

TÜRK DİYABET YILLIĞI 2019-2020

Year Book of
Turkish Diabetology
2019-2020



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti
tarafından hazırlanmıştır



TÜRK DİYABET CEMİYETİ

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2019-2020

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2019-2020
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDITÖR
(Writer, Editor)
Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA (55. Ulusal Diyabet Kongresi Başkanı)

YAYIN YÖNETİM KURULU
(Executive Editorial Board)
Prof. Dr. M. Temel YILMAZ (Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı, 2019 Yılı UDDK Koordinatörü)
Prof. Dr. Hasan İLKOVA (Türk Diyabet Cemiyeti Başkanı)

BİLİMSEL YAYIN KURULU
(Scientific Editorial Board)
Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR
(56. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA (Editör)
(55. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA
(56. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ
(56. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR
(55. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkan Yardımcısı)
Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN
(55. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkan Yardımcısı)

Yayına Hazırlık ve Grafik-Tasarım: Tuna Yıldırım

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

ISBN: 978-605-88293-4-3

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	5
İnsülin Direnci Gelişiminde Yağlar <i>Doç.Dr. Alev KESER</i>	7
Diyabet Teknolojilerinde Gelişmeler <i>Uzm. Dr. Başak ÖZGEN SAYDAM</i>	21
İnsülin Direnci Gelişiminde Karbonhidratlar <i>Yrd. Doç. Dr. Ceren GEZER</i>	25
SGLT2 İnhibitörü Tedavisi Alan Tip 2 Diyabetlide Beslenme Tedavisi <i>Uzm. Dyt. Ceren YOLAÇAN İŞERİ</i>	31
Özel Diyetlere İlişkin Kanıtlar: Düşük Karbonhidrat, Düşük Yağ, Ketojenik ve Diğerleri <i>Prof. Dr. Dyt. Emel ÖZER</i>	37
Diyetsel İnflamatuvar İndeks ve Kardiyovasküler Risk <i>Dr. Emre BOZKIRLI</i>	47
Diyabetin Gelişimi ve Önlenmesinde Toplum Beslenmesinin Önemi <i>Prof. Dr. Gül KIZILTAN</i>	51
Pnömonokok Aşısı Uygulama Örnekleri <i>Gülden ANATAKA</i>	59
Gluten Enteropatisi Tanılı Tip 1 Diyabetli <i>Uzm. Dyt. Halime ÇELİK</i>	61
Teletıp, Sosyal Medya ve Diyabet Kontrolü <i>Dr. Hasan SAV</i>	69
Egzersiz ve Diyabet Yönetimi <i>Prof. Dr. Mehtap MALKOÇ</i>	77
Nefropati Tanılı Tip 2 Diyabetli Olgu <i>Yrd. Doç. Dr. Müjgan ÖZTÜRK</i>	83
Diyabetli Çocuk ve Adölesanların Sosyal Yaşamda Karşılaştıkları Güçlükler ve Hakları <i>Nurdan YILDIRIM</i>	89
Gastrointestinal Sistem ve Otonom Nöropati <i>Doç. Dr. Okan Sefa BAKINER</i>	91

SGLT2i'nin Glisemik Kontrol Ötesindeki Etkileri <i>Prof. Dr. Ramis ÇOLAK</i>	95
Diabetes Mellituslu Hastalarda Osteoporoz <i>Prof. Dr. Refik TANAKOL</i>	103
Önerilen Hedeflere Ulaşmada Avrupa Özelinde Diyabet Camiasının Yüzleştiği Sorunlar <i>Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ</i>	111
Diyabetli Bireyin Sosyal Yaşamda Karşılaştığı Güçlükler: Erişkin Dönemi <i>Doç. Dr. Selda ÇELİK</i>	115

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 56.'sını düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir.

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

Türk Diyabet Vakfı

Türkiye Diyabet Cemiyeti

İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞİMİNDE YAĞLAR

Doç.Dr. Alev KESER
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

İnsülin direncinin gelişmesinde etkili olan beslenme ile ilişkili faktörlerden biri yüksek yağlı diyet örüntüsüdür. Yüksek yağlı öğün planı ve hızlı yağ infüzyonu, glukozun taşınmasında bozulmaya neden olarak insülin direncine yol açabilmektedir. Obezite, yağ alımı ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi karmaşık bir hale getirirse de, klinik araştırmalar yüksek yağlı diyetin vücut ağırlığı değişikliklerinden bağımsız olarak insülin duyarlılığını bozabileceğini göstermektedir. Ancak, son yıllarda toplam yağ miktarına kıyasla diyet yağı türünün insülin duyarlılığını ve buna bağlı olarak tip 2 diyabet gelişme riskini etkileme potansiyeli üzerinde daha fazla durulmaktadır. Araştırmaların birçoğu, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerine kıyasla doymuş yağ asitleri içeriği yüksek diyetle beslenmenin insülin direnci gelişime neden olduğunu, doymuş yağ asitleri yerine doymamış yağ asitlerinin (özellikle omega-3 yağ asitleri) alınması ile insülin duyarlılığının arttığını ortaya koymaktadır. Tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalıklarının gelişiminde insülin direncinin rolü göz önüne alındığında, diyetin toplam yağ miktarının ve yağ asit örüntüsünün değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diyet yağı, yağ asit örüntüsü, insülin direnci

ABSTRACT

One of the nutritional factors that are effective in the development of insulin resistance is the high-fat diet pattern. High-fat meal plan and rapid fat infusion can lead to impaired glucose transport, leading to insulin resistance. Although, obesity may complicate the relationship between fat intake and insulin resistance, clinical trials demonstrate that high levels of dietary fat can impair insulin sensitivity independent of body weight changes. In recent years, however, the potential of dietary fat type to affect insulin sensitivity and the risk of developing type 2 diabetes, regardless of the total fat content, has been emphasized. Most studies show that dietary nutrition with a high content of saturated fatty acids compared to monounsaturated and polyunsaturated fatty acids leads to the development of insulin resistance, and increased insulin sensitivity by replacing saturated fatty acids with unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids). Given the role of insulin resistance in the development of type 2 diabetes and coronary heart disease, establishing appropriate levels of fat and fatty acid pattern in the diet is an important.

Keywords: Dietary fat, fatty acid pattern, insulin resistance

Giriş

Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet prevalansı küresel olarak tüm ülkelerde artmakta ve bu durum obeziteyi önleme programlarının önemli bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır (1). İnsülin direncinin ve tip 2

diyabetin gelişmesinde genetik faktörler rol oynasa da prevalanstaki bu hızlı değişim, genetik faktörlere ek olarak sedanter yaşam tarzı ve sağlıklı olmayan beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir (2).

Beslenme ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar, toplam enerji alımının dışında makro ve mikro besin öğelerinin de insülin direnci gelişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (3-5). Obezite de serbest yağ asitlerinin ve genişlemiş yağ dokusu kütesinden inflamatuvar sitokinlerin salınması nedeniyle insülin direnci ile ilişkilidir. Buna ek olarak, insülin direnci tip 2 diyabet gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (6). Yapılan çalışmalarda obez, tip 2 diyabetli ve obezite ile ilişkili tip 2 diyabeti olan bireylerde plazma serbest yağ asit düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (7,8). Genişlemiş yağ dokusuna bağlı olarak artan lipoliz, insülinin antilipolitik etkisine direnç ve lipolitik hormonlara duyarlılığın artması, serbest yağ asitlerinin salınımının artmasının temel nedenleridir (6). Plazma serbest yağ asitlerinin; obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkide önemli bir faktör olduğu, plazma serbest yağ asitlerinin yükselmesi ile insülinin etkisinin bozulduğu ve tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9,10).

Diyet örüntüsünün de özellikle toplam yağ ve doymuş yağ asitlerinden yüksek diyetin insülin direnci üzerine etkili olduğu, diyet yağının hem miktarının hem de türünün besin öğesi-diyabet arasındaki ilişkide önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Derleme olarak hazırlanan bu çalışmada, toplam diyet yağının ve diyetin yağ asit örüntüsünün insülin direnci gelişimindeki rolü literatüre dayalı olarak tartışılacaktır.

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal glukoz homeostazının korunması için kritik bir durum olan endojen glukoz üretiminin baskılanmasının ve periferik dokuların insüline karşı biyolojik yanıtının bozulması olarak tanımlanır. İnsülin direnci, yağ ve protein metabolizması, adipoz doku, immün sistem, santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi gibi birçok organ sistemini etkileyen ve önemli metabolik sorunlara yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Ayrıca, insülinin sekresyonunda, aktivitesinde veya bu faktörlerin her ikisinde

de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan tip 2 diyabetin gelişiminde altta yatan temel sorunlardan biridir (6,11).

İnsülinin etkisi, insülin sinyali molekülleri yoluyla hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlandığında başlar. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptör tirozin kinaz aktive edilir ve bu durum insülin reseptöründe diğer tirozin rezidülerinin otofosforilasyonuna neden olur. Aktive edilmiş insülin reseptörü tirozin kinaz, ayrıca insülin reseptör substratı (IRS) 1-4 ve mitojen aktive protein kinaz yolunun bileşenlerinden biri olan Shc'yi fosforile eder. Fosforile IRS 1-4 ile temel olarak fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolu, Shc ile mitojen aktive protein kinaz yolağında bir protein olan Grb2/Sos aktive edilir. İskelet kası, tüm vücutta insülin ile uyarılan glukoz alımının yaklaşık %80'inden sorumludur. İskelet kası hücrelerinde insülinin etkisinin azalmasının temel nedeni bilinmemektedir. Ancak, bozulmuş lipid metabolizması ve artan serbest yağ asitlerinin güçlü bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (6).

Serbest Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci

Serbest yağ asitleri düzeyi ile insülin direnci gelişimi arasındaki ilişki ilk defa Randle ve arkadaşları (1963) tarafından ileri sürülmüştür. Araştırmacılar, yüksek plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunun, diyabet veya diğer karbonhidrat bozuklukları olan hastalarda gözlenen ortak özelliklerden biri olduğunu öne sürmüşlerdir (12). Daha sonra Randle'nın hipotezi farklı araştırmalarla desteklenmiş, birkaç saat lipid infüzyonu veya birkaç hafta yüksek yağlı beslenme ile insülin direncinin induklenebileceği gösterilmiştir (6,13).

Diyet örüntüsünün çok farklı mekanizmalarla insülin direncinin modülasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Diyetle yüksek miktarda yağ asidi alımı, adipoz dokunun ve vücut ağırlığının artmasına neden olabilmektedir. Adipoz dokunun artması ile tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6, C-reaktif protein, rezistin gibi proinflamatuvar sitokinler salınmakta ve sistemik inflamasyon artmaktadır. Sonuçta obezite,

tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi karmaşık metabolik bozukluklar oluşabilmektedir (14).

İnsülin direncinin altında yatan neden, diyetin yağ asidi kompozisyonu ile artabilen veya azalabilen inflamasyon olarak görülmektedir. Bu nedenle insülin direnci, sıklıkla artan inflamasyonun aracılık ettiği metabolik bir işlev bozukluğu olarak da tanımlanabilmektedir. İnflamatörler, IRS fosforilasyonunu artırarak hücre içindeki sinyal mekanizmalarını bozmaktadır. İnflamatuvar belirteçler, oksidatif stresi uyarmakta ve inflamasyona neden olmakta, insülin direncinin ilerlemesinde ve tip 2 diyabet gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (15).

Yüksek serbest yağ asit düzeyinin, insülin direncinin en temel nedeni olduğu ve birçok dokuda inflamasyon sinyalini aktive edebildiği öne sürülmektedir. İnsülin; yağ dokusunda ve iskelet kasında glukoz alımını uyarmakta ve hepatik glukoz üretimini inhibe etmektedir. Serbest yağ asit düzeyinin artması, insülinin bu etkisini bozarak insülin direncine neden olmaktadır. Serbest yağ asitlerinin indüklediği insülin direncinin gelişimine proinflamatuvar sinyal yolları da aracılık etmektedir (16).

Serbest yağ asitlerinin, hücre içinde uzun zincirli-CoA türevlerine metabolize olarak, nükleer reseptörleri modifiye eden bir ligant gibi davranarak, inflamasyonu başlatabilen plazma membran yollarını modifiye ederek proinflamatuvar sinyal yollarını aktive edebilecekleri ileri sürülmüştür. Ayrıca makrofajlarda, adipozitlerde, miyositlerde ve karaciğerde, toll benzeri reseptör 4 (TLR4) doğal immün reseptörlerini kullanarak proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükledikleri gösterilmiştir (17).

Serbest Yağ Asitlerinin Neden Olduğu İnsülin Direncinden Etkilenen Doku ve Organlar

Hipotalamus

Hipotalamus, aşırı enerji depolanmasını önlemek için enerji alımını, enerji harcamasını uygun hale getirir. Özellikle, bağırsaktan

gelen tokluk sinyalleri, besin alımını kontrol etmek için adipozite (leptin) ve hormonal (insülin) sinyallerle eşleştirilir. Aşırı enerji ve besin ögesi alımı (özellikle doymuş yağ/palmitik asit), beyindeki mikroglia'daki TLR-4 reseptörlerinin aktivasyonu ile dolaylı olarak hipotalamusta inflamasyona yol açabilir ve sonuçta hipotalamustaki nöronlarda inflamatuvar hasara neden olabilir. Bu durum hem insülinin hem de leptinin tokluk sinyallerine karşı direnç sağlar (15). Yüksek yağlı diyetle uzun süre beslenme ile hipotalamusta tokluk sinyalleri üretmekten sorumlu nöronların sayısının azaldığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda tokluğun azaldığı, açlığın arttığı ifade edilmiştir (18). Diğer taraftan, hipotalamus eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitleri için spesifik olan GPR120 bağlayıcı proteinleri içerir (19). Bu nedenle, diyetle omega-3 yağ asitlerinin yeterli olması, hipotalamustaki inflamasyonu azaltabilir. Ayrıca oleik asit, güçlü bir iştah açıcı hormon olan nöropeptit Y ekspresyonunu azaltarak doyumunu teşvik eder (15).

Hipotalamustaki inflamasyon, yağ dokusunda herhangi bir ağırlık artışı olmadan önce meydana gelmektedir. Bu durum, enerji kısıtlamasının yağ dokusunda önemli bir kayıp sağlamasından önce insülin direncini azalttığını da açıklar. Bu gözlemler, hipotalamusun insülin direncinin gelişimi için merkezi kontrol noktası olduğunu ve birçok yönden insülin direncinin hipotalamusta başladığını göstermektedir (15).

