılan test İVGTT sırasında glukozu cevaben artan akut (ilk faz) insulin düzeylerinin ölçümüdür. 2 saatlik OGTT'nin de benzer duyarlılığı vardır. Basit ve yararlı bir test de proinsulin/insulin oranının ölçümüdür.

Tip 1 DM gelişme olasılığına yönelik tarama önerilerine bakılacak olursa: Tip 1 diyabete ilerleme riski olan bireyler GAD65 ve IA-2 otoantikörleri açısından test edilmelidir. Eğer bunlar pozitifse ve tekrarlanan test de benzerse, IAA, ZnT8 ve ICA otoantikörlerine bakılmalı ve glukozu akut insulin cevabı da değerlendirilmelidir. Meyil yaratan veya koruyucu olan HLA-allelere açısından genetik tipleme de değerlendirilebilir.

Tip 1 DM Önleme Çalışmaları

Uzun yıllardır tip 1 DM'nin önlenilmesine yönelik çalışmalar yapılmakta ve bu amaçla pek çok potansiyel koruyucu molekül denenmektedir. Bunlar arasında immunomodülatörler başı çekmektedir. Bu amaçla denenen başlıca immunomodülatörler şunlardır: Azatioprin, mikofenolat mofetil, siklosporin, anti-CD3 antikörleri, teplizumab, oteksizumab, rituksimab, interlökin-1 inhibisyonu, timoglobulin, insulin, immunoterapi DAB486-IL-2, GAD65 immunoterapi ve bazı co-stimülasyon modülatörleri (Abatacept (CTLA4-Ig), Bacillus Calmette-Guerin (BCG), DiaPep277, Donör splenositleri vb). Bunların dışında denenenler antiinflamatuarlar grubundan TNF-alfa inhibitörleri (Etanersept) ve interferon alfa, suplementler grubundan nikotinamid, vitamin D ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleridir. Ayrıca inek sütünden kaçınmanın bu açıdan olumlu etkisi olduğu söylenmektedir. Son olarak da hematopoetik kök hücre naklinin hastalığın

Tablo 2: Tip 1 DM primer önleme çalışmaları

Çalışmanın Adı	Denenen Molekül	Dahil olma durumu
NIP	Dokosaheksanoik asid kapsülleri X Placebo	Açık
TRIGR	Bovın proteini (inek sütü) veya hidrolize kazein formülü	Kapalı
BabyDiet	Glutenin diyetten erken (6 aylık) veya geç (12 aylık) girmesi	Kapalı
Pre-POINT	Oral and nazal insulin	Henüz açılmış değil

Tablo 3: Tip 1 DM sekonder önleme çalışmaları (Tip 1 DM'li bireylerin yakınları)

Çalışmanın Konusu	Denenen Molekül	Hasta alımı durumu
Oral insülin	Oral insülin kapsülleri veya plasebo	Açık
INIT-II (Avustralya)	Nasal insülin	Açık
Natural History Study	Determine risk for entry into trials	Açık
Anti-CD3 inerv yüksek riskli bireyler	hOKT3 1 (ala-ala)	Henüz açılmış değil

Tablo 4: Tip 1 DM tersiyer önleme çalışmaları (Tip 1 DM'li bireyler)

Çalışmanın Konusu	Denenen Molekül	Hasta alımı durumu
Abatasept	CTLA4-Ig X placebo	Açık: yaşlar 6-45
ABATE Çalışması	hOKT3 1 (ala-ala)	Açık: yaşlar 8-30
Timoglobulin	ATG X placebo	Açık
IL-2 ve rapamisin	Faz I çalışma	Açık: yaşlar 18-45
Anti-CD20	Rituximab X placebo	Kapalı
MMF/DZB	Üç kollu çalışma: MMF/DZB, MMF/plasebo, ve plasebo/plasebo	Kapalı
Anakinra	IL-1B reseptör agonisti X placebo	Henüz açılmamış
Metabolik intervansiyon	Kapalı-loop glukoz/insülin ve gerçek zamanlı glukoz monitörizasyonu X genel bakım	Henüz açılmamış
GAD65 aşısı		Henüz açılmamış

remisyona girmesi açısından etkili olacağı bildirilmektedir.

Kısaca; tip 1A DM etyogatojenezi T-hücre aracılı otoimmünite gelişiminin sonucudur. Otoimmüniteyi tetikleyen genetik ve çevresel faktörler halen kesin olarak belirlenmiş değildir. Tip 1 DM'yi öngörmede genetik, immunolojik ve metabolik parametreler kullanılabilir. En belirgin belirteçler halen adacık hücrelerine karşı gelişen çeşitli oto-antikordlardır. Özellikle birden fazla ICA pozitifitesi tip 1 DM progresyonuna işaret edebilir. Tip 1 DM geliştirme riski olan bireyler erken dönemde bu belirteçler açısından değerlendirilmelidir. Tip 1 DM önleme

çalışmaları primer, sekonder, tersiyer önleme modelleri şeklinde geliştirilmekte ve artan sıklıkta devam etmektedir. Bu amaçla immunomodülatörler, antiinflamatuvarlar, suplementler ve başlıca beslenme modelleri çalışılmış, kök hücre nakli konusunda da önemli bir yol katedilmiştir. Çalışmaların hiçbirinde henüz tam tedavi başarısı ve kür ortaya konulabilmiş değildir. Bunun en önemli nedeni genel olarak tip 1 DM prezente olduktan, yani β -hücre rezervi tükendikten sonra hastaların çalışmaya alınmasıdır. Bu yönüyle primer koruma çalışmalarının yapılması daha önemli gibi görünmektedir.

AKILLI TELEFONLARIN GIDA VE BESİN İÇERİĞİ TAYİNİNDE KULLANIMI

Doç. Dr. Seda SANCAK
Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Akıllı telefon(Smartphone), ileri seviyede işlem yapma kapasitesi bulunan, gelişmiş bağlantı seçenekleri sunan ve üzerinde mobil uygulamaları çalıştırabildiğiniz gelişmiş mobil iletişim cihazlarına denir. Bu sayede birçok farklı amaç için daha aktif bir şekilde kullanılabilir ve de neredeyse her iş için bir uygulama bulunabilir. Dünyada yaklaşık 5 milyar mobil telefon olduğu ve bunların yaklaşık %70'inin gelişmekte olan ülkelerde olduğu biliniyor. Türkiye nüfusunun %14'ü akıllı telefon sahibi. İnternet, sayısız insanın erişebildiği, kolaylıkla kendi bilgilerini yayınlayabildiği bir ortamdır. Bu ortamın kitlelere ulaşmadaki gücü, eğitimde, bilimde, sağlık da kullanılmasını kaçınılmaz hale getirmiştir. A.B.D.'de toplumun %60'ı kendi sağlık sorunları ile ilgili bilgilere internetten ulaşıyor. Dijital gelişmeler son yıllarda pek çok hastanın yaşamını olumlu olarak etkiliyor. Eskiyle kıyaslandığında, teknolojinin getirdiği olanaklar sayesinde oldukça bilgilili bir hasta profili oluşmuş durumda. Son yıllarda hastalar ve sağlıkçılar tarafından akıllı telefon uygulamaları yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Artık akıllı telefonlar hayatımızın bir parçası olmuştur. Hiç merak ettiniz mi yediğiniz yemekte ne kadar kalori var diye? Ne kadar yağ yediğiniz bir dilim ekmekte ve peynirde var? Diyabet hastalarına, kolesterolü yüksek olanlara, sağlık sorunları ya da çeşitli başka sebeplerle diyet yapması gerekenlerin kullandığı uygulamalar vardır. Diyet dönemlerinde takibi en zor şeylerden biri şüphesiz ki; kalori hesabı. Tükettiğimiz besinlerin yalnızca kalorisini hesaplamaksa