Adipoz Doku

Obezitenin genellikle insülin direncinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Ancak, yukarıda açıklandığı gibi gerçekte insülin direncinin oluşumu hipotalamusta, açlık ve tokluk sinyallerinin normal dengesinde bir bozulma ile başlamaktadır. Bu durumda, açlık arttıkça enerji alımı da artmaktadır (15). Yağ hücreleri, vücutta büyük miktarlarda trigliserit içerecek şekilde tasarlanmış tek hücrelerdir. Bu nedenle yağ dokusu, trigliseritler olarak yüksek düzeyde enerji içerecek şekilde yeni yağ hücrelerine dönüştü-

rülebilin kök hücreler açısından son derece zengindir. Bu yağ hücreleri sağlıklı olduğu sürece, fazla ağırlık kazanımı dışında birey için olumsuz metabolik etkiler gözlenmez. Bu nedenle obez bireylerin yaklaşık üçte biri “metabolik olarak sağlıklı obez” sınıfına dahil olurlar. Bu bireyler, yüksek vücut yağı oranına sahiptirler ancak insülin direncini gösteren bir metabolik bozuklukları yoktur (15). Bununla birlikte, yağ hücrelerinin genişleme kapasitesi sınırsız değildir. Yağ dokusu yüksek oranda vaskülerize olmasına rağmen, mevcut yağ hücrelerinin aşırı düzeyde genişlemesi, hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) genini aktive eden hipoksi oluşturabilir (20). Bu durum, hem c-Jun N-terminal kinazın (JNK) hem de inhibitör kappa-B kinazın (IKK) ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanır. Böylece yağ hücrelerinde inflamasyon oluşur, inflamasyon da yağ hücresinde insülin direnci yaratır (21).

Yağ hücresinde, hücrel inflamasyon ve insülin direnci gelişmesiyle birlikte, dolaşıma yüksek düzeyde serbest yağ asidi salınır. Bu yağ asitleri, karaciğer ve iskelet kasları gibi diğer doku ve organlar tarafından alınabilir ve büyük miktarda yağın uygun olmayan şekilde depolanmasına yol açar. Sonuç olarak, bu organlarda insülin direnci gelişir. Yağ hücrelerinde inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin salınımının artması ile birlikte insülin direncini ve lipolizi artıran, daha fazla sayıda M1 makrofajı adipoz dokuya göç eder. Zayıf bireyde, yağ dokusu kütesinin sadece %10’u makrofajlardan oluşur ve bu makrofajlar temel olarak anti-inflamatuvar M2 durumundadır. Obez bireyde adipoz doku kütesinin %50’sine kadar makrofajlar içerebilir fakat aktive edilmiş pro-inflamatuvar M1 durumundadır (15).

Teorik olarak, yağ dokusundaki kök hücrelerden yeni sağlıklı yağ hücreleri üretilebilir. Bu süreç, gen transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör-aktive reseptör- γ ’nın (PPAR- γ) aktivasyonunu gerektirir. Ancak, bu gen transkripsiyon faktörünün aktivitesi, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edilir. Diğer yandan, PPAR- γ aktivitesi, omega-3 yağ asitleri ve polifenoller gibi

anti-inflamatuvar besin öğelerinin varlığında artar (11).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi nedeniyle hormona duyarlı lipazın aktivitesini azaltır, lipoprotein lipazı aktive eder. Böylece yağ asitleri bağlayıcı proteinlerin sentezi artar. Yağ hücrelerine yağ asidi akışındaki artış, ayrıca serbest yağ asitlerinin trigliseritler halinde daha fazla sentezlenmesini gerektirir. Ancak bu durum, JNK yolunu aktive eden endoplazmik retikulum stresine yol açabilir ve böylece yağ hücrelerinde insülin direnci daha da artabilir. Adipoz dokudaki insülin direnci hipotalamustaki insülin direnci yoluyla daha fazla açlığa neden olur (11,15).

Adipoz dokudaki inflamatuvar değişikliklerin hızı, hipotalamusta olduğu kadar hızlı değildir. Hipotalamusta inflamatuvar değişikliklerin, yüksek yağlı diyet tüketiminden sonraki 24 saat içerisinde görülebildiği, adipoz dokuda benzer değişikliklerin genellikle 12-14 hafta sonra görüldüğü ileri sürülmektedir. Yağ hücreleri, artan yağ asidi akışını depolayacak kadar hızlı bir şekilde genişleyemezse, aşırı salınan yağ asitleri karaciğer ve iskelet kasları gibi diğer dokularda birikmeye başlar ve bu sistemik insülin direncini daha da artıran lipotoksisite sürecini başlatır. İnsülin direncinin gerçek metabolik sonuçlarının başlaması lipotoksisite gelişimi ile birlikte olur (15).

Karaciğer

Yağ dokusundaki glukoz tüketimi göreceli olarak daha az olmasına rağmen, yağ hücrelerine glukoz transportundaki bozulma, kas ve karaciğerde insülin direncine yol açar (22). Adipoz dokunun aksine karaciğerde yağ depolanması güvenli değildir. Bu nedenle insülin direncinin ilk olumsuz metabolik sonuçları, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak bilinen karaciğerde yağ depolanmasıdır. Karaciğer ve yağ dokusu arasındaki bir diğer fark, karaciğerde infiltre edici makrofajların olmamasıdır. İnflamasyon sonrası yağ dokusundaki makrofaj düzeylerinde belirgin bir artış gözlenirken, karaciğerdeki internal makrofajlar (kupffer hücreleri) aktive olur. Aktif kupffer hücrele-

ri, karaciğer hücrelerinde nükleer faktör kappa B'yi (NF-κB) daha fazla aktive edecek sitokinlerin salınımını artırır. Hipotalamik inflamasyon gibi, karaciğerde inflamasyon (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) yüksek yağlı diyetten sonrakı üç gün içinde görülür. Bu durum, hipotalamusun karaciğere vagal sinir yoluyla doğrudan bağlanması nedeniyle olabilir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı geliştikten sonra, insülinin karaciğerde glukoz üretimini baskılaya yeteneği, ağırlık, yağ kütlesi veya iskelet kasında insülin direncine yönelik herhangi bir belirti ortaya çıkmadan azalır (15).

Karaciğerde yağ asitlerinin hızlı bir şekilde birikmesi nedeniyle, diaçil gliserol oluşumu artar. Bu nedenle karaciğerde diaçil gliserol düzeyi, insülin direncinin karaciğerde gelişmeye başladığının en iyi klinik göstergesidir (11). Karaciğer kolesterol sentezini de kontrol ettiği için karaciğerdeki insülin direnci, lipoprotein sentezinde de bozulmaya neden olur. Özellikle, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) parçacıkları artar ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyi düşer. Bu nedenle, karaciğerde insülin direnci trigliserid (TG)/HDL-K oranı ile kolaylıkla değerlendirilebilir (15).

İskelet Kası

Glukoz kullanımında ve insülinin etkisinde iskelet kası önemli yer tutar. Bu nedenle, iskelet kasında insülin direncini azaltmak diyabetin yönetimindeki temel stratejilerden biridir (23). Yüksek yağlı diyetlerin, beta-oksidasyondaki azalma ile lipid depolanmasını artırdığı ve lipid birikimine katkısı olan insülin aracılı piruvat dehidrogenaz-4 inhibisyonunu azalttığı saptanmıştır (24). İnsülin direnci olan bireylerde iskelet kasında çok az makrofaj infiltrasyonu gözlenir. Yağ dokusu ve karaciğer gibi diğer organlara gelen sitokinlerin, kasta insülin direnci gelişmesine önemli etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte doymuş yağ asitleri tarafından TLR-4 reseptörü yoluyla artırılmış sinyalizasyon, kastaki lipidlerin yağ asidi oksidasyonunu azaltabilir. Ayrıca palmitik asit, seramid sentezi için tercih

edilen substrattır ve seramid düzeyi kastaki insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İntraselüler seramid artışı, fosfataz 2A aktivasyonu/Akt defosforilasyonu yoluyla insülin sinyalini inhibe eder (15).

İlk defa 1993 yılında, iskelet kası hücre membran fosfolipidlerin yağ asidi bileşimi ile insülin duyarlılığı arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Araştırmacılar, Avustralyalı sağlıklı erkeklerde, insülin duyarlılığının iskelet kası fosfolipidlerinde 20-22 karbon atomlu uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamışlardır (25). Ayrıca, iskelet kası fosfolipidlerindeki palmitik asit oranının kuvvetli ve bağımsız olarak insülin duyarlılığı ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir. İskelet kasının yağ asidi bileşiminin diyetin yağ asidi örüntüsünden, fiziksel aktivite düzeyinden ve kas lifi bileşiminden etkilebileceği ifade edilmiştir (26).

Pankreas

Pankreasın β hücreleri, inflamatuvar ajanların aracılık ettiği toksisiteye çok eğilimlidir. Özellikle, araşidonik asitten türetilen 12-hidroksi eikosa tetra enoik asit (12-HETE), beta hücresi için çok toksiktir. β hücrelerinin 12-HETE ile tahrip edilmesiyle, pankreas kan-glukoz düzeyini azaltmak için telafi edici insülin sekresyonunu koruyamaz ve tip 2 diyabet daha hızlı bir şekilde oluşur (15).

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem (GI), insülin direnci için hedef organ olarak kabul edilmez, ancak vücutta insülin direncini etkileyebilen besin öğelerini algıyan ilk sistemdir. GPR120 ve GPR40 gibi yağ asit reseptörleri ve CD36 gibi yağ bağlayıcı proteinler ağızda bulunur ve tüm GI kanalı düzenler (27). Bu reseptörler diyetin yağ asitlerinin "tadımın algılanmasını" sağlar. CD36, oleik asidi bağlar ve oleyletanolamide (OEA) dönüştürür. Doğunluğu ve yağ asidi oksidasyonu için gerekli enzimin ekspresyonunu arttırmak için OEA, PPAR-α'yı aktive eder. Böylece ağız ve bağırsakta algılanan yağ türü, hipotalamusta tokluk sinyallerinin oluşmasını sağlar.

Doygunluğun artması, toplam enerji alımını düşürür ve endoplazmik retikulum ve oksidatif stres gelişimini azaltır, böylece dolaylı olarak insülin direnci gelişimini azaltır (15). Mikrobiyal bileşim, özellikle TLR-4 reseptörü ile etkileşime giren gram-negatif bakteriler, lipopolisakaritin aracılık ettiği endotoksemi yoluyla düşük dereceli intestinal inflamasyonun bir kaynağı olabilir (28). Yüksek yağlı veya karbonhidratlı bir öğün, sindirim sırasında bağırsağın geçirgenliğinin artması nedeniyle bu tür endotoksemiye indükleyebilmektedir. Farklı bir ifadeyle, protein içeriği yüksek, yağ ve karbonhidrat içeriği düşük bir diyet endotoksemiye azaltabilmektedir (29). Hayvan modellerinde, yüksek yağ içeren bir diyetin endotoksemi yoluyla insülin direncini başlatabildiği ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebildiği gösterilmiştir (30). Yüksek yağlı diyetin (doymuş yağ veya omega-3), bağırsak mikrobiyomunun bileşimini önemli ölçüde değiştirebileceği ve endotoksemi düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir (31).

Toplam Diyet Yağı ve İnsülin Direnci

Enerjinin kalitesi, hepatik insülin direncini ve serbest oksijen türlerinin oluşumunu etkileyerek insülin direncinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Besin ögesi toksitesi olarak adlandırılan aşırı miktarda glukoz ve yağ alımı, kaslarda ve yağ dokusunda, aşırı yağ alımı ise karaciğerde insülin direncine neden olabilmektedir. Yüksek yağlı beslenme planı ve hızlı yağ infüzyonu, özellikle glukoz transportunda bozulmaya neden olarak insülin direncine yol açabilmektedir (2). Serbest yağ asitleri ya bağımsız bir şekilde ya da hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen türlerinin (oksidatif stres) üretimini uyarmaktadır. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri makromoleküler hasara yol açarak diyabetin patogenezinde doğrudan anahtar rol oynayabilir. Reaktif oksijen türleri aynı zamanda çeşitli stres-duyarlı yolları (dolaylı yol) aktive etmek üzere sinyal molekülleri (ikinci haberciler) gibi davranırlar. Buna ek olarak, tip 2 diyabette, yüksek glukoz ve muhtemelen serbest yağ asitleri düzeylerinin

neden olduğu insülin direncinin ve bozulmuş insülin sekresyonunun stres-duyarlı yolları aktive ettiğini gösteren güçlü kanıtlar vardır (32).

Diyet yağının daha fazla enerji içermesi, büyük ölçüde lezzetli olması ve daha etkin bir şekilde vücut yağına dönüşmesi nedeniyle diğer makro besin öğelerine kıyasla daha obezogenik olduğu düşünülmektedir. Yüksek yağlı öğün, enerji ve protein içeriği eşit düşük yağlı öğüne kıyasla, termogenezin daha fazla azalmasına ve pozitif yağ dengesinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Vücutta yağ kütesinin fazla olması ise tüm vücutta lipolizin ve plazma serbest yağ asit konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Artmış serbest yağ asidi konsantrasyonu ile dokulardaki glukoz kullanımını arasında birden fazla ilişki vardır. İntrasellüler yağ açıl CoA, bozulmuş insülin sinyalleri yoluyla kaslarda glukozun taşınmasını doğrudan inhibe edebilmektedir. Buna bağlı olarak, kaslarda lipid oksidasyonunun bozulmasına, oksidatif kapasitenin düşmesine (insülin direnci olan bireylerde sıkça görülmektedir) neden olmakta, kaslarda yağ açıl CoA'nın birikmesine ve böylece insülin direncinin gelişmesine öncülük etmektedir (33).

İnsanlar (34) ve deney hayvanları (35) ile yapılan çalışmaların çoğu, yağın türünden bağımsız olarak toplam diyet yağının yüksek miktarda (enerjinin $>37\%$) alınmasının insülin direnci gelişiminde rol oynadığını öne sürmektedir.

Prospektif ve kesitsel olarak planlanan epidemiyolojik çalışma sonuçları, alınan diyet yağı ile insülin direncinin derecesi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu desteklemekle birlikte, obezitenin bu ilişkideki aracı rolü hakkında çelişkili kanıtlar mevcuttur (34, 36-44). Bu alanda yapılmış önemli çalışmalardan biri olan İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması'nda (IRAS), toplam yağdan sağlanan enerji yüzdesi ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, çoklu regresyon analizi, bu etkiye kısmen diyet yağının obezite üzerindeki etkisinin aracılık edebileceğini düşündürmektedir (34). Benzer

şekilde, 42.000'den fazla erkek katılımcının prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, toplam yağ alımı ile tip 2 diyabet gelişme riski arasındaki anlamlı ilişkiye obezite derecesinin aracılık ettiği belirlenmiştir (36). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise obeziteden bağımsız olarak toplam yağ alımı ile insülin direnci arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (37,38). Marshall ve arkadaşlarının çalışmasında, günde 40 gram diyet yağı alımındaki artışın, obeziteden bağımsız olarak tip 2 diyabet riskini 3-4 kat artırdığı saptanmıştır (37). Benzer şekilde, Mayer ve arkadaşları, toplam yağ alımında 20 g/gün artışın, insülin direncinin bir göstergesi olan açlık insülin düzeyinde %9 artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişkinin obezitenin dışlanmasından sonra da var olduğunu ifade etmişlerdir (38). Bunlara ek olarak, karıştırıcı değişkenler dışlandıktan sonra diyabetik olmayan yetişkinlerde toplam yağ alımı ile HbA1c arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (39). Son olarak, kohort bir çalışmada, toplam yağ alımının, yaş ve obeziteden bağımsız olarak postprandiyal glukoz düzeyi ve tip 2 diyabet gelişme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (40).

Yüksek ve düşük yağlı diyetlerle beslenen sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, düşük yağlı diyetlerin tüm vücutta insülin duyarlılığında önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Tüm bu müdahalelerde, az yağlı diyetlerin sağladığı insülin duyarlılığındaki iyileşmelerin vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olmadığı öne sürülmüştür [41,42]. Tüm bunların aksine, sağlıklı yetişkinlerde, yüksek ve düşük yağlı diyet tüketiminin insülin duyarlılığı üzerinde herhangi bir fark yaratmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır [43,44].

Sonuç olarak hem glukoz hem de serbest yağ asitleri, insülin sekresyonunu akut bir şekilde uyarır. Bu besin öğelerine yüksek düzeylerde kronik olarak maruz kalındığında oksidatif stres yoluyla beta hücre fonksiyonunda bozulmalar başlayabilmektedir. İnsülin direncinin ve beta hücre disfonksiyonunun birlikte seyretmesi diyabetin geli-

şimine neden olur (2).

Diyetin yağ asit örüntüsü ile insülin direnci arasındaki mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, diyet yağ asitlerinin insülin direnci üzerine etkilerine, kısmen hücre membranı yağ asit bileşiminin aracılık ettiği düşünülmektedir. Çünkü hücre membranının yağ asit kompozisyonu hücre membran fonksiyonunu etkilemektedir ve beslenme, membran bileşiminde değişikliklere neden olarak insüline hücresel yanıtı değiştirebilmektedir (45).

Son zamanlarda, diyet yağı ve insülin direnci arasındaki ilişki, farklı yağ asitlerinin gen ekspresyonunu, transkripsiyonel aktiviteyi ve adipositokinin sekresyonunu düzenleyebileceğinin öne sürülmesi ile birlikte ileri bir noktaya taşınmıştır. Temel olarak bu durum, yağ asitlerinin hücresel etkilerini göstereceği yeni mekanizmaların olduğunu ortaya koymaktadır. Çeşitli diyet yağlarının insülin direncinin gelişmesindeki rolü ve etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte bu ilişkide leptin ve PPAR γ 'nın potansiyel rolü olduğu öne sürülmektedir (46).

Doymuş Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci

Adipositler enerji dengesinde, immün fonksiyonda, glukoz ve lipid metabolizmasının homeostazisinde önemli bir rol oynar. Doymuş yağ asitlerinin (DYA) aşırı miktarda tüketilmesi, adiposit hipertrofsine ve disfonksiyonuna neden olarak inflamatuvar faktörlerin salgılanmasına yol açar. Bu durum, metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojik temelini oluşturan kronik düşük dereceli inflamasyon ile sonuçlanır (47). Hipertrofik adipositler ve makrofajlar, pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonunun artmasına, interlökinler ve insülin direnci ile doğrudan ilişkili olan TNF- α gibi sitokinlerin salgılanmasına neden olur (48).

Epidemiyolojik çalışmalarda, DYA'ndan zengin diyet tüketiminin doğrudan bozulmuş insülin duyarlılığı veya tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve DYA alımının açlık ve postprandiyal insülin konsantrasyonunu etkilediği bildirilmektedir (49-51). Bu alanda yapılan önemli bir çalışma, DYA ve tekli

doymamış yağ asitleri (TDYA)'nden zengin diyetin 162 sağlıklı bireyde değerlendirilen ve DYA içeriği yüksek diyetin üç ay sonra insülin duyarlılığında önemli bir azalmaya yol açtığını, TDYA ile zenginleştirilmiş diyetin herhangi bir değişikliğe neden olmadığını gösteren KANWU çalışmasıdır (52). Doymuş yağ asitlerinin insülin duyarlılığı üzerine etki mekanizmasına ilişkin genel görüş, diyetin yağ örüntüsünün temel olarak hücre membranı yağ asidi kompozisyonunu ve hücre membran fonksiyonunu etkilediğine yöneliktir. Hücre membranının yağ asit bileşimi, glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu, membran akışkanlığını, lipid-faz özelliklerini değiştirerek, membran kalınlığını/hacmini etkileyerek, membran mikro-ortamındaki değişiklikleri indükleyerek veya spesifik lipid bileşenlerinin insülin reseptörü gibi membran proteinleri ile etkileşimleri yoluyla membran fonksiyonunu değiştirmekte ve böylece insülin reseptörlerini etkilemektedir. Ayrıca DYA'leri, hücre içi düzeyde anahtar enzim aktiviteleri ve transkripsiyon faktörleri üzerindeki rollerine bağlı olarak glukoz metabolizmasını etkileyebilmektedir (26, 45).

Doymuş yağ asitleri açısından zengin diyetler, hücre içi lipid içeriğinde artışa yol açarak insülin direncinin gelişmesine neden olabilir. Çünkü, spesifik lipid türleri (diaçil gliseroller veya seramidler gibi) spesifik serin kinazları aktive edebilir. Bu kinazlar, insüline bağımlı glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) translokasyonunu ve sonuçta glukoz alımını azaltan kritik insülin sinyal proteinlerinin (yani insülin reseptörü substratı-1) serin fosforilasyonunu artırır (45). İnsan iskelet kası hücrelerinde yapılan bir çalışmada, palmitatın glikojen sentaz kinaz-3 ve protein kinaz B fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla insülinle uyarılan glikojen sentezini azalttığını göstermiştir (53). Palmitat, seramid biyosentezinin tercihli substratıdır. Hücre içinde artan seramid, insülin sinyalini inhibe eder ve insüline karşı direnç oluşmasına yol açar (54).

Öne sürülen diğer bir hipotez, doymuş yağ asitleri ile TLR sinyali ve insülin direnci ara-

sındaki ilişkinin işlevsel olarak önemli olduğudur. Bu ilişkide yağ asidi taşıyıcısı CD36 ve LDL reseptörünün rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Doymuş yağ asitleri, insülin duyarlılığı ile sıkı bir şekilde ilişkili olan inflammatuar yolları farklı şekilde etkileyebilir (45). Doymuş yağ asitlerinin proinflammatuar etkilerinin bir kısmı TLR4 ve/veya TLR2 aktivasyonuna bağlıdır. Makrofaj, adiposit, miyosit ve hepatosit gibi birçok hücre tipinde inflammatuar sinyali aktive ederler. Palmitatın monositlerde inflammatuar NF- κ B yolağını aktive ettiği ve proinflammatuar sitokinleri artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle, DYA proinflammatuar lipidler olarak kabul edilirler (55).

Trans Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci

Trans yağ asitlerinin insülin direnci üzerine etkisine yönelik deneysel çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar küçük çaplıdır ve kısa dönemi (bir öğünden 6 haftaya kadar) kapsamaktadır (56). Christiansen ve arkadaşlarının (57) obez tip 2 diyabetli 16 bireyde yaptığı randomize çapraz gruplu çalışmada, enerjinin %20'sinin trans, doymuş veya tekli doymamış yağ asitlerinden olmak üzere toplam %30'unun yağdan sağlandığı izokalorik bir diyet 6 hafta uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda, TDYA diyeti tüketen gruba kıyasla trans yağ asidi içeriği yüksek olan diyeti tüketenlerde postprandiyal insülin düzeyinin %59, plazma C-peptid düzeyinin ise %32 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Doymuş yağ asidi içeriği yüksek olan grup ile trans yağ asidi içeriği yüksek olan grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Trans yağ asidi alımının, proinflammatuar durumu etkileyerek insülin direnci gelişimine katkı sağladığı, DYA gibi trans yağ asitlerinin de metabolik bozuklukların gelişme riskini artırdığı ifade edilmektedir. Özellikle interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin yansıttığı sistemik inflamasyon ve insülin direnci arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, trans yağ asidi alımının insülin duyarlılığı üzerindeki olumsuz etkisinin, in-

sülin direncine daha yatkın bireylerde daha fazla olabileceğini göstermektedir (56).

Doymuş ve trans yağ asidi alımı ile insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, trans yağ asidi alımı ile HOMA-IR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, diğer çalışmanın aksine bu çalışmanın sonucunda bu ilişkinin inflamasyondan bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Araştırmacılar, trans yağ asitlerinin, insülin reseptör substratlarını değiştiren hücre dışı kinazların aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığını etkilediğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, hücrelere glukoz girişinin azalmasına katkıda bulunan proinflamatuvar genlerin ekspresyonu için transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun göz ardı edilemeyeceğini belirtmişlerdir (47).

Sonuç olarak, klinik diyabet insidansını değerlendiren gözlemsel çalışmalardan ve insülin direncinin biyobelirteçlerini değerlendiren kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular, trans yağ asidi alımının insülin duyarlılığını azalttığını ve diyabet riskini artırdığını göstermektedir.

Tekli Doymamış Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci

Tekli doymamış yağ asidi veya oleik asit içeriği zengin diyetle (%15-20) beslenmenin inflamasyonu azaltabileceği ve glisemik kontrol üzerine faydalı etki göstereceği belirtilmektedir (58). Tekli doymamış yağ asitlerinin insülin sekresyonu ve insülin direnci ile ilişkisini inceleyen popülasyona dayalı bir çalışmada, TDYA'nın, pankreas β hücreli insülin sekresyonu ile olumlu bir ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (59). Tip 2 diyabetli ve insülin direnci olan bireyler, karbonhidrat içeriği yüksek diyet yerine izokalorik TDYA içeriği zengin diyet tükettiklerinde insülin duyarlılığında bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (60). İnsüline dirençli bireylerde, izokalorik TDYA yönünden zengin bir diyetin, karbonhidrat yönünden zengin bir diyetin neden olduğu santral yağ dağılımını, adiponektin gen ekspresyonundaki düşüşü ve insülin direncini önlediği saptanmıştır (61).

Tüm araştırmalar, TDYA'nın bu yararlı etkilerini desteklememiş olsa da (44,62), TDYA özellikle 'insüline dirençli fenotipi' olan bireyler için faydalı yağ kaynakları olarak kabul edilmektedir.

Tekli doymamış yağ asitlerinin potansiyel etki mekanizmaları arasında; hücre zarı yağ asidi kompozisyonu, membran akışkanlığı, iyon geçirgenliği, insülin reseptör bağlanma/afinite üzerine etkileri ve glukoz taşıyıcılarının yukarı regülasyonu yoluyla bazal glukoz alımını artırması yer alır. Diğer ilgili mekanizmalar, inkretin yanıtındaki değişiklikler ve β hücre fonksiyonu üzerindeki sitoprotektif etkilerle ilişkili olabilir (3,61).

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), lipid mediatörlerinin öncüleridir ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Genel olarak, omega-6 yağ asitleri (araşidonik asit) inflamasyonu tetiklerken, omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) anti-inflamatuar özelliğe sahiptir. Omega-3 yağ asitleri, omega-6 yağ asitlerinden türetilmiş pro-inflamatuar eikosanoidlerin (örn. PGE2 ve LTB4) oluşumunu inhibe eder (45). Bununla birlikte, prospektif çalışmalar, bitkisel kaynaklı omega-6 ÇDYA'lerinin (örn. fındık) insülin duyarlılığı üzerinde yararlı etkileri olduğunu (63) ve tip 2 diyabet gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (64). Bir çalışmada omega-6 ÇDYA yönünden zengin bir diyet, DYA yönünden zengin bir diyetle kıyasla beş hafta sonra, subkutan adipoz dokuda azalma sağlayarak insülin duyarlılığını artırmıştır (63). Başka bir çalışmada, omega-6 yağ asidi serisinden olan linoleik asit içeriği zengin diyetin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (65). Bir meta-analizde karbonhidrat veya DYA yerine enerjinin %5'inin ÇDYA'lerinden alınması HOMA-IR değerinde sırasıyla %3.4 ve %4.1 azalma sağlamıştır. Karbonhidrat, DYA ve TDYA yerine ÇDYA alımı insülin sekresyon kapasitesinde iyileşme sağlamıştır (66).

İnsülin direnci üzerine omega-3 ÇDYA'nın

etkileri ile ilgili veriler çelişkili olmakla (67) birlikte, diyetin omega-3 yağ asidi içeriği ile inflamatuvar belirteçler (IL-6) arasında ters yönde bir ilişki olduğu ve omega-3 ÇDYA'nın bu anti-inflamatuvar özelliğine bağlı olarak insülin direncini iyileştirdiği belirtilmektedir (68). Omega-3 ÇDYA'nın bu aktivitelerine TLR'ler aracılık etmektedir. Doymuş yağ asitlerinin pro-inflamatuvar özelliğinin aksine, omega-3 ÇDYA, kaslarda TLR2-TLR4 ekspresyonunu ve buna paralel olarak TNF- α , IL-6 ve CRP gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır. Dokosaheksaenoik asit, bu yolun en güçlü inhibitörüdür. Araşidonik asidin etkisi ile artan NF- κ B aktivitesi EPA tarafından baskılanır (69). Eikosapentaenoik asit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri için rekabet ederek araşidonik asitten inflamatuvar eikosanoidlerin üretimini azaltır. Hem DHA hem de EPA fosfolipaz-2'yi inhibe ederek araşidonik asit salınımını inhibe eder. Prostaglandinlerin sentezinde rol alan siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2 vs) için araşidonik asit, EPA'ye göre daha öncelikli bir substrattır. Bu nedenle omega-3 yağ asidi miktarındaki hafif bir artış araşidonik asitten sentezlenen inflamatuvar eikosanoidlerin sentezini azaltır. Ayrıca omega-3 yağ asidinden sentezlenen resolvinler (E-resolvinler, D-resolvinler), protektinler, maresinler ve N-asetiletanolaminler (EPEA ve DHEA) anti-inflamatuvar etkiye sahiptirler. Diyetteki linoleik asit miktarındaki sürekli yükseklik, omega-3 ÇDYA'nın olumlu anti-inflamatuvar ve metabolik etkilerini engeller ve yağ dokusu birikimini kolaylaştırır (45). Omega-3 ÇDYA'nın insülin direnci ile ilişkisini açıklayan diğer etki mekanizması, insülin duyarlılığını artıran leptin ve adiponektinin salgılanması üzerine etkisini içerir. Hem EPA hem de DHA, leptin ve adiponektin ekspresyonunu, sekresyonunu veya her ikisini birden farklı şekillerde artırabilir. DHA, adiponektinin ekspresyonunu, sekresyonunu veya her ikisini arttırmada EPA'dan daha etkili olabilmektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin insülin üzerindeki etkileri arasında; membran akışkanlığını artırması gibi

hücre membranında değişiklikler, insülin reseptörüne bağlanma gücünün artması, glukoz taşıyıcıları aracılığıyla hücrelere daha iyi glukoz taşınması gibi faydalı değişiklikler yer alır. Hücre zarı yağ asidi bileşimindeki değişikliklerin genel olarak uzun süre gerektirmesi, ÇDYA'lerinin hücre içi mekanizmalarla da insülin duyarlılığını etkileyebildiğini düşündürmektedir (3, 45).