sağlıklı beslenmek için yeterli değil. Protein, yağ ve karbonhidrat açısından bir besinin ne derece zengin olduğunu bilmek, sağlıklı bir yaşamın kapısını açan unsurlardan biri. Teknolojinin, giyilebilir cihazların; yolların, evlerin, arabaların ve ev aletlerinin akıllandığı ve makinelerin dile geldiği bu çağda hayatın her alanında insanın yaşamını kökten değiştirecek yenilikler ortaya çıkmakta. Amerikada son yıllarda 17.000'den fazla ilaç ve takviye besin ürününü veritabanında bulunduran, düzenli ve güncel bir şekilde hizmet vermesi planlanan bir veritabanı oluşturulmuştur. Oluşturulan bu veritabanının pek çok insana hitap edebileceği gibi, besin maddeleri üzerine araştırma yapan bilim insanlarına, sağlık hizmetleri sağlayıcılarına ve tüketicilere de hitap etmesi planlanmaktadır. Besin değerleri ile ilgili geliştirilmiş bu arama işlevi, kullanıcıların daha sağlıklı bir hayat sürebilmeleri ve sağlık bilgisine ulaşmanın ne kadar önemli olduğunu baz alınarak oluşturulmuştur. Karbonhidrat (KH) sayımı diyabet tedavisinde uzun bir hikayedir. Özellikle insülin bağımlı diyabetiklerde her ana öğünden sonra gerekli insülin miktarının hesaplanması için gereklidir. Ancak KH sayımı gerçek hayatta zor ve uyumu zordur. Kabul gören metod yemeğin tartılması ve KH miktarının hesaplanmasıdır. Ancak tartı her zaman mümkün olmayabilir. Klinik pratikte özellikle daha önceden bilinmeyen miktarlar sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle birçok klinik glisemik kontrolü güçlendirmek için KH sayımı eğitimi ver-

mektedir. Ancak yapılan çalışmalarda ABD de 16 milyon diyabetlinin ancak %26'sının son 12 ay içinde diyabet eğitimi aldığını göstermiştir. Eğer eğitim devam etmezse verilen bu eğitimin faydası yaklaşık 1-3 ay içerisinde azalmaktadır. Diyabetikler, ilk tanıyı aldıklarında KH eğitimi alıyorlar ancak sonrasında eğitim devam etmezse motivasyonlarını kaybetmeye başlıyorlar. Bu nedenle görsel KH sayımı yapabilecek yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu ihtiyacın sonucunda çeşitli uygulamalar geliştirilmiştir. Çağımızın obezite ve bununla savaşmada da diyetin en başta geldiğini düşünürsek, artık arama sonuçları içinde çok daha fazla nutrisyonel besin bilgisi bulunması şarttır.

Özellikle bu uygulamalar; diyabetik kişilerde günlük yemek tüketiminde ne kadar karbonhidrat tükettiğini karbonhidrat (KH) sayımı yaparak göstermede faydalıdır. Özellikle diyabet tedavisinde; hastanın kendi kendini kontrol etme durumunu arttırmakta-güçlendirmektedir. Hastanın akıllı telefonlara kendi ile ilgili girdiği verilere göre grafikler yapılabilmekte ve istatistikler çıkartılabilmektedir ki bu da hastanın durumunu değerlendirmede çok yardımcı olmaktadır. Arama kutusuna yazılan herhangi bir yiyeceğin, besin değerleri, kalori, yağ ve karbonhidrat oranları karşımıza çıkmaktadır. Kullanımı son derece kolay olan bu uygulamalar akıllı telefonunuza indirip hemen kullanmaya başlayabiliyorsunuz. Yapacağınız tek şey ise örneğin; 1 büyük boy muz ya da 5 çorba kaşığı et sote gibi örneklerle arama motorunu yönlendirmek. Ayrıca kullanıcılar anahtar kelime ya da mobil cihazlarından ses kontrolü ile yaptıkları besin değerleri ile ilgili aramalarda çok daha detaylı bilgilere ulaşabilmektedir. Bu demek oluyor ki, bundan sonra kullanıcılar, internet ortamında bir muzun içinde ne kadar yağ oranı olduğunu ya da yumurtanın pişirilme şekline bağlı olarak ne kadar kaloriye sahip olduğunu sorarak, ayrıntılı bir tablo şeklinde görebilecekler. Sisteme eklenen yeni bilgiler aracılığıyla, aynı besinlerin farklı türleri arasındaki farklılıkların dahi görülebileceği

söylenmektedir. Örnek olarak; Amerika'da doğu kısmında yetişen bir avokado ile batı kesiminde yetişen aynı meyvenin arasındaki farkların dahi gösterilebileceği belirtiliyor.

Yeni geliştirilen dietsensörler ile yemeğinizi tartabiliyorsunuz ve otomatik olarak nutrisyonel değerini elde ediyorsunuz. Dietsensörler; yaklaşık 2016'nın ortalarında kullanılmaya başlandı ve ilk el spektrometreleri olarak çalışmaktadır.

Düğmeye bastığınızda, yiyeceklerin üzerine infrared ışın-ışık vererek kimyasal içeriklerini tespit eder. Her molekül kendi tek bireysel yolunda titreşir ve bu titreşimler ışıkla ışınla etkileşime girerek kendine özgü görsel bir işaret oluşturur. Ne kadar yağ, KH, ve proteinin yiyecekte olduğunu gösterir. Şimdilik homojen yiyecek ve içeceklerde çalışmakta: ekmek gibi, sebze, süt ürünleri gibi. Ancak, pizza gibi sushi gibi karmaşık yiyeceklerin kalorisini hesaplayamıyor. Buzdolabında beklemiş-kalan yiyeceklerin yemek için güvenli olduğunu tespit etmede kullanılabilir. Küçük bir aletle sıvılardaki E.coli leri tespit edebiliriz. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde E. Coli salgınları ciddi sonuçlara neden olabilir.

Tabağımızdaki yemeğin fotoğrafını çekerek yaklaşık kalorisini hesaplanabilir: Nasıl mı?: yiyecek tanıma ve hacim hesaplama yöntemiyle. Bu kombinasyon porsiyonun büyüklüğünü ve besinsel değerini hesaplar. Alet tek bir resim ile hacim hesabı yapıyor Akıllı tartı yöntemi ile Bluetooth akıllı cihazlarınıza bağlanan tartı, uyumlu uygulaması vasıtasıyla hem besinlerinizi tartıyor hem de bilgiler veriyor. Standart besin mutfak tartısı olarak kullanılabilen ürün, bunun yanında farklı karışımlar yapmanızı da sağlıyor. Seçtiğiniz bir besin karışımı için önce gerekli gıdaları listeleyen uygulama, sırayla bunları tartıya koymanızı istiyor ve olması gereken ağırlığa gelince uyarı veriyor. Her tartma sonrası sıfırlanan uygulama böylece tek kap içerisinde tüm gıdaları toplamanızı sağlıyor. Siz besin karışımını hazırlarken, uygulama da aldığınız kalori, yağ gibi değerleri cihazınızda listeliyor.

Başka bir uygulamada yediklerinizin ve

harcadığımız kalorileri kaydetme gibi. Ayrıca barkod okuma sistemide mevcut. Ek olarak kilo takibi, diyet takvimi, referans olması açısından hangi besinlerin ve restoranların sizin için iyi ya da kötü olduğunu gösterme özellikleri de uygulamayla birlikte geliyor. Kulağa iyi geliyor değil mi? Her şeyi yazmaya son, her yediğinizi elektronik olarak depolamaya son, ve telefonunuzu kullanarak elinizde ne var ve yararlı bilmek ne güzel.. Ancak çeşitli KH sayımı ve insülin bolus hesaplama uygulamalarında dikkatli olunmalıdır: yanlış veya uygunsuz doz önerilerinde bulunabilir ki hipoglisemi/hiperglisemiye neden olabilir. Bu konuda diyabet eğitimcilerinin dikkatli olması ve eğitimi hastalara iyi vermeleri gerekmektedir. KH sayımının yanlış yapılması sonucu uygun-

suz insülin dozlarının önerilmesi klinik kullanımda dikkatli olunmasını gerektirmektedir. KH sayımı diyabet tedavisinde özellikle tip 1 DM tedavisinde çok önemlidir. Özellikle kısa etkili insülin kullananlarda. KH tüketimine göre insülin doz ayarlaması yapabilmek için gereklidir. Ancak sadece KH sayımı doz ayarlaması için doğru veri vermemektedir, Çünkü diğer faktörler: glisemik yük, diyetteki lif miktarı, yağ veya protein miktarı ve kişisel glisemik indeks de postprandiyel insülin miktarını ve dozlarını etkilemektedir. Kkalori hesaplaması ışığa, açığa yada fotoğrafın kalitesine bağlı olarak değişebilir. Resim asla yalan söylemez mi? / yoksa söyleyebilir mi? Bu nedenle materyalin sunulmuş şekli ve gerekli danışmanlığın sağlanması çok önemlidir.

DEPRESYON VE DİABETES MELLİTUS: NEDENSEL BİRLİKTELİK

Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Diyabet ve depresyon arasındaki ilişki 17. yüzyılda İngiliz hekim Thomas Willis tarafından “diyabet sıklıkla önceden yaşamında stres ve üzüntü yaşamış bireylerde ortaya çıkar” şeklinde ifade edilmiştir (1). 1892 yılında tip 2 diyabet risk faktörleri tanımlanırken heredite, etnik grup, adiposite, santral sinir sistemi lezyonları, enfeksiyon, çevresel faktörler, karaciğer bozukluğu sıralamasının yanında; sosyal yaşam, sosyal sınıf, fazla hoşgörülü olmak, sinir gerginliği ve üzüntüye de yer verilmiştir (2).

Yüzyıllardan sonra şu an ki bilgilerimize göre, tip 1 ve tip 2 diyabetli olgularda depresyon prevalansı, diyabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık 2 kat fazladır. Hatta majör depresyon açısından bakıldığında normal popülasyonda prevalans %6 iken, diyabette %9 olarak belirtilmiştir (3).

Tip 2 diyabet ve depresyon ilişkisi, çift yönlü etkileşim ile biyolojik mekanizmalar sayesinde ortaya konmuştur; öyle ki, “tavuk mu yumurtadan, yumurta mı tavuktan çıkar” tartışmasını yaratmıştır. Bu açıdan üç teori söz konusu olabilir:

1. Diyabet ilk olarak başlayıp, bireyde depresyona sebep olabilir. Depresyonun diyabete eklenmesi ile kan glukoz regülasyonu bozulur ve komplikasyonlar ortaya çıkar.
2. Diyabet ilk olarak başlayıp; komplikasyonların ortaya çıkması ile bireyde depresyon gelişebilir.
3. Depresyon ilk olarak ortaya çıkar; bir risk faktörü olarak diyabete yol açar; hasta uyumsuzluğu sebebiyle kan glukoz regülasyonu sağlanamaz ve komp-

likasyonlar oluşur.

Diyabetin yaşam boyu süren bir hastalık olması, yeme-içme biçimini sınırlaması, akut komplikasyonları ile mortaliteye, kronik komplikasyonları ile morbiditeye yani; sonuçta yaşam kalitesinin bozulmasına; bireyde yas, keder, isyan, inkar, endişe ve öfkeye neden olabilmektedir. Bu duygular hastanın başa çıkma düzeneklerinden daha güçlü olur ve depresyon gelişebilir. Genç bireylerde bu durum diyabetinden nefret etmekle; ileri yaşlarda ise umursamazlık ile başlamaktadır. Gerginlik ve anksiyete hem nöroendokrin mekanizmalarla hem de sağaltımın gereklilikleri, beslenme, egzersiz programlarına uyumu güçleştirerek hastalığın gidişatını olumsuz etkiler. Depresyon riski hastalık şiddeti ve hastalığın yol açtığı ek sorunlarla artar. Kişinin kendine olan güveni azalır. Hastanın duygu ve davranışları gelecek endişesi, yeterlilik kaybı, cinsellikle, üretkenlikle ve görünümle ilgili endişeler aşırı atak ve riskli davranışlar arasında gidip gelebilir. Ruhsal durum ve diyabet iki yönlü etkileşim içindedir. Ruhsal durum değişiklikleri kan glukoz kontrolünü güçleştirirken; oynak kan glukozu ise davranış ve duyguları etkiler. Aynı zamanda diyabetli bireyin kardiyovasküler hastalığı da varsa; bu sebeple kullandığı antiaritmikler (lidokain, verapamil, digoxin, amiodaron, mexiletin), antihipertansifler (beta bloker, metil dopa, kaptopril, enalapril, diüretikler, metil dopa), antianjinal (diltiazem, nitratlar), inotropolar (L-dopa, amrinone) gibi ilaçların yan etki profillerinde depresyon ve psikoz yer almaktadır (4).