Sonuç ve Öneriler

Diyetin yağ miktarı ve türü, inflamasyonun ve insülin direncinin oluşmasında önemli rol oynar. Yüksek yağlı diyete veya DYA içeriği yüksek olan diyete kronik olarak maruz kaldığında, oksidatif stres yoluyla beta hücre fonksiyonu hasara uğramakta ve insüline duyarlılık azalmaktadır. Bu lipotoksik etkiden diaçil gliserol ve seramid gibi intraselüler lipid mediyatörleri kadar dolaşımdaki doymuş yağ asitleri de sorumludur. Dolaşımdaki yüksek serbet yağ asitleri düzeyinin, insülin direncinin en temel nedeni olduğu ve birçok dokuda inflamasyon sinyalini aktive ederek insüline duyarlılığı azalttığı bilinmektedir. İnsülin direnci durumunda, anormal lipid sinyali ile pro-inflamasyon yolları arasında ara bağlantılar bulunmaktadır. Bu nedenle kronik doku inflamasyonu ile lipid anomalileri birbirlerinin patofizyolojik etkilerini artırır ve insülinin etkisi ile kesilen hücresel yolları etkileyerek insülin sinyalizasyonunu bozarlar.

İnsülin direncinin önlenmesinde ve tedavisinde, abdominal yağ kütesinin azaltılması önemli rol oynar. Bu nedenle dengeli yaşam tarzı alışkanlıklarının benimsenmesi ve sağlıklı vücut ağırlığını korunması önemli bir gerekliliktir. Ancak insülin direnci olan bireylerde, ağırlık kaybının sağlanması ve kaybedilen ağırlığın korunması zordur. Bu nedenle, izoenerjik koşullarda makrobesin öğelerinin örüntüsü ve besinlerin kalitesi insülin duyarlılığı üzerine ek etki gösterebilir. Bu bağlamda Akdeniz tipi diyet örüntüsü önerilmektedir. Buna ek olarak, aşırı miktarda diyet yağı alımı önlenmelidir (3). Ancak, diyet yağı, tat ve doyumlukta önemli rol oynadığı için diyetle yeterli miktarda bu-

lunması tedaviye uyumun sürdürülmesinde önemlidir.

Doymuş yağ asitlerinin süt ürünlerinden alınması zararlı olmayabilir. Tekli doymuş yağ asitleri; zeytinyağı, fındık ve avokado gibi besinlerden, ÇDYA ise balık ve yağlı tohumlardan karşılanabilir. Fazla kilolu/obez bireylerde vücut ağırlığının en az %7'si kadar ağırlık kaybının sağlanması, toplam enerjinin <%7'sinin DYA'ndan, >%10'unun ÇDYA'larından, >%20'sinin TDYA'larından karşılanması, trans yağ asitlerinin mümkün olduğunca alınmaması önerilmektedir. Diyetin yağ ve karbonhidrat içeriği sırasıyla enerjinin %25-%35'i ve %45-55'i kadar olmalıdır. Bunlara ek olarak yeterli miktarda posa (en az 14 g/1000 kkal) alınmasına özen gösterilmelidir (70). Prediyabetik bireylerde, yaşam tarzı değişikliği ile diyabet gelişme riski %40-%70 oranında azalabilir (71).

Kaynaklar

- 1- Standl E, Khunti K, Hansen TB., & Schnell, O (2019). The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2_suppl), 7-14.
- 2- Lovejoy JC (2002). The influence of dietary fat on insulin resistance. *Current Diabetes Reports*, 2(5), 435-440.
- 3- Weickert MO (2012). Nutritional modulation of insulin resistance. *Scientifica*, 2012: 424780. doi: 10.6064/2012/424780.
- 4- Biobaku F, Ghanim H, Batra M, & Dandona P (2019). Macronutrient-mediated inflammation and oxidative stress: Relevance to insulin resistance, obesity, and atherogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 6118-6128.
- 5- Banaei M (2019). Investigating the effect of hyperglycemia on iron, copper, and zinc micronutrients in diabetic patients. *Medbiotech Journal*, 3(01), 13-15.
- 6- Ragheb R, & Medhat AM (2011). Mechanisms of fatty acid-induced insulin resistance in muscle and liver. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 2(127), 1-6.
- 7- Spiller S, Blüher M & Hoffmann, R. (2018). Plasma levels of free fatty acids correlate with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(11), 2661-2669.
- 8- Arner P & Rydén M (2015). Fatty acids, obesity and insulin resistance. *Obesity Facts*, 8(2), 147-155.
- 9- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A (2002). Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 23: 201-229.
- 10- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280: E745-E751.
- 11- Petersen MC & Shulman GI (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133-2223.
- 12- Randle P, Garland PB, Hales CN, Newsholme E (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 13: 785-789.
- 13- Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB (1964). Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochemical Journal*, 93: 652-665.
- 14- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(5):367-77.
- 15- Sears B & Perry M (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*, 14(1), 121. DOI 10.1186/s12944-015-0123-1.
- 16- Schaeffler A, Gross P, Buettner R, Bollheimer C, Buechler C, Neumeier M., et al. (2009). Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology*, 126(2), 233-245.
- 17- Shi H., Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H & Flier JS. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(11), 3015-3025.
- 18- Youn JH (2014). Fat sensing and metabolic

- syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(4):263–75.
- 19- Oh DY, Olefsky JM (2012). Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metabolism*, 15(5):564–5.
 - 20- Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A (2009). From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 19(2):146–52.
 - 21- He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J (2011). Regulation of HIF-1(alpha) activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(5):E877–85.
 - 22- Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al (2001). Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*, 409(6821), 729-733.
 - 23- Tahrani AA. (2017). Novel therapies in type 2 diabetes: insulin resistance. *Practical Diabetes*, 34(5), 161-166a.
 - 24- Bonen A, Parolin ML, Steinberg GR, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, et al (2004). Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *The FASEB Journal*, 18(10), 1144-1146.
 - 25- Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, et al (1993). The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *New England Journal of Medicine*, 328(4), 238-244.
 - 26- Vessby B (2000). Dietary fat and insulin action in humans. *British Journal of Nutrition*, 83(S1), S91-S96.
 - 27- Duca FA, Yue JT (2014). Fatty acid sensing in the gut and the hypothalamus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 397(1-2):22–33.
 - 28- Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, et al (2010). High-fat diet: bacterial interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*, 5(8):e12191.
 - 29- Pendyala S, Walker JM, Holt PR (2012). A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 142(5):1100–1101.e2.
 - 30- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrick AM, Delzenne NM, et al (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6):1470–81.
 - 31- Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Backhed F (2015). Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metabolism*, 22(10):1–11.
 - 32- Oguntibeju OO (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45.
 - 33- Delarue J, Magnan C (2007). Free fatty acids and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition&Metabolic Care*, 10(2), 142-148.
 - 34- Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, et al (1997). Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 79–87.
 - 35- Storlein LH, Higgins JA, Thomas TC, Brown MA, Wang HQ, Huang XF, et al (2000). Diet composition and insulin action in animal models. *Br J Nutr*, 83(suppl 1), 85-90.
 - 36- Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB (2002). Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, 25, 417-424.
 - 37- Marshall JA, Hoag S, Shetterly S, Hamman RF (1994). Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*, 17, 50-60.
 - 38- Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Selby JV (1993). Usual dietary fat intake and insulin concentration in healthy women twins. *Diabetes Care*, 16, 1459-1469.
 - 39- Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, et al (2001). Fat consumption and HbA1c levels: the EPIC-Norfolk Study. *Diabetes Care*, 24, 1911–1916.
 - 40- Feskens EJM, Virtanen SM, Rasanen L, et al (1995). Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance: a

- 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care*, 18, 1104–1112.
- 41- Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Tuomilehto J, Stengård J, Pekkanen J, et al (1991). Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern, high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.*, 73, 156–165.
 - 42- Straznicki NE, O'Callaghan CJ, Barrington VE, Louis WJ (1999). Hypotensive effect of low-fat high-carbohydrate diet can be independent of changes in plasma insulin concentrations. *Hypertension*, 34, 580–585.
 - 43- Yost TJ, Jensen DR, Haugen BR, Eckel RH (1998). Effect of dietary macronutrient composition on tissue-specific lipoprotein lipase activity and insulin action in normal-weight subjects 1-3. *Am J Clin Nutr.*, 68, 296–302.
 - 44- Borkman M, Campbell LV, Chisholm DJ, Storlien LH (1991). Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate and high fat diets in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*, 72, 432–437.
 - 45- Thomas T, Pfeiffer AF (2012). Foods for the prevention of diabetes: how do they work?. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28(1), 25-49.
 - 46- Al-Jada DN, Ahmad MN (2016). Dietary fat and insulin resistance: a connection through leptin and PPAR γ activation. *Functional Foods in Health and Disease*, 6(6), 306-328.
 - 47- Angelieri CT, Barros CR, Siqueira-Catania A, Ferreira SRG (2012). Trans fatty acid intake is associated with insulin sensitivity but independently of inflammation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(7), 625-631.
 - 48- Sobczak AIS, Blindauer CA, Stewart AJ (2019). Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2022.
 - 49- Wang Y, Meng X, Deng X, Okkunle AP, Wang P, Zhang Q, et al (2018). Postprandial saturated fatty acids increase the risk of type 2 diabetes: a cohort study in a Chinese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1438-1446.
 - 50- Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH (2003). Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Clin Nutr.*, 78(1), 91–98.
 - 51- Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L (1993). Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.*, 58(2), 129–136.
 - 52- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al (2001). Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*, 44(3), 312–319.
 - 53- Schmitz-Peiffer C, Craig DL, Biden TJ (1999). Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate. *J Biol Chem.*, 274(34), 24202–24210.
 - 54- Ussher JR, Koves TR, Cadete VJ, Zhang L, Jaswal JS, Swyrd SJ, et al (2010). Inhibition of de novo ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption. *Diabetes*, 59(10), 2453-2464.
 - 55- Senn JJ (2006). Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes. *Journal of Biological Chemistry*, 281(37), 26865-26875.
 - 56- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC (2009). Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.*, 63(Suppl.2), 5-21.
 - 57- Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O (1997). Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 20(5), 881-887.
 - 58- Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M (2018). Palmitic and oleic acid: the yin and yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(3), 178-190.
 - 59- Rojo-Martinez G, Esteva I, de Adana MR, Garcia-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al (2006). Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-

- based study. *European journal of clinical nutrition*, 60(10), 1195-1200.
- 60- Ryan M, McInerney D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH (2000). Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium dependent vasoreactivity. *Qjm*, 93(2), 85-91.
- 61- Paniagua JA, De La Sacristana AG, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al (2007). Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes care*, 30(7), 1717-1723.
- 62- Garg A, Grundy SM, Unger RH (1992). Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes*, 41(10), 1278-1285.
- 63- Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, [Ilic V](#), [Beysen C](#), [Clark ML](#), et al (2002). Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia*, 45(3), 369-377.
- 64- Marshall JA, Bessesen DH (2002). Dietary fat and the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(3), 620-622.
- 65- Bjerme H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al (2012). Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1003-1012.
- 66- Imamura F, Micha R, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D (2016). Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS medicine*, 13(7).
- 67- Hu FB, van Dam RM, Liu S (2001). Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*, 44(7), 805-817.
- 68- He K, Liu K, Davi GL, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al (2009). Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American Journal of Cardiology*, 103(9), 1238-1243.
- 69- Kang JX, Weylandt KH (2008). Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Lipids in Health and Disease*, 49, 133-143.
- 70- Govers E, Slof E, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM, KDOO (2015) Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord.*, 1(4), doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>
- 71- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.

DİYABET TEKNOLOJİLERİNDE GELİŞMELER

Uzm. Dr. Başak ÖZGEN SAYDAM
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Milattan önceki dönemlerden bu yana bilinen bir hastalık olan diyabetin tanı ve tedavisi teknolojik gelişmelerden belirgin olarak etkilenmektedir. 1600'lü yıllarda idrarda şeker atılımının fark edilmesi ile başlayan tanı yöntemleri, teknolojinin gelişmesi ile pankreasın diyabetteki rolünün anlaşılmasına olanak sağlamış, nedeninin insülin salınım eksikliği olmasının anlaşılması ve 1922 yılında insülin ile tedavi edilebilirliğinin gösterilmesi ile hız kazanmıştır. İlerleyen dönemlerde farklı insülin tipleri geliştirilmiş, kan şekeri ölçüm cihazları ve insülin pompaları kullanıma girmiştir. Günümüzde ise yeni geliştirilen insülinlere ek olarak sürekli glukoz takip sistemleri ve modern pompalar hastaların kullanımına sunulmuştur.

İnsülin Tedavisinde Yenilikler

İnsülin tedavisindeki yenilikler bazal insülinler, bolus insülinler ve diğer yenilikler olarak sınıflandırılabilir. Yeni geliştirilen bazal insülinlerde amaç daha uzun etkili ve daha az nokturnal hipoglisemi riski oluşturan insülinlerin geliştirilmesidir (1, 2). Bolus insülinlerde ise; çok hızlı etkili insülinler, daha iyi yemek sonrası glukoz kontrolü sağlamak ve geç hipoglisemi sıklığını azaltmak hedeflenerek üretilmiştir (3). Ayrıca yama tarzında kola yapıştırılan ve glukozu duyarlı insülin salınımı yapan akıllı insülinler ve oral akıllı insülin kapsülleri de gelişim aşamasındadır.

Cihaz yenilikleri

Sürekli Glukoz Monitorizasyonu

Sürekli glukoz monitorizasyonu (SGM) sistemleri yaklaşık 20 yıldır kullanılmakta

olup, interstisyel sıvıdaki glukoz düzeylerinin sürekli olarak ölçülmesi prensibi ile çalışmaktadır. Bireysel glukoz ölçümü ile karşılaştırıldığında SGM belirgin olarak daha pahalıdır ve kalibrasyon gerekliliği olması nedeni ile bireysel glukoz monitorizasyonu gerekliliğini tamamen ortadan kaldırmamaktadır (4). Glisemik durumdaki hızlı değişim durumlarında sonuçlar daha az güvenilir olmakla birlikte, tek nokta ölçümü yerine zaman içindeki kan şekeri değişkenliğini göstermesi SGM'nin avantajlarından (4, 5). SGM kullanımında amaç, metabolik kontrolün iyileştirilmesi, hedef glukoz değerlerinin sağlandığı zaman aralığının artırılması, hiperglisemi ve hipogliseminin en aza indirilmesi ve bu şekilde glisemik değişkenliğin azaltılmasıdır (4, 6, 7). SGM kullanımı ile daha etkin bazal insülin ayarı yapılarak özellikle gece hipoglisemisinde azalma, bolus doz ayarlaması yapılarak ise karbonhidrat/insülin oranlarının ayarlanması ve düzeltme boluslarının yapılmasına olanak sağlanmaktadır. SGM ayrıca, farklı besinlerin glukoz düzeylerine etkilerinin gözlenmesi ve akut hastalık, menstruasyon veya egzersiz durumlarında daha iyi kontrol olanağı sağlaması açısından da avantajlıdır (4). Bu cihazlardan maksimum fayda sağlamak için hasta seçimi çok önemlidir. Seçilen hastalar teknolojiyi anlayabilen, günlük kullanıma entegre edebilen, evde parmaktan glukoz ölçümüne de devam etme bilincinde olan hastalar olmalıdır. Özellikle HbA1c değeri 7 ve altında olan veya hipoglisemi farkındalığı olmayan tip 1 diyabetli hastalar ve tip 1 diyabetli gebeler SGM kullanımından fayda görebilmektedir. SGM kullanımının

tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü, hipoglisemi riskini artırmadan iyileştirdiği, HbA1c değeri hedefte olan erişkin tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi sıklığını azaltarak daha iyi kontrol sağladığı gösterilmiştir (8-10). SGM'nin tip 2 diyabet tanılı hastalarda kullanımı ile ilgili daha sınırlı sayıda veri olmakla birlikte, çoklu enjeksiyon yapan, sık hipoglisemi yaşayan ve hipoglisemi farkındalığı olmayan seçilmiş bazı tip 2 diyabet tanılı hastalarda da faydalı olabileceği gösterilmiştir (4, 11).