Tip 1 diyabette ise; çift yönlü olabilecek ilişki net ortaya konmamıştır. Olayların çıkışını yaş olarak baktığımızda Tip 1 diyabet sıklıkla 5-15 yaşında ortaya çıkarken; depresyon ilk 25'li yaşlarda pik yapmaktadır. Bu durum tip 1 diyabet sonrası depresyon gelişebileceğini düşündürmektedir. Ancak Tip 2 diyabette durum böyle değildir. Tip 2 diyabetin en sık görüldüğü 40-60 yaş grubu, depresyonunda en sık görüldüğü yıllardır. Ayrıca diyabetli bireylerin sıkça dile getirdiği “ yorgunluk, uyku ve iştah bozuklukları” depresyonun biyolojik semptomları arasında yer almaktadır. Yüksek beden kütle indeksi, beslenme bozukluğu, düşük fiziksel aktivite, sigara içimi depresif bireylerde saptanmış özellikler olmakla beraber; bu kişilerde hem tip 2 diyabet hem de koroner arter hastalığı belirleyici risk faktörleri olarak belirlenmiştir (4).

Kan şekerini belli bir aralıkta tutmanın verdiği stres, hasta ile doktor arasındaki gerilim hem kan glukoz değerlerinde dalgalanmalara hem de depresif mizacın gelişmesine yol açabilir. Bu anlamda diyabetli bireye “neden yapmıyorsun; gözün kanar, ayağın kesilir, kalp krizinden ölürsün” gibi söylemlerin yarar sağlamadığı kesindir. Tip 1 diyabetli birey de “herkes içinde kan şekerimi kontrol edersem; ilaç kullandığımı düşünenecekler; hipoglisemiye girersem, aşağılanacağım ve kimse bana yardım etmeyecek”, tip 2 diyabetli bireyler de ise “eğer insüline başlarsam, bu benim sonum olacak; Kan şekerlerimi kontrol etsem bile, yine de komplikasyonlar oluşacak” gibi uygunsuz varsayımlar gelişmektedir. Bunun sonucu olarak tip 1 diyabetli bireyde kan şeker kontrolünü yapmama, hatta insülini atlama; tip 2 diyabetli bireyde ise reçete edilen ilaçları içmeme, diyet ve yaşam tarzı öğütlerine uymamak gibi davranışlara yönelim artmaktadır (5).

Diyabete bağlı komplikasyon gelişmesi depresyona yatkınlık yaratabilir. Bir yandan da depresif diyabetli bireylerde yürütülen prospektif çalışmalarda, %25 makrovasküler komplikasyonlarda, %36 mikrovasküler komplikasyonlarda artış gözlenmiştir. Ne yazık ki diyabet süresi arttıkça, depresyon

riski de artıyor. 10 yılın altında diyabetli bireylerde depresyon riski 1.92 kat iken, 10-20 yılda 1.56 kat, 20-30 yılda 2.49 kat, 30 yılında üstünde ise 3.13 kat artış göstermektedir. Tabii ki diyabet süresinin artışı ile komplikasyonların ortaya çıkışı arasındaki doğrusal ilişki de unutulmamalıdır (6). Ancak 180.343 depresif diyabetli bireyin 7.3 yıl izlendiği prospektif bir çalışmada; depresyon tanısı almayan diyabetli gruba göre böbrek yetmezliği %20, serebrovasküler olay %35, kardiyovasküler olay %24 ve total mortalite %25 daha fazla gözlenmiştir(7). Yine 7 yıl prospektif takip edilen majör depresyon, tip 2 diyabet ve majör depresyonlu tip 2 diyabet gruplarında myokard infarktüs riski sırasıyla %30, %30, %82 bulunmuştur (8).

Kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı olan diyabetli bireylerde de depresif mizaj %51 saptanmıştır. Tabii ki bu duruma kullanılan antiaritmik, antihipertansif, inotropik ve antianjinal ilaçların yan etki profillerinde depresyon ve psikoz yapmasının katkısı büyüktür(4,9).

Depresyon ve diyabet birlikteliğinin genetik bir zemini olabilir mi ? Tek nükleotid polimorfizm çalışmaları ile orta derecede genetik korelasyon ($r=0.19$) gösterilmiştir (10). Yine, düşük doğum ağırlığı ile doğum sonrası hızla kilo alımı hayatın geç dönemlerinde tip 2 diyabet gelişimine yol açarken; aynı zamanda istatistiksel anlamlı depresyon ile ilişkilendirilmiştir(11).

1934-1944 yılları arasında ikinci dünya savaşı sebebiyle 5 yaşında iken, ailelerinden ayrılmış 320 çocuk, 60 yıl sonra ailelerinden ayrılmayanlar ile karşılaştırıldığında depresif semptomların 1.7 kat, tip 2 diyabetin 1.4 kat ve kardiyovasküler hastalık-hipertansiyonun 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (12). Depresyondan diyabete ilerleyen yolda; iştah değişikliği, intihar düşüncesi, anksiyete, enerji kaybı, kortizol artışı, insülin duyarlılığında azalma, anormal noradrenalin ve serotonin düzeyleri rol oynamaktadır. Diğer taraftan depresyon tedavisi kısa dönemde diyabetli bireyde kan şeker regülasyonunu kolaylaştırırken; uzun dönemde bozmaktadır (5).

Tablo 4: Tip 1 DM tersiyer önleme çalışmaları (Tip 1 DM'li bireyler)

Çalışmanın Konusu	Denenen Molekül	Hasta alımı durumu
Abatasept	CTLA4-Ig X placebo	Açık: yaşlar 6-45
ABATE Çalışması	hOKT3 1 (ala-ala)	Açık: yaşlar 8-30
Timoglobulin	ATG X placebo	Açık
IL-2 ve rapamisin	Faz I çalışma	Açık: yaşlar 18-45
Anti-CD20	Rituximab X placebo	Kapalı
MMF/DZB	Üç kollu çalışma: MMF/DZB, MMF/plasebo, ve plasebo/plasebo	Kapalı
Anakinra	IL-1B reseptör agonisti X placebo	Henüz açılmamış
Metabolik intervansiyon	Kapalı-loop glukose/insulin ve gerçek zamanlı glukoz monitörizasyonu X genel bakım	Henüz açılmamış
GAD65 aşısı		Henüz açılmamış

Depresyonlu olgulardan alınan kan örneklerinde depresyonu olmayanlara göre daha yüksek TNFalfa ve IL-6 düzeyleri ($p < 0.001$) bulunmuştur (13). Benzer durum yeni tanı Tip 2 diyabet ve depresyonlu bireylerde, yeni tanı tip 2 diyabetli ve depresyonu olmayan bireylere göre daha yüksek CRP, lökosit, IL1R ($p < 0.001$) gözlenmiştir (14). Bunu anlamı depresyon ve diyabet patogenezinde inflamatuvar ortak yolların yer aldığıdır. Sitokin aracılı inflamasyonun hipofiz-adrenal aksında (HPA) da aktivasyona açtığı; bu durumun beyinde oksidatif stres ve triptofan-kynürenin yolunu besleyerek serotonin yapımında azalmaya neden olduğu ve depresyon patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir (15). Bilindiği gibi aynı sitokin aracılı inflamasyon pankreas adacıklarında beta hücre apoptozu ve insülin rezistansında da rol oynamaktadır (16). Depresyonda HPA hiperaktivitesine bağlı artan kortizol insülin rezistansına ve tip 2 diyabet gelişimine sebep olabilir. Gerçekten hiperkortizolemi de olduğu gibi, tip 2 diyabetli bireylerin beyin incelemesinde hippokampal atrofi; tip 1 diyabetli bireylerde de talamik atrofi saptanmıştır. Hatta tip 1 diyabetlilerde depresyon gelişiminde glutamik asit karboksilaz antikorlarına (anti-GAD) bağlı oksipital ve prefrontal kortekslerde GABAerjik nöron-

ların azalması sonucu GABA azalışının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca tip 1 diyabetli bireyde depresyon gelişebileceği ön görüşü olarak apoB yüksekliğinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (17).

Sonuç

Anlaşılabileceği gibi depresyon ve diyabet büyük ihtimalle paralel bir takım biyolojik yolları kullanmaktadır. Bu yollar ;

- Doğuştan edinilmiş immunité ve inflamasyon
- Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksı
- Sirkadien ritimler
- İnsülin direnci
- Yukarıdakilerinin her birinin diğeri ile etkileşimi olabilir.

Genetik faktör, inutero stres ve beslenme, çocukluk ve yetişkin sıkıntıları, sağlıklı yaşam tarzı immunité yolu ile inflamasyona; HPA da regülasyon bozukluğuna ve bu ortak çalışma ile insülin rezistansı-beta hücre apoptozu-endotelial disfonksiyonu-sirkadiyen ritim bozukluğu-hippokampal atrofi gerçekleşmekte; sonuç olarak ta depresyon-tip 2 diyabet-kardiyovasküler hastalık-demans birlikteliği ortaya çıkmaktadır (şekil 1) (5).

Kaynaklar

1. Willis T. Diabetes: A Medical Odyssey. Tuckahoe,

- New York: USV Pharmaceutical Corp, 1971.
2. Osler's Principles & Practice of Medicine, 1892
 3. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes:a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-78.
 4. Hayriye Elbi . Kronik Hastalık ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2008; 11(ek 3): 3-18.
 5. Calum D Moulton, John C Pickup, Khalida Ismail. Depression and diabetes 2. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology, vol 3, June 2015.
 6. Osvaldo P Almeida, Kieran McCaul et al. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS) Maturitas 2016; 86: 3-9
 7. Miklos Molnar, Marta Novak et al. Increased Risk of Incident Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Disease and Mortality in Diabetic Patients with Comorbid Depression. *J Am Soc Nephrol* 26: 2015.
 8. Jeffrey F Scherrer, Lauren D Garfield et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in Depressed Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011 aug;34(8):1729-1734.
 9. Ackermann RT, Rosenman MB et al. Telephonic case-finding of major depression in a Medicaid chronic disease management program for diabetes and heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 2005 Sep-Oct;27(5):338-43.
 10. Scherrer JF, Xian H, Lustman PJ, et al. A test for common genetic and environmental vulnerability to depression and diabetes. *Twin Res Hum Genet* 2011; 14: 169-72.
 11. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1235-39.
 12. Pesonen Ak, Raikkönen K et al. Depressive symptoms in adults separated from their parents as children: a natural experiment during World War II. *Am J Epidemiol* 2007;166(10): 1126-33.
 13. Dowlati Y, Herrmann N et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57
 14. Laake JP, Stahl D et al. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37: 2186-92
 15. Dantzer R.O. Connor JC et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56
 16. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41: 1241-48
 17. Hood KK, Lawrence JM et al. Metabolic and inflammatory links to depression in youth with diabetes. *Diabetes Care* 2012;35: 2443-46.

DİYABETTE KARDİYOVASKÜLER RİSK YÖNETİMİNDE GÜNCELLEME: RİSK ANALİZİ

Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Uzun süreli hiperglisemi çeşitli organlarda fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabetik olgularda önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Diyabeti olmayanlara göre diyabetik vakalarda KVH riski 2-4 kat daha fazladır (1). Diyabetik vakalarda hipergliseminin yanı sıra, ateroskleroza hızlandıran hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer risk faktörleri de bulunmaktadır. Tüm ateroskleroz risk faktörleri, birbirlerinin etkilerini potansiyalize eder, fatal ve non-fatal KVH sürecine hız kazanır (2). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavisi Panel III (NCEP-ATP III) diyabeti koroner arter hastalığı ile eş tutmakta, diyabetik vakaların risk değerlendirilmesine gerek olmadığını ileri sürmektedir (3). Fakat her diyabetik vakasının aynı KVH riskine sahip olmadığı açıktır. Bu nedenle bireyselleştirilmiş KVH risk değerlendirilmesinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu şekilde asemptomatik koroner arter hastalığı olan, atipik semptomları ve sessiz iskemisi olan diyabetikleri erken dönemde tanımak mümkün olacaktır (4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diyabete bağlı komplikasyonların sıklığında azalma olduğu saptanmıştır. Özellikle akut miyokard infarktüsü geçiren vakaların sayısındaki azalma; hastaların hastalıkları hak-

kında bilgi sahibi olmalarına, risk faktörlerinin erken saptanması ve tedavi edilmesine bağlanmaktadır (5). İstatistiksel modellerin geliştirilmesiyle, çoklu risk faktörüne dayanarak gelecekteki KVH gelişim ihtimalinin ortaya konulması mümkündür.

Diyabetik vakalarda kardiyovasküler risk skorlarının kullanımı

Son yıllarda birçok risk skorlama sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, sadece az bir bölümü diyabetik popülasyonda kullanılabilir. Bir derlemede, KVH'ları ön gördüren 45 modelden sadece 12'sinin Tip 2 diyabetikler için uygun olduğu belirtilmiştir (6). 5 yıllık KVH gelişimini veya total KVH oluşumunu ön gördüren modellerin çoğunda yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, HbA1c ve sigara kullanımı sorgulanmaktadır (7). Klasik risk faktörleri içinde yer almayan bazı biyobelirteçler ve düşük doğum ağırlığı bu modellerde yer almamaktadır (8). Genel popülasyon için kullanılan ön gördürücü modellerde, diyabetin yanı sıra, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı ve kolesterol düzeyi sorgulanmaktadır (6).

Uluslararası Diyabet Federasyonu, Tip 2 diyabetiklerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) risk analiz modelini önermektedir (9). Bu model ayrıntılı şekilde Tip 2 diyabetiklerde KVH riskini belirleyebilmektedir. Avustralya Ulusal Vasküler

Hastalık Önleme Birliği hem Framingham hem de UKPDS risk analiz modellerinin kullanımını önermektedir (10). Fakat KVH riski yüksek olan diyabetiklerde (> 60 yaş, albüminüri varlığı, orta ve ileri düzeyde kronik böbrek yetersizliği, ailesel hiperkolesterolemi, sistolik kan basıncı \geq 180 mmHg veya diyastolik kan basıncı \geq 110 mmHg, serum total kolesterol düzeyi > 300 mg/dl) risk analizlerinin uygulanması önerilmektedir (11). Bir çalışmada ise, Framingham ve UKPDS risk analizlerinin Tip 2 diyabetiklerde 4 yıllık KVH riskini olması gerekenden daha yüksek oranda gösterdiğini ileri sürülmüştür (12). Tip 2 diyabetiklerde uygulanan Fremantle risk analiz modelinde ise, KVH'lar için pozitif ve negatif ön görürücü değerler uygun oranlarda saptanmıştır (13). KVH risk analizi için Tip 2 diyabetiklerde yapılan bir kohort çalışmasında, lipid düşürücü ve antihipertansif tedavisi de analizde dikkate alınmıştır.