SGM sistemleri geriye yönelik değerlendirme sistemleri, aralıklı (flash) glukoz ölçüm sistemleri ve gerçek zamanlı kişisel sistemler olarak üç grupta incelenebilir. Geriye yönelik değerlendirme sistemlerinde hastalar; takip sırasında kan şekerlerini görmez, sadece hekime başvurdıklarında verilerin sisteme aktarılması ile takipleri görebilirler. Bu sistemi kullanan hastaların glukoz takiplerinin anlık yapılmaması nedeni ile; tükettikleri besinler, egzersiz durumları, kapiller kan şekerleri ve insülin dozları ile ilgili günlük tutmaları gerekmektedir. Aralıklı glukoz ölçüm sistemlerinde ise, hastalar ölçümle eş zamanlı değerleri sisteme aktararak görebilirler. Bu sistemin kullanımında düşük ve yüksek glukoz düzeyleri için alarm verilmemektedir. İnterstisyel ölçüm sürekli yapılmasına rağmen veriler sürekli aktarılmadığı için değerler sadece okuyucuya aktarıldığında görülebilir. Gerçek zamanlı kişisel sistemlerde ise cihaz tarafından alıcıya sürekli olarak glukoz ölüm verileri iletilmekte, bu şekilde kullanıcıya sürekli uyarı ve alarm verilebilmektedir. Bu sistem insülin pompası ile kombine şekilde de kullanılabilir. Akıllı telefon ile kullanılabilen modelleri mevcuttur.

SGM sensörleri sadece belli sürelerde kullanım içi uygun olup, çoğu SGM'de sensör subkutan yerleştirilir. Ayrıca vücuda implante edilebilen sensörler de mevcuttur.

SGM verilerinin veri raporlama sistemleri her üretici firmaya göre değişmektedir. Raporlanan veriler arasında ortalama glukoz, medyan glukoz, eğri altında kalan alan gibi

glukoz kontrolü ile ilişkili verilere ek olarak; gün içi ve günler arası glisemik değişkenlik ile ilgili veriler de tablolar ve grafikler şeklinde raporlanmaktadır. Verilerin yorumlanmasında önemli olan nokta, bireylerin hedef glukoz aralığında ne kadar süre kaldıklarıdır.

İnsülin pompası

Sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası); tip 1 diyabet hastalarında başarı ile kullanılan ve fizyolojik insülin salınımını taklit eden bir yöntemdir. İnsülin pompası kullanımının, tip 1 diyabet tanılı hastalarda kan şekeri regülasyonunu iyileştirerek, hipoglisemi sıklığını azaltarak ve hastaların yaşam kalitesinin artırılarak diyabet yönetimini iyileştirdiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (12, 13). Pompa teknolojileri de hızla ilerleme göstermektedir. Sensörlü pompalarda insülin pompası ile bazal ve bolus insülin verilirken, sensör ile de glukoz takibi yapılmaktadır. Glukoz değerleri önceden belirlenen hedefin altına inerse ya da inme eğilimine girerse insülin infüzyonu durdurulmakta, glukoz değerleri normale gelince insülin infüzyonu tekrar başlatılmaktadır. Hiperglisemi durumlarında ise, bazal ayarlarda değişiklik yapılması için kullanıcılara uyarı verilmektedir. Ayrıca hibrid yapay pankreas sisteminde bazal doz ayarlaması; manuel hesaplanan dozun infüzyon şeklinde verilmesi yerine, kan şekeri düzeyine göre mini boluslarla yapılmakta, yemek öncesi bolus dozlar ise hasta tarafından ayarlanmaktadır. Bu sistem de aralıklı kapiller glukoz takibi ile kalibrasyon gerektirmektedir. Yapay pankreas olarak da bilinen bihormonal tam otomatize sistem ise henüz kullanımda olmamakla birlikte, bu sistemle insülin ve glukagon infüzyonu kan şekeri düzeylerine göre yapılarak pankreas taklit edilmektedir.

Sonuç olarak her geçen gün diyabet teknolojilerinde önemli gelişmeler görülmektedir. Yeni ürünler piyasaya sürülmeden önce daha fazla sayıda sistematik ve planlı değerlendirme yapılmalıdır. Ancak teknolojinin hızla gelişmesi nedeni ile çalışmaların güncel kalması zordur. Teknolojinin ideal

kullanımı için eğitim çok önemlidir ve bu aşamada doktor, hemşire ve diyetisyen iş birliği gereklidir.

Kaynaklar

1. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25.
2. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44.
3. Akturk HK, Rewers A, Joseph H, Schneider N, Garg SK. Possible Ways to Improve Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S224-S32.
4. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations: A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1614-21.
5. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2405-9.
6. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2030-4.
7. Pitzer KR, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, et al. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care*. 2001;24(5):881-5.
8. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371-8.
9. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
10. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-76.
11. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):668-75.
12. Petrovski G, Zivkovic M, Stratrova SS, Todorova BJ. Type 1 Diabetes and Long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy: A 10-Year Experience from Macedonia. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(12):739-43.
13. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336-47.

İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞİMİNDE KARBONHİDRATLAR

Yrd. Doç. Dr. Ceren GEZER

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Doğu Akdeniz Üniversitesi, Gazimağusa, KKTC

Giriş

İnsülin direnci, dolaşımında olması gereken düzeyde insülin olmakla birlikte insülinin biyolojik etkilerini gösterememesi durumudur. Başka bir deyişle hücrelerin insülin yanıtının azalması ve buna bağlı olarak glikoz kullanımının azalması, karaciğerde glikoneogenez ve lipogenezin artması gibi metabolik değişikliklerle karakterize bir durumdur. İnsülin direncinin ortaya çıkışındaki mekanizmalar prereseptör, insülin reseptör ve postreseptör bozukluklar şeklinde özetlenmektedir (Bessesen, 2001). Özellikle postreseptör sinyalizasyondaki bozukluklar öne çıkmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında fruktoz gibi bazı karbonhidrat türlerinin ve glisemik indeksin insülin direnci gelişimindeki olası etki mekanizmaları gösterilmekle birlikte insan fizyolojisindeki farklılıklar, yaşam tarzı, çevresel etmenler, diyet, vb. kontrollü ortamın sağlanmasındaki güçlükler nedeniyle insan çalışmalarında farklılıklar görülmektedir (Barazzoni, et al., 2017). Bu nedenle bu derlemede son on yıla ait insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar vb. kronik hastalığı olmayan bireylerle yürütülmüş insan çalışmaları ele alınmıştır. Bu bağlamda karbonhidratların insülin direnci ile olan ilişkisi diyetin karbonhidrat miktarı, karbonhidrat türü ve glisemik indeks/yük başlıkları altında incelenebilir.

Karbonhidrat Miktarı

Yaşları 21-50 yıl olan 69 kilolu/obez birey ile sekiz hafta süren randomize kontrollü bir çalışmada standart karbonhidratlı (%55 karbonhidrat, %27 yağ, %18 protein) diyet uygulayan gruba kıyasla düşük karbonhidratlı

(%43 karbonhidrat, %39 yağ, %18 protein) diyet uygulayan grupta β -hücre yanıtında azalış belirlenmiştir (Goree, Chandler-Laney, Ellis, Casazza, Granger, & Gower, 2011). Randomize kontrollü bir çalışmada yaş ortalaması 39 ± 10 yıl olan 24 kilolu/obez birey sekiz hafta enerji kısıtlı (-500kcal) olmak üzere yüksek karbonhidratlı-düşük yağlı (%60 karbonhidrat, %20 yağ, %20 protein) diyet ve düşük karbonhidratlı-yüksek yağlı (%20 karbonhidrat, %60 yağ, %20 protein) diyet uygulamış olup öglisemik-hiperinsülinemik klemp değerleri arasında bir farklılık görülmemiştir (Bradley, Spence, Courtney, McKinley, & Ennis, 2009). Benzer diğer bir randomize kontrollü çalışmada yaşları 21-62 yıl ve BKİ 29.0-44.6 kg/m² olan 55 obez birey 12 hafta enerji kısıtlı (-500 kkal) olmak üzere yüksek karbonhidratlı-düşük yağlı (%55.7 karbonhidrat, %25 yağ, %22 protein) veya düşük karbonhidratlı-yüksek yağlı (%9.6 karbonhidrat, %56 yağ, %33.5 protein) diyet uygulamış olup açlık insülin, Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) ve Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) değerlerinde diyetle göre farklılık saptanmamıştır (Ruth, M, Shaha, Bourland, & Istfan, 2013). Randomize kontrollü başka bir çalışmada BKİ 28-40 kg/m² olan 61 birey altı ay bir saat üren 14 beslenme eğitimi dersine katılarak düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı diyet uygulamış olup insülin direnci üzerinde etkileri belirlenmemiştir (Gardner, Offringa, Hartle, Kapphahn, & Cherin, 2016). On iki hafta süren randomize kontrollü çapraz bir çalışmada yaş ortalaması 53.6 ± 10.9 yıl olan 164 kilolu/obez birey, karbonhidrat diyeti (%58

karbonhidrat, %15 protein, %27 yağ- Tekli doymamış yağ asidi (T):Çoklu doymamış yağ asidi (Ç):Doymuş yağ asidi (D) 13:8:6), protein diyeti (%48 karbonhidrat, %25 protein, %27 yağ T:Ç:D 13:8:6), çoklu doymamış yağ asidi diyeti (%48 karbonhidrat, %15 protein, %37 yağ T:Ç:D 21:10:6) uygulamış olup Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) değerlerindeki artış çoklu doymamış yağ asidi diyetinde karbonhidrat diyetine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Buna göre doymamış yağ asitlerinin karbonhidratlar ile yer değiştirmesi insülin duyarlılığını artırabilmektedir (Gadgil, Appel, Yeung, Anderson, Sacks, & Miller, 2013). Diyetin makro besin ögesi oranı ve glukoz insülin homeostazı ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların meta analizine göre karbonhidratların doymuş yağ asitleri ile yer değiştirmesinin açlık glikozu ve insülin düzeyine etkisi bulunmamakla birlikte tekli doymamış yağ asitleri ile karbonhidratların yer değiştirmesi hemogloblin A1c (HbA1c), HOMA-IR düzeyinin düşüşünde etkilidir. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitleri ile karbonhidratların yer değiştirmesi HbA1c, açlık insülin düzeyinin düşüşünde etkili olup çoklu doymamış yağ asitleri; tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri ve karbonhidratlara kıyasla insülin salınımı artışında etkili bulunmaktadır (Imamura, et al., 2016). Sonuç olarak, diyetin karbonhidrat miktarı önemli olmakla birlikte düşük karbonhidrat miktarının insülin direnci üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır. Karbonhidratlarla çoklu doymamış yağ asitlerinin yer değiştirmesi insülin direnci üzerinde olumlu etki göstermektedir. Karbonhidrat miktarının yanı sıra karbonhidrat türü ve glisemik etkilerinin irdelenmesi gerekmektedir.

Glisemik İndeks ve Glisemik Yük

Randomize kontrollü bir çalışmada 84 kilolu birey 28 gün boyunca düşük (GI:34 GY:<125) ve yüksek (GI:78, GY:<250) glisemik indeksli/yüküli diyet uygulamış olup HOMA-IR değerleri her iki grupta da benzer bulunmuştur (Runchey, et al., 2012).

OmniCarb randomize klinik çalışmasında 163 kilolu birey düşük karbonhidratlı-düşük glisemik indeksli, düşük karbonhidratlı-yüksek glisemik indeksli, yüksek karbonhidratlı-yüksek glisemik indeksli ve yüksek karbonhidratlı-düşük glisemik indeksli dört farklı diyeti her biri 5 hafta olmak üzere, her diyeti en az 135 kişi ve her birey bir yüksek bir düşük glisemik indeksli en az iki diyeti uygulamış olup Matsuda İndeks değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (Sacks, et al., 2014). Beş farklı merkezde eş zamanlı olarak yürütülen randomize kontrollü RISCK çalışmasında 720 birey önce 4 hafta yüksek doymuş yağ asitli-yüksek glisemik indeksli diyet uygulamıştır. Çalışmaya devam eden 548 birey sonrasında 24 hafta boyunca yüksek tekli doymamış yağ asitli-yüksek glisemik indeksli diyet, yüksek tekli doymamış yağ asitli-düşük glisemik indeksli diyet, düşük yağlı-yüksek glisemik indeksli diyet, düşük yağlı-düşük glisemik indeksli diyet uygulamış olup düşük yağlı-düşük glisemik indeksli diyet insülin duyarlılığının artırılmasında etkili bulunmuştur (Jebb, et al., 2010). Glisemik indeks ve glisemik yükün uzun süreli etkilerine yönelik randomize kontrollü çalışmaların meta analiz sonucuna göre düşük glisemik indeksli ve düşük glisemik yüklü diyetler açlık insülin düzeylerindeki azalışta daha etkilidir (Schwingshackl & Hoffmann, 2013). Sonuç olarak, diyetin glisemik indeksi ve glisemik yükünün insülin direnci üzerinde doğrudan belirgin bir etkisi bulunmamaktadır. Glisemik indeksle birlikte karbonhidrat türünün insülin direnci ile ilişkisinin daha detaylı irdelenmesi gerekmektedir.