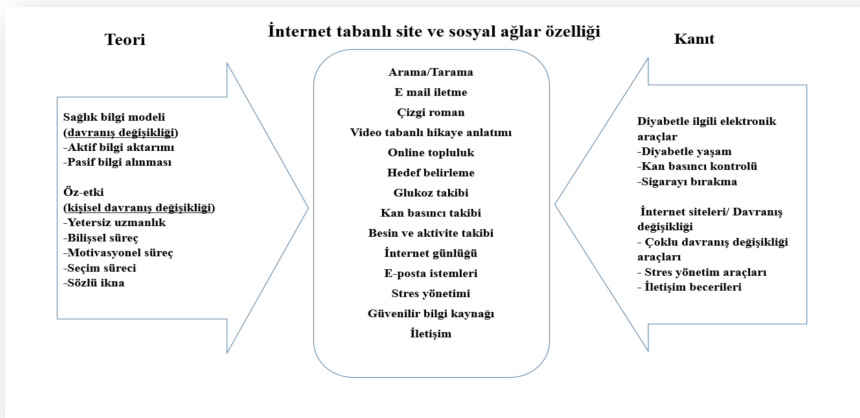
Kan glukoz düzeyi regülasyonu: Bir kohort çalışmasına göre, açlık plazma glukozundaki her 18 mg/dl artış, KVH riskini %17 artırmaktadır. HbA1c'nin %1 düzeyindeki artışı da KVH'lara bağlı %18'lik artışa neden olmaktadır. Hiperglisemi ile KVH geli-

şimi arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuş olmasına rağmen, sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonların gelişimini makrovasküler komplikasyonlara göre daha etkin önlediği tespit edilmiştir. Hatta sıkı glisemik kontrolün KVH'lara bağlı mortalite üzerine olumsuz katkısı olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle belirgin KVH olmayan, uzun yaşam süresi beklentisi olan ve ciddi hipoglisemi tanımlamayan bireylerde HbA1c hedefi < %6.5, buna karşın, ciddi vasküler komplikasyonu olan, sınırlı yaşam süresi beklentisi olan, ciddi hipoglisemisi olan ve kognitif fonksiyonları bozuk olanlarda HbA1c hedefi < %8 olarak planlanabilir (14).

Kan basıncı kontrolü: Diyabetik hastaların her vizitte kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı yüksek olan hastaların farklı günler ölçümleri yapılarak sonuç doğrulanmalıdır. Diyabetik olgularda vasküler hastalıkların gelişiminin önlenmesi için sistolik kan basıncı < 140 mmHg, diyastolik kan basıncı < 90 mmHg olmalıdır. Genç hastalarda, albüminüri olanlarda, bir veya daha fazla ek risk faktörü taşıyanlarda tansiyon arteriyel hedefi < 130/80 mmHg olmalıdır (15).

Lipid düzeyinin kontrolü: Daha önce disli-

Şekil 1: Sağlıklı bilgi modeli ve öz-etki için ihtiyaç duyulan teoriye uygun kanıtli internet tabanlı site ve sosyal ağların özellikleri



pidemiye yönelik tedavi almayan, yeni tanılı diyabet hastasından teşhis anında lipid profili istenmelidir. Yaşam tarzı önerileri yapılmalı, kilo kaybı hedeflenmeli ve diyet uygun şekilde düzenlenmelidir. Eğer trigliserid > 150 mg/dl ve HDL kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl ise, hastanın kan şekeri düzeyleri gözden geçirilmelidir (15).

Böbrek hastalıklarının kontrolü: Diyabetik böbrek hastalığının klinik ve laboratuvar bulgusu artmış albüminüri düzeyi ve azalmış glomerüler filtrasyon hızıdır. Diyabeti olan ve olmayan hastalarda her ikisinin de KVH için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Özellikle tip 2 diyabet hastalarında tanı anında böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Günlük 300 mg üzerinde albümin atılımı olanlarda veya glomeruler filtrasyon hızı < 60 ml/dk/1.73m² olanlarda anjiyotensin konverting enzim inhibitörü tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavinin hem böbrek fonksiyonlarına hem de KVH gelişiminin önlenmesine olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir (14).

Kardiyovasküler sistemin kontrolü: Diyabetik vakalarda genel olarak hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişim süreci sessizdir, tipik semptomların olmaması tanıyı geciktirir. Bir çok çalışmaya göstermiştir ki, koroner arter hastalığına ait herhangi bir şikayeti olmayan diyabetiklerd Antipsikotik İlaçlar ve Diyabet ilişkisi e anormal stres test sonuçları, nükleer görüntüleme sonuçları, EKG ve ekokardiyografi bulguları tespit edilebilmektedir (16). Bu hastalarda koroner arter hastalığı sıklıkla sessizdir, diyabetik olmayan popülasyona göre bu vakalarda prognoz daha kötüdür. Diyabetik kardiyak otonom nöropati atipik klinik bulguların oluşmasına yol açar, asemptomatik vakaların izlenmesini zorlaştırır (17). Amerikan Kalp Cemiyeti asemptomatik diyabetiklerin kardiyak açıdan rutin kontrollerini önermektedir. Amerikan Diyabet Cemiyeti de bazı kriterleri taşıyan (tipik veya atipik kardiyak semptomları olanlar, istirahat EKG'inde iskemi veya infrakt bulgusu olanlar, periferik arter ve/veya karotis tıkanması olanlar) hem semptomatik hem de

asemptomatik diyabetiklerde egzersiz stres testini önermektedir. Ayrıca diyabet yaşı 15 yılı geçmiş Tip 1 diyabetikler, diyabet yaşı 10 yılı geçmiş Tip 2 diyabetikler ve 35 yaşından büyük Tip 2 diyabetik vakalarda egzersiz stres testi önerilebilir (18). Atipik semptom (istirahat taşikardisi, postural hipotansiyon, erektil disfonksiyon, periferik arter hastalığı,...) tarif eden diyabetiklere karşı klinisyenler uyanık olmalıdır.

Asemptomatik vakalarda risk değerlendirilmesinde için ilk yapılması gereken EKG'nin yorumlanmasıdır. Ardından diyabetik vakalarda provokatif testlerden uygun olanı seçilir. Egzersiz stres test, stres ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, koroner anjiyografi tomografisi, koroner kalsiyum skoru provokatif testler arasında yer alır (19). Provokatif testlerin ön gördürücü özellikleri birbirinden farklıdır. Koroner anjiyogram tomografisinin spesifitesi % 90 iken, stres ekokardiyografinin % 54'tür. Risk incelemesi yaparken cinsiyet farklılığını da dikkate almak uygun olacaktır. Kadın olgularda erkeklere göre KVH'lar daha geç yaşlarda görülmekte, atipik semptomla daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle akut miyokard infarktüsünden ölüm hızı kadınlarda daha yüksektir. Provokatif testlerin de, kadınlarda geçerliliğinin erkeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Diyabetik vakaların birçoğu KVH riski altındadır. Bu gruptaki kişilerin genel olarak atipik şikayetleri vardır. Kılavuzlar diyabetiklerde risk skorlamasının yapılması konusunda hem fikir değildir. Birçok risk analizi modelinde KVH için önemli olan erektil disfonksiyon, otonom nöropati, periferik arter hastalığı gibi değerlendirmelere yer verilmektedir. Diyabetik vakaların KVH'lardan korunabilmeleri için risk analizinin yanı sıra klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of

- the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-1145.
2. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S54-S64.
 3. Saely CH, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent? *Vascul Pharmacol.* 2013;59:11-18.
 4. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation.* 2006;113:583-592.
 5. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014;370:1514-1523.
 6. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, van der Schouw YT, Moons KG. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart.* 2012;98:360-369.
 7. Wang TJ. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? *Eur Heart J.* 2008;29:441-444.
 8. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis.* 2014;237:391-399.
 9. International Diabetes Federation. IDF Clinical Guidelines Taskforce. Global Guideline for type 2 diabetes. 2005. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_GGT2D.pdf.
 10. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. Canberra: National Vascular Disease Prevention Alliance; 2012. Available from: http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD_GL_webready.pdf.
 11. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. Canberra: National Vascular Disease Prevention Alliance; 2012. Available from: http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD_GL_webready.pdf.
 12. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, Pan CY, Zoungas S, Grobbee DE, Neal B, et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia.* 2010;53:821-831.
 13. Davis WA, Knuiman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Intern Med J.* 2010;40:286-292.
 14. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1):S60-S71.
 15. Fox CS, Golden sh, Anderson C et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691-718.
 16. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penformis A, Pradignac A, Ovize M. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
 17. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-343.
 18. Harris GD, White RD. Exercise Stress Testing in Patients With Type 2 Diabetes: When are Asymptomatic Patients Screened? *Clinical Diabetes* 2007;25:126-130.
 19. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:e50-103.
 20. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4-S20.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR VE DİYABET İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

Giriş

Belirli hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan pek çok ilaç glukoz metabolizmasını etkiler. Pankreatik, hepatik, periferik etkileri de içeren çok sayıda mekanizma ile bu ilaçlar diyabetik hastalarda glisemik regülasyonun bozulmasına, daha önceden diyabeti olmayanlarda glukoz intoleransı ve yeni diyabet gelişimine neden olur. Bu ilaçlara nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar da dahildir (1,2). Antipsikotikler başta şizofreni olmak üzere psikotik bozuklukların, depresyon ve bipolar bozukluk gibi duygudurum bozukluklarının, delirium, demans, amnezi ve diğer nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bu hastalıkların artan prevalansı nedeni ile antipsikotik ilaç kullanımı giderek artmaktadır (3-7). Antipsikotik ilaçlar tipik (1. jenerasyon) ve atipik (2. jenerasyon) olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 1) (8). Tipik antipsikotikler pozitif semptomlar üzerine etkili olup, negatif semptomlar ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri yoktur. Ayrıca klinik efektif dozlarda, ilacın indüklediği parkinsonizm, tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkilere neden olur. Atipik antipsikotikler pozitif semptomlara olduğu kadar, negatif semptomlara ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkili oldukları bilinir. Klinik efektif dozlarda ekstrapiramidal yan etkileri çok azdır veya hiç yoktur. Bu nedenle nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde atipik antipsikotikler daha fazla kullanılır. Ancak atipik antipsikotiklerin kilo alımı, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişimine, diyabeti olan hastalarda ise metabolik de-

kompensasyona neden olduğu görülmüştür (2-10). Bununla beraber, atipik antipsikotiklerin kullanımı sonucu diyabet gelişiminin her zaman kilo artışı ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir. Bu ilaçları kullanan hastaların bir kısmında, diyabet kilo artışından önce geliştiği gözlenmiştir. Yine, bazı hastalarda diyabet, diyabetik ketoasidoz (DKA) ile ilk prezente olduğu bildirilmiştir (4,11,12). Antipsikotiklerin kendilerine has reseptör bağlama özellikleri nedeniyle metabolik etkileri farklıdır (3). Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir (4,13,14).

Mental hastalıklar ve diyabet ilişkisi

Şizofreni hastalarında DM prevalansı normal popülasyona kıyasla 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide artmış DM prevalansının altında yatan mekanizmalar çok faktörlü olup, herediter ve sağlıksız yaşam tarzı, yetersiz sağlık bakımı, antipsikotiklerin yan etkileri gibi çevresel faktörleri içerir. Artmış DM riski, ailede diyabet varlığı, fiziksel inaktivite, kötü beslenme gibi geleneksel diyabet risk faktörleri ile de ilişkilidir (Şekil 1) (5-8,15,16).

Antipsikotik ilaçlar ve DM

Atipik antipsikotik ilaç kullanımı diyabet riskini belirgin olarak artırmaktadır. Tipik antipsikotik kullananlara kıyasla atipik antipsikotik kullanan hastalarda diyabet sıklığı %10 daha yüksek bildirilmektedir. Atipik antipsikotiklerin diyabet riskini artırmaları, bu ajanların kalori alımını artırmaları, insulin direncine neden olmaları (doğrudan veya kilo alımı nedeni ile) ve β hücre fonksiyon-

Tablo 1: Antipsikotik ilaçlar

Antipsikotik İlaç	Ticari Adı*	Yıl
Tipik (1. jenerasyon)		
Clorpromazine	Thorazine	1950
Haloperidol	Haldol	1960
Fluphenazine	Prolixin	
Thioridazine		
Loxapine		
Perfenazine	Trilafon	
Trifluoperazine	Stelazine	
Thiothixene	Navane	
Molindone		1970
Pimozide		
Atipik (2. jenerasyon)		
Clozapine	Clozaril	1980
Risperidone	Risperdal	1990
Olanzapine	Zyprexa	
Quetiapine	Seroquel	
Ziprasidone	Geodon	
Aripiprazole	Abilify	2000
Perospirone		
Blonanserin		
Paliperidone	Invega	
Iloperidone	Fanapt	
Asenapine	Saphris	
Lurasidone		

*Sık kullanılanların ticari adı verilmiştir

larını etkilemeleri ile ilişkilendirilmektedir (Şekil 1). Ancak vaka serilerinde kilo alımı olmayan hastalarda da atipik antipsikotik ilaç ilişkili diyabet sıklığında artış olması olası başka mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Atipik antipsikotiklerin histaminerjik H1 reseptör afinitesi kilo alımı ile ilişkilidir. Klozapin ve olanzapin H1 reseptör afinitesi en yüksek olan ajanlardır ve

en fazla kilo alımı bu ajanlar kullanıldığında olmaktadır. H1 reseptör afinitesi en düşük olan aripipirazol ve ziprasidon kilo alımına neden olmamaktadır (2,3,5,6,15,17). Ayrıca yapılan çalışmalarda, atipik antipsikotiklerin leptin ve adiponektin seviyelerini de etkiledikleri gösterilmiştir (3,17,18).