Karbonhidrat Türü

Framingham Offspring Kohort Çalışması ile beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması 26.3±4.4 kg/m² olan 2076 birey on dört yıl izlenmiş ve miktarlı besin tüketim sıklığı sonuçlarına göre şekerli içecek tüketimindeki artışın HOMA-IR artışı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Ma, Jacques, Meigs, Fox, Rogers, & Smith, 2016). Randomize kont-

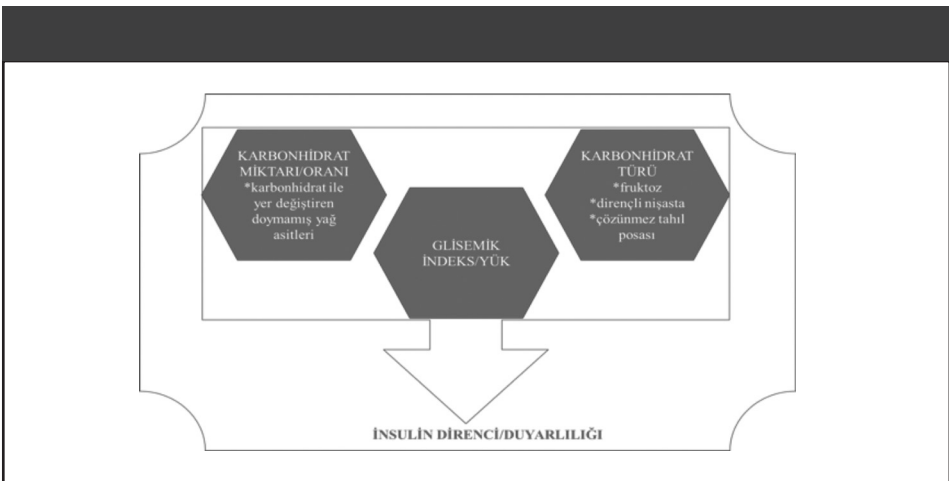
rollü bir çalışmada yaşları 40-72 yıl arasında değişen BKİ'leri 25-35 kg/m² olan 32 sağlıklı birey diyetine ek olarak diyet enerjisinin %25'i olacak şekilde on hafta boyunca fruktozlu içecek veya glikozlu içecek tüketmiş olup açlık glikoz ve insülin düzeyi ile hepatik de novo lipogenez ve postprandiyal trigliserit fruktozlu içecek grubunda artmış olup insülin duyarlılık indeks değerleri azalmıştır. Buna göre fruktoz, de novo lipogenezi ve insülin duyarlılığının azalmasında etkili bulunmuştur (Stanhope, et al., 2009). Benzer diğer bir randomize kontrollü çalışmada yaş ortalaması 30.5±2.0 yıl ve BKİ ortalaması 25.9±0.5 kg/m² olan 20 sağlıklı birey diyetine ek 600 kkal/gün olarak 50g glikoz veya fruktoz içeren 250 ml içeceği günde 3 kez tüketmiş olup her iki grupta OGTT değerlerine göre insülin duyarlılığında azalış olduğu belirlenmiştir (Silbernagel, et al., 2011). Randomize çapraz kontrollü çalışmada yaşları 21-25 yıl olan normal vücut ağırlığında 9 birey üç hafta günde 600 ml olacak şekilde orta fruktoz (40 g/gün), yüksek fruktoz (80 g/gün), yüksek glikoz (80 g/gün), yüksek sükroz (80 g/gün) içecek olmak üzere 4 farklı içecek tüketmişlerdir. Sonuç olarak açlık glikoz ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp değerlerine göre fruktoz ve sükroz aynı miktardaki glikoza kıyasla hepatik insülin duyarlılığı azaltmıştır (Aeberli, et al., 2013). Benzer bir randomize kontrollü çalışmada yaş ortalaması 22.5±1.6 yıl ve BKİ ortalaması 22.4±1.6 kg/m² olan 55 sağlıklı birey enerjinin %30'u doymuş yağ asitlerinden sağlanacak şekilde 1 hafta süreyle diyetine ek olarak 1.5 g/kg/gün fruktoz, 3 g/kg/gün fruktoz, 4 g/kg/gün fruktoz ve 3 g/kg/gün glikoz tüketmiş olup, 3 ve 4 g/kg/gün fruktoz tüketiminin hepatik insülin duyarlılık indeks değerlerini azalttığı belirlenmiştir. Buna göre kısa süreli fruktoz alımı insülin uyarlılığını azaltabilmektedir (Lecoultre, et al., 2013). DISFRUTE çalışmasında Kanarya adalarında belirli halk sağlığı merkezlerine başvuran 490 obez bireyin beslenme durumları ve fiziksel aktivite düzeyleri değerlendirilerek gereksinimlerinden %30-40

düşük enerjili diyet planlaması yapılmış ve bireylerin bir kısmı standart diyet kısmına ise standart diyetten yer alan fruktoz/sükroz içeriği yüksek besinlerin yer almadığı düşük fruktoz/sükrozlu diyet uygulamış olup 24 hafta sonunda HOMA-IR değerlerindeki değişime göre düşük fruktoz/sükrozlu diyet insülin direncinin azalmasında etkili bulunmuştur (Coello, Fernández, Hernández, & Abad, 2017). Diyabetik olmayan bireylerde fruktoz tüketiminin insülin duyarlılığına etkisiyle ilgili çalışmaların meta analizine göre diyet enerjisi değişmeden karbonhidratların fruktozla yer değiştirmesi veya %25 ek enerji kaynağı olarak fruktoz eklenmesi de novo lipogenezi artırmakta, periferik ve kas insülin duyarlılığını etkilemeden hepatik insülin duyarlılığını azaltabilmektedir. Ancak çalışmaların kısa süreli olduğu (<60 gün) bu nedenle daha uzun süreli çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (Horst, Schene, Holman, Romijn, & Serlie, 2016). Basit karbonhidratlar ve insülin direnciyle ilgili derlemede ise ≥ 100 g/gün fruktoz alımı insülin duyarlılığını azalttığı ancak <100 g/gün fruktoz alımı kan trigliserit düzeyini artırılmasında etkili olabildiği ve enerji gereksinmesinin üzerinde ek enerji alınmasına neden olacak miktarda fruktoz ve glikoz alımının karaciğer ve kasta yağ miktarını artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (McDonald, 2016).

Kesitsel bir çalışmada ise 264 kadın bireyin yedi günlük besin tüketim kayıtları ile toplam posa (medyan 18.0 g/gün), çözünür posa (medyan 3.2 g/gün) ve çözünmez posa (medyan 7.1 g/gün) alım miktarları belirlenmiş ve medyan değerlerin üzeri yüksek alım miktarı olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak, toplam posa ve çözünür posa alımı yüksek olanların düşük olanlara kıyasla HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci azalırken çözünmez posanın etkisi belirlenmemiştir (Breneman & Tucker, 2013). Randomize kontrollü bir çalışmada ise yaşları 24-70 yıl arasında değişen 69 kilolu/obez birey on sekiz hafta yüksek tahıl posası (43 g/gün), kontrol tahıl posası (14 g/gün), yüksek

protein (enerjinin %28 protein +14 g/gün tahıl posası), yüksek tahıl posası ve yüksek protein (enerjinin %23 protein +26 g/gün tahıl posası) almış olup öglisemik-hiperinsülinemik klamp düzeylerine göre yüksek tahıl posası grubunda insülin duyarlılığında artış saptanmıştır (Weickert, Arafat, Blaut, Alpert, Becker, & Leupelt, 2011). Randomize kontrollü benzer bir çalışmada da 84 kilolu/obez birey on sekiz hafta kontrol (%55 karbonhidrat, %15protein, %30 yağ + suplement: 56 g karbonhidrat, 16 g protein, 6 g yağ, 2 g tahıl posası), yüksek tahıl posası (%55 karbonhidrat, %15 protein, %30 yağ + suplement: 50 g CHO, 16 g protein, 6 g yağ, 30 g tahıl posası), yüksek protein (%40-45 karbonhidrat, %25-30 protein, %30 yağ + suplement: 50 g karbonhidrat, 58 g protein, 6 g yağ, 2 g tahıl posası), karışık (%45-50 karbonhidrat, %20-25 protein, %30 yağ + suplement: 48 g karbonhidrat, 38 g protein, 6 g yağ, 16 g tahıl posası) diyet uygulamış olup öglisemik-hiperinsülinemik klamp düzeylerine göre tahıl posası insülin duyarlılığını artırabilirken yüksek proteinin insülin duyarlılığını azaltabileceği belirlenmiştir (Weickert, et al., 2011). Randomize çapraz kontrollü bir çalışmada ise yaş ortalaması 49.5±1.6 yıl olan 33 kilolu/obez birey 12 hafta 0 g/gün yüksek amilozlu mısır nişasta-

sı:dirençli nişasta 2 (YAM-DN2), 15 g/gün YAM-DN2, 30 g/gün YAM-DN2 tüketmiş olup intavenöz glikoz tolerans testine göre dirençli nişastanın insülin duyarlılığını artırabileceği belirlenmiştir (Maki, Pelkman, Finocchiaro, Kelley, & Lawless, 2012). Diyet posasının insülin direnci ve tip 2 diyabet riskine olan etkisi ile ilgili derleme diyet posası çözünür ve çözünmez olma özelliğine göre insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir. Bununla ilgili öne çıkan olası etki mekanizmaları: (1) Bağırsak geçiş hızı ve gastrik boşalmanın yavaş olması, açlık-tokluk hormon ve peptidlerinin salınımını etkileyerek vücut ağırlığı kaybının desteklenmesi, (2) Kısa zincirli yağ asitleri ile bağırsak mikrobiyotasının etkilemesi, (3) Yüksek protein alımı S6K1 artışı ile insülin direncini tetiklemekte, diyet posası ile protein emilimi azalmakta ve S6K1 yolağı inhibe edilmekte şeklinde özetlenebilmekte olup prospektif kohort çalışmalara göre >30-40 g/gün tam taneli tahıl posası ve >30 g/gün çözünmez tahıl posası insülin direncinin azalmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Weickert & Pfeiffer, 2018). Sonuç olarak insülin direnciyle ilişkili olarak basit karbonhidratlardan fruktoz, kompleks karbonhidratlardan dirençli nişasta ve çözünmez tahıl posası ön plana çıkmaktadır.



Şekil 1: İnsülin direnci gelişiminde karbonhidratlar

Sonuç ve Öneriler

İncelenen çalışmaların çoğunun örnekleme kilolu ve obez bireylerden oluşmakta olup insülin direncinin değerlendirilmesinde oral glikoz tolerans testi, öglisemik-hiperininsülinemik klemp testi, HOMA-IR, QUICKI, açlık ve tokluk glikoz düzeyleri, açlık ve bazal insülin düzeyi kullanılmıştır. Bu çerçevede yapılan randomize kontrollü ve prospektif kohort çalışmaların genel sonuçlarına göre diyetin karbonhidrat oranının doymamış yağ asitleri ile yer değiştirmesi durumunda insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri olabildiği, karbonhidrat türlerinden ek enerji kaynağı olarak yüksek fruktoz alımının hepatik de novo lipogenez ve hepatik insülin duyarlılığının azalmasıyla ilgili olduğu, dirençli nişasta ve çözünmez tahıl posası alımının diğer posa türlerine kıyasla insülin duyarlılığını artırılmasında daha etkili olduğu ancak glisemik indeks ve yükün insülin duyarlılığı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı söylenebilir (Şekil 1). Diyet posasının ise çözünür ve çözünmez olmasına göre bağırsak geçiş hızı ve gastrik boşalmanın yavaş olması, açlık-tokluk hormon ve peptidlerinin salınımını etkileyerek vücut ağırlığı kay-

bının desteklenmesi, kısa zincirli yağ asitleri ile bağırsak mikrobiyotasının etkilemesi ve protein emilimini azaltarak insülin direncini tetikleyen serin 6 kinaz-1 yolağını inhibe etmesi gibi mekanizmalarla insülin direncini azaltabildiği öngörülmektedir. Diğer taraftan bu konudaki çalışmaların genellikle kısa süreli olduğu, örneklem sayılarının küçük olduğu, genetik özelliklerin incelenmediği (tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, vb yatkınlık), yaşam tarzı farklılıklarının ve diyet örüntüsünün karbonhidrat tür ve miktarı bakımından yeterince detaylı sorgulanmadığı, insülin direnci değerlendirilmesinde kullanılan parametre ve ölçüm tekniklerinin farklılıklar gösterdiği dikkat çekmektedir. Dolayısıyla karbonhidratların insülin gelişimine etkisiyle ilgili daha net bir sonuca varabilmek için bu detayları kapsayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak basit karbonhidratlardan sınırlı, posa ve doymamış yağ asidi bakımından zengin yani temel sağlıklı beslenme ilkeleri doğrultusunda beslenme insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık risklerinin önlenmesinde etkili olup geçerliliğini sürdürmektedir.

SGLT2 İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN TİP 2 DİYABETLİDE BESLENME TEDAVİSİ

Uzm. Dyt. Ceren YOLAÇAN İŞERİ
Diyetisyen

ÖZET

Diyabet tedavisi, diyabetli bireyin merkezde olduğu ve karar alma sürecine dahil edildiği bir ekip çalışması gerektirir. Tıbbi beslenme tedavisi HbA1c’de, Tip 1 diyabetlilerde %1,9, Tip 2 diyabetlilerde %2’ye varan azalma sağlar. Diyabet konusunda deneyimli bir diyetisyenle kişiye özgü yeme planının oluşturulması sürecin önemli bileşenlerindedir. Tip 2 diyabet yönetiminde, insülin direncini azaltmak, glukoz kontrolü sağlamak, kardiyovasküler risk faktörlerini ve komorbiditeleri iyileştirmek için ılımlı ağırlık kaybı önerilir. Ağırlık kaybına katkı sağlayacak ajanlardan biri de sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir (SGLT2i). Tıbbi beslenme tedavisi düzenlenirken metabolik hedefler ve bireyin tercihleri göz önünde bulundurulmalı, medikal tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ile ilişkilendirilmelidir. SGLT2i tedavisi alan tip 2 diyabetlide, beslenme önerileri yapılırken, düşük karbonhidrat tüketimine bağlı oluşabilecek potansiyel ketoasidoz riski göz ardı edilmemeli, osmotik diürez ve natüriürece bağlı artan idrar sıklığı ve sıvı kaybı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabet tedavisi, diyabetli bireyin merkezde olduğu ve karar alma sürecine dahil edildiği bir ekip çalışması gerektirir (1). Pek çok diyabetli için, tedavinin en zor kısımlarından biri ne yenilmesi gerektiğidir(2). Tıbbi beslenme tedavisi HbA1c’de, Tip 1 diyabetlilerde %1,9, Tip 2 diyabetlilerde %2’ye varan azalma sağlar (2,3). Dolayısıyla, bireyin ilk tanı aldığı anda diyabet konusunda deneyimli bir diyetisyene yönlendirilmesi ve kişiye özgü yeme planının oluşturulması sürecin önemli bileşenlerindedir (2).

Tip 2 diyabet, beta hücre fonksiyonunda azalma ve insülin direnci ile seyreden progresif bir hastalık olduğundan, glukoz kontrolünü her zaman sadece yaşam tarzı ile yönetmek mümkün olmayacaktır (4). İlaç başlandıktan veya medikal tedavi değiştirildikten sonra dahi tıbbi beslenme tedavisinin yeniden düzenlenmesi, hem uyumu arttırmakta hem ilave ağırlık kaybı sağlamaktadır (5). Tip 2 diyabet yönetiminde, insülin direncini azaltmak, glukoz kontrolü sağlamak, kardi-

yovasküler risk faktörlerini ve komorbiditeleri iyileştirmek için ılımlı ağırlık kaybı önerilmektedir (1,3,4). Bu bireylerde obezite için düzenlenecek medikal tedavide, besin alımını veya emilimini azaltacak olan orlistat, exenatide, liraglutide, akarboz ve SGLT2i’den bahsetmek mümkündür (6).

SGLT2i, renal glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek, üriner glukoz ekskresyonu yoluyla glukoz kontrolü sağlamaya ve vücut ağırlığını azaltmaya yardımcı olur. Sağlıklı bireylerde, glomerüllerden filtre edilen glukozun neredeyse tamamı proksimal tübül-lerden reabsorbe edilerek tekrar dolaşıma katılır ve idrarda neredeyse hiç glukoz bulunmaz. SGLT2i varlığında ise böbreklerden 80-120 g glukozun geri emilimi inhibe edilir ve diyetle değişiklik yapılmaksızın günde 320-480 kalorilik bir enerji açığı oluşur (4). Osmotik diürece bağlı görülen sıvı kaybı da ağırlığı azaltan faktörler arasında yer alır (5). Yapılan çalışmalar SGLT2i kullanımının, vücut ağırlığında 1-4 kg arasında

kayıp sağlandığını göstermektedir (4). SGLT2i tedavisi alan bir diyabetlide, tıbbi beslenme tedavisi; değerlendirme, tanı koyma-hedef saptama, beslenme müdahalesi ve takibi içeren dört basamaktan oluşur (1).

1-Değerlendirme:

Diyabetli bireyle ilk görüşmede, besin tüketim kayıtları ve fiziksel aktivite düzeyi incelenir, medikal tedavisi öğrenilir, vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılarak beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanır.

Günlük enerji gereksinimi

- 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı
- Peşpeşe olmayan 3 günlük besin tüketim kaydı (2 gün hafta içi- bir gün hafta sonu, tercihen pazar)
- Besin tüketim sıklığı yöntemleri kullanılarak, bireyin beslenme alışkanlıkları, günlük enerji, makro ve mikro besin öğeleri tüketimi gözden geçirilir, düzeltilmesi gereken beslenme davranışları belirlenir (1).

Fazla kilolu veya obezitesi olan bireylerde dinlenme metabolik hızının (DMH) hesaplanmasında, mevcut ağırlığı baz alan Mifflin-St Jeor formülünün kullanılması önerilmektedir (7).

Mifflin-St. Jeor formülü:

DMH (erkek): $10 \times \text{ağırlık (kg)} + 6,15 \times \text{boy uzunluğu (cm)} - 5 \times \text{yaş} + 5$

DMH (kadın): $10 \times \text{ağırlık (kg)} + 6,15 \times \text{boy uzunluğu (cm)} - 5 \times \text{yaş} - 161$

Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite, gün içerisinde enerji harcamasını arttıran hareketleri içerir ve diyabet yönetimin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ise yapılandırılmış fiziksel aktivite olarak tanımlanabilir ve fiziksel zindeliği artırır (8), glukoz kontrolünü iyileştirir, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır, ağırlık kaybına ve diyabete bağlı komplikasyonlardan korunmaya katkı sağlar (2). Düzenli egzersiz yapmak daha düşük mortalite oranı ile de ilişkilidir (9). Yapılan çalışmalar, Tip 2 diyabetlilerde en az sekiz haftalık yapılan-

dırılmış egzersiz programının, beden kütle indeksinde değişiklik olmaksızın, HbA1c'yi %0,66 azalttığını göstermiştir (10). Egzersiz önerileri yapılırken, diyabetlinin yaşı, daha önceki egzersiz geçmişi, komplikasyonların varlığı, bireyin özellikleri ve ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalı, gerekli tedbirler alınmalıdır (11).

İnsülin ve/veya insülin sekretogogları kullanan bireylerde, fiziksel aktiviteyle ilişkili olarak ilaç veya karbonhidrat miktarında düzenleme yapılmazsa, hipoglisemi gelişebilir. Egzersiz öncesi kan şekeri 90 mg/dl'nin altındaysa, egzersize başlamadan önce karbonhidrat alınmalıdır. Egzersizin şiddetine, türüne göre insülin dozu azaltılmalıdır. Bazı hastalarda, egzersiz sonrası, artan insülin sensitivitesine bağlı olarak hipoglisemi görülebilir (2,12,13). Dolayısıyla diyabetli birey, egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozunu sık ölçmek ve egzersiz sırasında oluşabilecek hipoglisemiye karşı yanında kesme şeker, posa içermeyen meyve suyu gibi karbonhidrat içeren bir besin bulundurmak konusunda eğitilmelidir (2).

Verilen medikal tedavi, laboratuvar verileri: Medikal tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ile ilişkilendirilmelidir. SGLT2i tedavisi alan tip 2 diyabetlide, düşük karbonhidrat tüketimine bağlı oluşabilecek potansiyel ketoasidoz riski göz ardı edilmemelidir, karbonhidrat tüketimi monitorize edilmelidir (5). Osmotik diürez ve natürel diürezle ilgili artan idrar sıklığı ve sıvı kaybı da göz önünde bulundurulmalı, dehidratasyon riskini önlemek için yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır (14).

Diyabetli birey, insülin sekretogogları da kullanıyorsa öğün ve ara öğünlerde aldığı karbonhidrat miktarını sabit tutmak konusunda bilgilendirilmelidir. Hipoglisemiden korunabilmek için öğün atlamamalı ve öğünlerde karbonhidrat içeren besin tüketmelidir (1).

Yoğun insülin tedavisi alan, özellikle de öğün ve karbonhidrat tüketimi değişken olanların glukoz kontrolü sağlamak ve karbonhidratla insülini eşleştirebilmek için eğitim almaları önerilmektedir (2).

Karışım insülin tedavisi alanlarda ise insülin

enjeksiyon saatlerinin ve öğün zamanının aynı olması, günden güne değişmemesi konusunda uyarılar yapılmalıdır (1).

Değerlendirme aşamasında, hastalık ve tedavi ile ilişkili bilgi düzeyi, besin ve beslenmeye yönelik inanç ve tutumlar, psikososyal ve ekonomik şartlar, gerekli değişimlere ne kadar istekli olduğu da sorgulanmalıdır (1).

2- Beslenme tanısına göre hedef saptama

Tıbbi beslenme tedavisi düzenlerken hedefler bireye özgü belirlenmelidir.

Tip 2 diyabetli bir bireyde öncelikli hedeflerden biri, glukoz kontrolü sağlamak olacaktır. Besin tüketimleri incelendiğinde karbonhidrat alımı fazla ise kısıtlanmalı, şeker ilave edilmiş besin mümkün olduğunca tüketilmemeli/azaltılmalıdır.

Kişi fazla kilolu veya obez ise enerji alımı azaltularak ağırlık kaybı sağlanmalı, kan lipidleri hedef değerlerin üzerindeyse beslenme alışkanlıkları değerlendirilmeli, günlük enerjinin yağdan gelen oranının %30'un, doymuş yağdan gelen oranının %7'nin, trans yağdan gelen oranının ise %1'in altında olması sağlanmalıdır. Kan basıncı yüksek ise sodyum alımı değerlendirilmeli, günlük tüketim 2300 mg/günün (5800 mg sodyum tuzu) altında tutulmalıdır.

Kullanılan ilaç/insülin türüne bağlı öğün saatleri düzensizse, düzenlenmesi dahi kan şekeri kontrolüne belirgin katkı sağlayacaktır (1,2).

3- Beslenme müdahalesi

Diyabet yönetimi için Akdeniz diyeti (15,16), düşük karbonhidratlı diyet (17,18,19) vejetaryen veya bitki bazlı beslenme (20,21) gibi pek çok yeme modeli uygun olabilir (2). Bir yeme modelinin diğerinden daha üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur (22-23). Bireyselleştirilmiş yeme planı; kişinin tercihleri, ihtiyaçları ve metabolik hedefleri göz önünde bulundurulacak belirlenmelidir (2).

Ağırlık yönetimi

Ağırlık yönetimi, tip 2 diyabet tedavisinde önemli yer tutar. HbA1c'yi, kardiyovasküler

hastalık risk faktörlerini(3), kan yağları ve kan basıncını (24) iyileştirmek için enerji açığı oluşturacak ve %5 ağırlık kaybı sağlayacak bir tıbbi beslenme tedavisi düzenlenmeli, mutlaka fiziksel aktivite ile desteklenmelidir (1,2,3). Kaybedilen ağırlığın korunması uzun vadede zorlayıcı olabilir (24,25) fakat kaybedilen ağırlığı 5 yıl korumak, HbA1c ve lipid düzeylerindeki iyileşmenin sürdürülmesi ile ilişkilidir (26). Diyabet ve ağırlık yönetimde deneyimli bir diyetisyen tarafından düzenlenecek beslenme programı mutlaka önerilmelidir (1-3).

Besin öğeleri

Karbonhidratlar

Temel enerji kaynağı olan karbonhidratlar postprandiyal kan glukozunu etkileyen primer besin öğeleridir (2). Şeker, nişasta ve posa içeren karbonhidratların glikemik yanıtı etkileri değerlendirildiğinde, karbonhidrat miktarı kadar kalitesi de belirleyicidir (27). Yüksek glikemik yüklü besinlerle, düşük glikemik yüklü besinleri değiştirmek glukoz kontrolünü iyileştirebilir. Şekerli içecek (meyve suyu dahil) ve rafine gıda tüketiminden vazgeçilmeli, yerine sebze, meyve, baklagil, tam tahıl ve az yağlı süt ürünleri tercih edilmelidir. (1,2,3,28). 19 yaşın üzerindeki yetişkinler için günlük önerilen karbonhidrat miktarı 130 g ve üzeridir (1).

Diyabetliler için önerilen posa miktarı genel popülasyonla aynı olup minimum 14g /1000 kalordir. Meyve, sebze, baklagil, tam tahıl veya supplementlerden gelen posayı arttırmak HbA1c'de ılımlı bir düşüş sağlayabilmektedir (3,29).

Tip 2 diyabetli bireylerde 1 yıla varan düşük karbonhidratlı diyetler, glukoz ve lipid kontrolünü iyileştirebilmektedir (30-34). Özellikle glikemik hedefi yakalayamayan tip 2 diyabetlilerde düşük veya çok düşük karbonhidratlı diyet bir seçenek olabilmektedir (30-31) ancak SGLT2i kullananlarda potansiyel ketasidoz riski nedeniyle bu yeme modeli konusunda tedbirli olmak gereklidir (2).

Proteinler:

Bazı çalışmalar tip 2 diyabetlilerde, protein oranını %20-30'lara çıkarmanın glukoz kontrolünü iyileştirdiğini ve tokluk skorunu arttırdığını göstermektedir (34). Diyabetik böbrek hasarı varlığında (albuminüri ve/veya azalmış GFR) günlük tüketilmesi önerilen protein miktarı 0,8 g/kg'dir. Böbrek hastalığı olmayan bireylerde günlük protein alımını 1-1,5 g/kg veya %15-20'nin altına indirmenin, sağlığı iyileştirdiğine, glukoz kontrolüne yardımcı olduğuna, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına, GFR'nin seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur (1-2). Dolayısıyla protein alımı ile ilgili hedefler yeme modeli göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Yağlar

Diyabetli bireyler için ideal yağ oranından bahsetmek mümkün değildir (1,2,3). Metabolik hedefler ve kardiyovasküler hastalık riski göz önünde bulundurulduğunda tüketilen yağdan çok yağın türü önemlidir ve enerjinin satüre yağdan gelen kısmı kısıtlanmalıdır (1-2).

Randomize kontrollü çalışma sonuçları incelendiğinde, pufa ve mufa'dan zengin Akdeniz tarzı beslenmenin hem kan glukozu hem kan lipidleri yönetimine olumlu etkileri olmaktadır. Kardiyovasküler olayların önlenmesi için n-3 suplementasyonu önerisi desteklenmemektedir (1-2).

Diyabetli bireyler genel popülasyona önerilen satüre yağ, kolesterol ve trans yağ önerilerini takip etmeli (35) diğer taraftan, diyetle azaltılan doymuş yağ yerine doymamış yağları tercih etmek, rafine karbonhidrat tüketimini arttırmamak konusunda dikkatli olmalıdır (1,2,3).

Trigliserit düzeyleri >500 mg/dl ise toplam yağ alımı günlük enerji gereksiniminin %20'sini sağlayacak şekilde düzenlenmelidir (1).

Sodyum

Genel popülasyonda olduğu gibi, diyabetlilerin de sodyum tüketimini 2300 mg/gün ile sınırlandırmaları önerilmektedir (2). 1500 mg'ın altındaki kısıtlamalar genellikle hi-

pertansiyonu olanlar için bile önerilmemektedir. Sodyumla ilgili kısıtlamalar yaparken lezzet, erişilebilirlik, uygun fiyat gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (2,36).

Mikro besin öğeleri suplementasyonu

Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin, mineral, bitki ve baharat takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur (1).

Alkol

Besin öğeleri alımına ek olarak alkol tüketimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle insülin ve sekretogog kullananlarda alkole bağlı gelişebilecek hipoglisemi/geç hipoglisemi riski, ağırlık artışı veya fazla tüketime bağlı gelişebilecek hiperglisemi riski göz önünde bulundurulmalıdır (2,3,37). Diyabetli bireye, alkole bağlı riskler konusunda eğitimler verilmeli, alkol sonrası sık ölçüm yaparak riskleri minimize etmek konusunda bilgilendirilmelidir (2). İnsülin veya sekretogog kullanan bireylerde nokturnal hipoglisemi riskini azaltmak için alkol karbonhidrat içeren besinlerle birlikte alınmalıdır(1). Alkol tüketimi genel popülasyonla benzer şekilde kadınlar için 1, erkekler için 2 içki/günden fazla olmamalıdır (2).

Glukoz kontrolü bozuk, hipoglisemi riski yüksek ve kontrolsüz hiperlipidemisi olan bireylerde alkol alımı ağır hipoglisemilere, akut kardiyovasküler olaylara, pankreatite ve karaciğer yağlanması yol açabilir (1).

4- Takip

Beslenme alışkanlıkları düzenlendikten ve kişiye uygun yeme modeli oluşturulduktan sonra tedaviye uyumun değerlendirilmesi önemlidir. İlk görüşmeden sonra 2 hafta içinde diyabetli tekrar görülmeli, sorunlar belirlenmeli ve çözüm yolları geliştirilmelidir (1).

Sonuç olarak, diyabet progresif bir hastalıktır ve hiperglisemiyi kontrol altına almak, ağırlık kaybına yardımcı olmak, kan basıncı ve kan lipidlerinin kontrolünü sağlamak, böbrek fonksiyonlarını olumlu etkilemek

için kullanılacak medikal tedavinin, diyabet konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından verilecek tıbbi beslenme tedavisi ile desteklenmesi uyumu ve başarıyı arttırmaktadır.