Atipik antipsikotikler, adacık hücre fonksiyonlarını da etkilediği ileri sürülmektedir.

Tablo 2: Atipik antipsikotikler ve metabolik yan etkileri (13,14).

İlaç	Kilo alımı	DM riski	Dislipidemi
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	Kesin değil	Kesin değil
Quetiapine	++	Kesin değil	Kesin değil
Aripiprazole	+/-	-	-
Ziprasidone	+/-	-	-
Amisulpride	-	-	-

+ artmış etki, - etkisi yok,

Tablo 3: ADA/APA uzlaş raporuna göre atipik antipsikotik alan hastaların takibi (20).

	Bazal	4. hafta	8. hafta	12. hafta	3 ayda bir	Yıllık	5 yılda bir
Kişisel/aile öyküsü	X					X	
Kilo(VKİ)	X	X	X	X	X		
Bel (cm)	X					X	
Kan basıncı	X			X		X	
AKŞ	X			X		X	
Açlık lipid profili	X			X			X

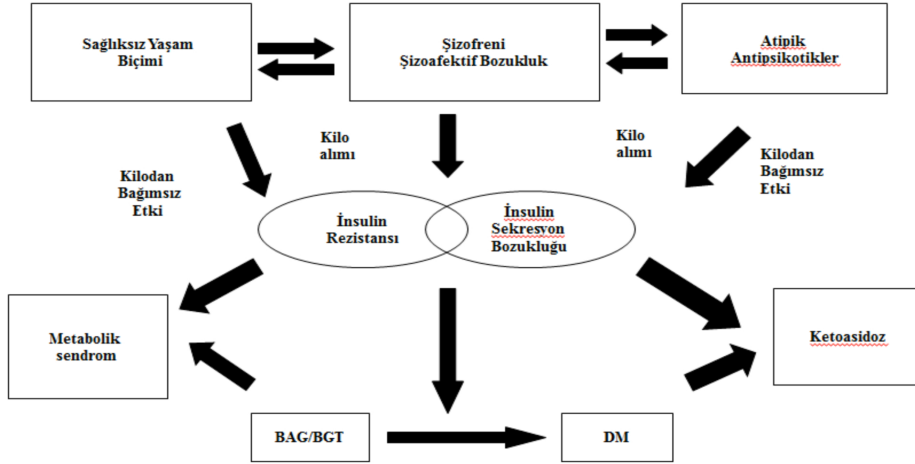
Muskarink M3 reseptörlerine bağlanan antipsikotikler, insülin sekresyonunu bozduğu ve M3 reseptör afinitesi antipsikotiklere bağlı diyabet gelişiminde en önemli prediktör olduğu kabul edilmektedir. Olanzapin ve klozapin'in M3 reseptör afinitesi en yüksek, risperidon, sertindol, ketiapin ve ziprasidonun daha düşük, aripiprazol'un ise M3 afinitesi yok denecek kadar düşük olduğu bilinmektedir (3,13,14,17).

Ayrıca atipik antipsikotik ilaçların, dokularında glukoz alımını etkiledikleri düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda atipik antipsikotiklerin yağ ve kas dokusunda 5-hidroksi triptamin 2A (5-HT_{2A}) reseptör aracılı glukoz alımını baskıladıkları bildirilmekte-

dir. Yapılan çalışmalar olanzapin ve klozapin'in diyabet riskini en fazla artıran atipik antipsikotikler olduğunu göstermektedir. Risperidon ve ketiapin'in bazı çalışmalarda diyabet riskinde hafif bir artışa neden olduğu bildirilmekle beraber bu ajanların diyabet oluşturduğuna yönelik veriler yetersizdir. Aripiprazol ve ziprasidon'un ise diyabet riskini artırdığına dair veri yoktur. Bu veriler atipik antipsikotiklerin diyabetojenik etkilerinin sınıf etkisinden çok reseptör afiniteleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (3,13,14,17).

Önemli metabolik yan etkileri nedeniyle atipik antipsikotik ilaç tedavisi başlamadan önce ve tedavi alırken hastaların değerlendiril-

Şekil 1: Psikotik bozuklukların ve atipik antipsikotik ilaçların DM riskini artırma nedenleri (17).



dirilmesi ve takibi yönünden Amerika Diyabet Derneği (ADA) ve Amerika Psikiatri Derneği (APA) tarafından ortak konsensus geliştirilmiştir (19,20). Tedavi başlamadan önce hastalarda obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık yönünden kişisel ve aile öyküsü alınması önerilir. Yine tedaviye başlamadan önce ve tedavi alırken belirli aralarla, hastaların kilosu, bel çevresi, kan basıncı, açlık plazma glukozu ve açlık lipid profilinin takibi önerilir. Atipik antipsikotik ilaç kullanan hastaların takip protokolü Tablo 3'te verilmiştir (19,20).

Sonuç

Atipik antipsikotik ilaç kullanımı DM ve beta hücre toksitesine bağlı DKA gelişimi ile ilişkilidir. Tedavinin kesilmesi ile her ikisi de geri dönüşümlüdür. Altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte antipsikotiklerin farklı reseptörlere farklı afiniteleri ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Atipik antipsikotik ilaç başlanacak her hasta tedaviye başlamadan önce iyi değerlendirilmelidir ve tedavi alırken metabolik yan etkiler yönünden takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2005;4(6):1097-109.
2. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25(1):1-16.
3. Lean ME, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26(5):1597-1605.
4. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res 2004;71(2-3):195-212.
5. Liezeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11(1):25-32.
6. Bottai T, Quintin P, Perrin E. Antipsychotics and the risk of diabetes: a general data review. Eur Psychiatry 2005;20 Suppl 4:S349-357.

7. Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(2):125-135.
8. Holt RI, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(2):79-89.
9. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1709-1711.
10. Danacı AE, Mızrak S, Hekimsoy Z, İçelli İ. Olanzapin'e bağlı diabetes mellitus:bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:94-96.
11. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, Teo C, Remington GJ. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226(1):1-12.
12. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J* 2008;38(7):602-606.
13. De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21 (Suppl 2):S11-15.
14. Pramyothin P, Khaodhjar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(5):460-466.
15. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J Neurochem* 2012;120(3):371-384.
16. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33(3):169-175.
17. Starrenburg FC, BogersJP. How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009;24(3):164-170.
18. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):70-85.
19. Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175(1):1-6.
20. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(2):596-601.
19. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50-103.
20. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4-S20.