Kaynaklar:

1. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2019
2. American Diabetes Association Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S48-S65
3. Evert A, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019 May; 42(5): 731-754
4. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhan S et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis Obesity (Silver Spring). 2018 Jan; 26(1):70-80.
5. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018 61:2098-2107 s
6. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019
7. Türkiye Obezite Araştırma Derneği. Obezite Cep Rehberi, 2019
8. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 2018
9. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1285–1295
10. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218–1227
11. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39: 2065–2079
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019
13. Peters A, Laffel L, Colberg SR, Riddell MC. Physical activity: regulation of glucose metabolism, clinical management strategies, and weight control. In *American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
14. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018 Oct; 61(10): 2118-2125.
15. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 306–14
16. Boucher JL. Mediterranean eating pattern. *Diabetes Spectr* 2017; 30: 72–76
17. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139: 239–252
18. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 300–331
19. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000354
20. Rinaldi S, Campbell EE, Fournier J, O'Connor C, Madill J. A comprehensive review of the literature supporting recommendations from the Canadian Diabetes Association for the use of a plant-based diet for management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2016; 40: 471–477
21. Pawlak R. Vegetarian diets in the prevention and management of diabetes and its complications. *Diabetes Spectr* 2017; 30: 82–88
22. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr* 2015; 114: 1656–1666

23. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667–679
24. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447–1463
25. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365: 1597–1604
26. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259
27. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, Joy EA, Lomax M, Barton N. et al. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. *J Multidiscip Health* 2014;7:533–542
28. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2013 Nov; 36(11): 3821-3842.
29. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: health implications of dietary fiber. *J Acad Nutr Diet* 2015;115: 1861–1870
30. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252
31. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354
32. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131: 124–131
33. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:780–790
34. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014;383:1999–2007
35. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2015-2020, Eighth Edition, 2015. Accessed 1 November 2019. Available from <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>
36. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J Prev Med* 2012;42:174–179
37. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133: 187–225

ÖZEL DİYETLERE İLİŞKİN KANITLAR: DÜŞÜK KARBONHİDRAT, DÜŞÜK YAĞ, KETOJENİK VE DİĞERLERİ

Prof. Dr. Dyt. Emel Özer
Diyabet Diyetisyenliği Demeği

ÖZET

Diyabet tedavisi, diyabetli bireyin merkezde olduğu ve karar alma sürecine dahil edildiği bir ekip çalışması gerektirir. Tıbbi beslenme tedavisi HbA1c’de, Tip 1 diyabetlilerde %1,9, Tip 2 diyabetlilerde %2’ye varan azalma sağlar. Diyabet konusunda deneyimli bir diyetisyenle kişiye özgü yeme planının oluşturulması sürecin önemli bileşenlerindedir. Tip 2 diyabet yönetiminde, insülin direncini azaltmak, glukoz kontrolü sağlamak, kardiyovasküler risk faktörlerini ve komorbiditeleri iyileştirmek için ılımlı ağırlık kaybı önerilir. Ağırlık kaybına katkı sağlayacak ajanlardan biri de sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir (SGLT2i). Tıbbi beslenme tedavisi düzenlenirken metabolik hedefler ve bireyin tercihleri göz önünde bulundurulmalı, medikal tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ile ilişkilendirilmelidir. SGLT2i tedavisi alan tip 2 diyabetlide, beslenme önerileri yapılırken, düşük karbonhidrat tüketimine bağlı oluşabilecek potansiyel ketoasidoz riski göz ardı edilmemeli, osmotik diürez ve natüriürezeye bağlı artan idrar sıklığı ve sıvı kaybı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Giriş

Obezite karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Dünyada aşırı kilo ve obezite prevalansı, 1980 yılından bu yana dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin artık aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırıldığı ölçüde iki katına çıkmıştır. Obezite prevalansının artışına paralel olarak prediyabet ve tip 2 diyabet prevalansı da artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların dikkat çekici bulguları ile birlikte diyabeti önleme çalışmaları yoğunlaşmıştır. Diyabetin önlenmesini sağlayacak en önemli yaklaşım obezitenin önlenmesi ve tedavisidir. Vücut ağırlığında sağlanan %5-7 ağırlık kaybının, kısa ve uzun dönemde diyabet gelişme riskinin azalmasında etkili olduğu yaşam tarzı değişikliğini temel alan diyabeti önleme çalışmaları ile gösterilmiştir. Bireyin beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesine, sürdürülebilir sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasına odaklı önerilerin yanı sıra diyetin makro besin öğesi kompozisyonunu değiştiren, çoğunluğu

karbonhidrat (KH) kısıtlamasına odaklanan popüler zayıflama diyetleri geçmiş yıllarda olduğu gibi günümüzde de güncelliğini korumaktadır (Tablo 1). Düşük kalorili diyetler, düşük yağlı diyetler, düşük KH’li diyetler, yüksek proteinli diyetler, öğün yerine önerilen çok düşük kalorili ürünler (formüla diyetler) ve aralıklı enerji kısıtlaması olan diyetler/aralıklı açlık diyetleri gibi çeşitli diyetlerin etkinlik profilleri birçok randomize klinik çalışmada ve meta-analizde değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu diyetlerin diyabetli ve diyabeti olmayan obez bireylerin tedavisindeki rolü halen tartışılmaktadır.

Bu makalede, düşük karbonhidratlı, düşük yağlı, ketojenik, aralıklı açlık ve bitkisel bazlı diyetler ve bu diyetlerle ilişkili kanıt düzeyinde önerilerin varlığının güncel bilimsel veriler ışığında irdelenmesi amaçlanmıştır.

Çok Düşük Kalorili, Düşük Kalorili Diyetler, Aralıklı Açlık Diyetleri

Çok düşük kalorili diyetler: Gün içinde

Diyet Tipi	Adı	Karbonhidrat (%)	Protein (%)	Yağ (%)
Düşük karbonhidratlı (yüksek proteinli ve/veya yüksek yağlı)	Atkins, South Beach, Zone, Protein Power	≤40	~30	30-55
İlimli makro besim ögesi	Biggest Loser, Jenny Craig, Nutrisystem, Volumetrics, Weight Watchers, LEARN	~55-60	~15	21-≤30
Düşük Yağlı	Ornish, Rosemary Conley, LEARN	~60	~10-15	≤20

Şekil 1: Günlük enerji alımının makro besin öğelerinden karşılanma oranlarına göre diyetlerin sınırlandırılması

enerji alımı <800 kkal olan diyetlerdir. Başlangıçta hızlı ağırlık kaybı sağlıyor olmasına karşın, gelişebilecek sağlık sorunlarının kontrol altına alınması için klinik koşullarda, ekip yönetiminde ve gözlem altında uygulanması önerilmektedir. Çok düşük kalorili diyetlerin, protein içeriği genellikle yüksektir (0.8-1.5 g/ideal vücut ağırlığı-kg). Öğün yerine, besin öğeleri ile zenginleştirildiği bildirilen bar, çorba ve içeceklerin kullanıldığı çok düşük kalorili ve düşük kalorili diyetlerin (800-1200 kkal/gün) uygulama maliyeti de oldukça yüksektir ve davranış değişikliği sağlamadığı için diyetin uygulanması sonlandırıldığında vücut ağırlığında artış saptanmaktadır.

Aralıklı açlık diyetleri: Haftada ardışık olmayan iki gün 400-800 kkal/gün enerji alımına izin veren diyetler, aralıklı açlık diyetleri veya aralıklı enerji kısıtlaması yapılan diyetler ya da modifiye açlık diyetleri gibi isimlerle tanımlanmaktadır. Haftada iki gün günlük enerji gereksiniminin %20-25'inin alımına onay veren, 5:2 diyeti olarak tanımlanan aralıklı açlık diyet modelinin bir diğer uygulaması 16 saat açlık ve 8 saat beslenme periyodunu kapsar.

Aralıklı açlık diyeti ilk olarak 1860'lı yıl-

larda Adventist kilisesinin kurucusu Ellen White tarafından tanımlanmıştır. White, kahvaltısı saat yedide, akşam yemeğini öğlen saat birde tükettiğini ve bu şekilde sekiz ay içinde yaklaşık 11.5 kg ağırlık kaybı sağladığını bildirmiştir. Aralıklı açlık, bitkisel bazlı (vejeteryan) diyetlerin olumlu etkisini gösteren başlıca çalışma 'Adventist Sağlık Çalışması' dır. Çalışmaya, dünya genelinde yirmi milyonu aşkın üyesi olan 7. gün Adventist kilisesinin Amerika ve Kanada'da yaşayan üyeleri katılmıştır. Üyelerin büyük çoğunluğu bitkisel bazlı (vejeteryan) beslenme modelini ve aralıklı açlığı yaşam tarzı olarak kabul etmiştir. Bir Adventist üniversitesi olan Loma Linda Üniversitesinden kardiyoloji profesörü Dr. Gary Fraser, Adventist Sağlık Çalışması yürütücülerindedir. Yazmış olduğu 'Diet, life expectancy, and chronic disease: Studies of Seventh-Day Adventist and other vegetarians' adlı kitabında vejeteryan olan ve olmayan adventistler ile adventist olmayanların beslenme alışkanlıklarını, kronik hastalık risklerini ve yaşam süreleri karşılaştıran çalışmaları irdelemiştir. Adventist Sağlık Çalışması 2'nin bulgularına dayalı olarak araştırmacılar beş-altı saat aralıklı kahvaltı ve öğlen yemeği yemenin

ve on sekiz-on dokuz saat boyunca aç kalmanın sağlıklı yetişkinlerde vücut ağırlığının artışının önlenmesinde etkili bir yaklaşım olabileceğini bildirmişlerdir.

Aralıklı açlık, modifiye açlık gibi diyet tiplerinin sağlık üzerine etkileri tartışmalıdır. Bu diyetlerin, plazma insülin düzeyi, lipid profili ve inflamatuvar göstergelerle ilişkili verileri oldukça sınırlı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser veya Alzheimer gibi kronik hastalıklarla bağlantılı klinik sonuçları bildiren az sayıda yayınlanmış çalışma olduğu ya da hiçbir veri olmadığı da ifade edilmektedir.

Düşük Karbonhidratlı Diyetler

Zayıflama diyetlerinin arasında en ilgi çekici olanı, 1998 yılında Dr. Atkins tarafından 'Dr. Atkins'in Yeni Diyet Devrimi' adlı kitabında tanımlanan düşük KH'li diyetlerdir. Kamtlar, düşük KH'li diyetlerin, geleneksel düşük yağlı diyetlere göre kısa sürede ağırlık kaybı oluşturması açısından daha etkili olabileceğini, ancak uzun vadeli faydaları ve güvenlikleri hakkında çok az şey bildiğini göstermektedir.

Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA), düşük KH'li diyet tanımlanmasında fikir birliği olmadığını, mevcut tanımların geniş bir KH alım aralığı içerdiğini ve diyabet tedavisinde ki etkisinin belirsizliğini koruduğunu bildirmektedir.

Çok Düşük Karbonhidratlı Ketojenik Diyetler: Ketozisi indükleyecek miktarda 20–50 g/gün veya <10 (2000 kkal/gün) KH alımı önerilir. Bir derlemede, çok düşük KH'li diyet 21-70 g/gün KH alımı olarak tanımlanmıştır. Atkins diyeti, protein power diyeti gibi düşük KH'li diyet modellerinin başlangıç fazında 30 g/gün KH alımı önerilmektedir. Bu düzeyler Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM)' un diyetle alınmasını önerdiği KH miktarının (en az 130g/gün) ve kabul edilebilir KH alım oranlarının (günlük enerji gereksiniminin %45-65'i) oldukça altındadır.

Çok düşük kalorili, düşük KH'li, ketojenik diyetlerde; tahıllar, meyveler gibi KH kaynağı olan besinlerin yanı sıra posa, vitamin

ve mineral kaynağı olan besinlerin de yetersiz tüketilmesi söz konusudur. Bu tür diyetlerin yan etkilerinin; hipoglisemi, konstipasyon, dehidratasyon, yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon kaybı, baş dönmesi, sersemlik hissi, uyku hali, ağız kuruluğu, nefes koku, bulantı, duyu durumu bozukluğu, kas krampları ve besin ögesi (kalsiyum, demir, çinko, tiamin, magnezyum, potasyum, folat, Vit B6, A ve E vitamini) yetersizliği olduğu bildirilmektedir. Alışılmışın üzerinde yağ tüketimi ise diyare nedeni olabilmektedir.

Ketojenik, düşük KH'li, çok düşük kalorili diyetlerin besin alımında oluşturduğu kısıtlamanın uygulayıcılarda 'KH kirizi' olarak adlandırılan yüksek KH alımına, tıkanırçasına yeme sendromuna ve azalan vücut ağırlığının tekrar artmasına neden olabileceği bildirilmiştir.

Araştırmacılar, ketojenik (500 kkal/gün), çok düşük kalorili (<800kkal/gün), düşük KH'li (1000-1200 kkal/gün) diyetlerin rapor edilen etkilerinin makro besin öğelerinin oranlarından ziyade enerji kısıtlanmasından kaynaklandığını vurgulamaktadır.

Düşük Karbonhidratlı Diyet: <130 g/gün veya toplam enerji alımının %26'sından az KH tüketimi olarak tanımlanır. Daha öncede belirtildiği gibi, diyetle alınması önerilen düşük KH miktarı 130 g/gün'dür. Türkiye Beslenme Rehberi-2015 (TÜBER), ADA ve birçok ülke rehberleri, IOM'un önerisini desteklemektedir. Düşük KH'li diyetlerin diyabetli bireylerde glisemi regülasyonu ve vücut ağırlığının yönetiminde etkili olduğu, medikal tedavide gereksinim duyulan dozlarda azalma sağladığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte düşük KH'li diyetlerin sağlıklı beslenme indeksi, besin çeşitliliğine sahip yüksek KH'li diyetlere kıyasla düşük bulunmuştur. Ayrıca, düşük KH'li yüksek proteinli diyetlerin maliyeti de yüksektir. ADA, diyabetliler önerilen beslenme modelinin besin kalitesinin 'Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi' ile değerlendirilmesini önermektedir. Sağlıklı beslenme indeksinin yüksek bulunması, çeşitli besinlerin makro besin öğelerinin optimal alım düzeylerini sağlayacak yeterlilikte tüketilmesi ile müm-

kündür.

İlımlı-Karbonhidratlı Diyet: Günlük enerji alımının %26-%45'inin KH'lerden sağlandığı diyetler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, günlük enerji alımının %40-65'inin KH'den sağlandığı diyetleri de 'ılımlı karbonhidrat alımı' olarak tanımlayan çalışmalar mevcuttur. Oysa ki günlük enerji alımının KH'den sağlanacak aralık değerlerini IOM %45-65, TÜBER %45-60 olarak bildirmiştir.

İlımlı Düşük Karbonhidratlı Diyet: Toplam enerji alımının %30-40'ının KH tüketimi ile sağlandığı diyetlerdir. Bu tanım kapsamındaki aralık değerleri de IOM ve TÜBER'in önerdiği düzeylerden düşüktür.

Yüksek-Karbonhidratlı Diyet: KH'den sağlanan enerjinin toplam enerji alımı içindeki payının >%45 olduğu diyetler olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre hem IOM hem de IOM'un önerilerini destekleyen TÜBER ve çeşitli ülkelerin beslenme rehberleri sağlığın geliştirilmesi ve korunması için yüksek KH alımı önermektedir! Sistematik bir derlemede, IOM'un önerilerine uygun olarak, günlük enerjinin >%65'ini KH'den sağlayan diyetler yüksek KH'li diyetler olarak tanımlanmıştır.

Düşük Yağlı Diyetler

Uzun yıllar boyunca, düşük yağlı diyetler aşağıdaki teorik nedenlerle, güvenli ve etkili kilo verme stratejisi olarak önerilmiştir;

1-Yağdan elde edilen enerji, KH'den elde edilen enerjiden daha az doyurucudur, diyetteki yüksek yağ/KH oranı fazla besin tüketimine teşvik edebilir, oluşan pozitif enerji dengesi, vücut ağırlığının artmasına neden olur.

2-Yüksek yağlı diyetlerde fekal enerji kaybı daha düşüktür

3-KH'ler daha termojeniktir. Enerji harcaması yağ/KH oranı düşük olan diyetlere kıyasla yağ/KH oranı yüksek olan diyetlerde daha düşüktür

4-Yüksek yağlı diyetler bağırsak bariyerine zarar verebilir ve bağırsak disbiyozuna neden olabilir.

5- Bir g yağ 9 kkal, bir g KH 4 kkal enerji verir. Yağ tüketiminin azaltılması enerji

alımını azaltarak negatif enerji dengesinin oluşmasına büyük katkı sağlar.

Düşük yağ alımını destekleyen tüm bu nedenlere rağmen düşük yağlı diyetlerle elde edilen sonuçlar, karşılaştırılan diğer diyet tiplerine bağlı olarak büyük bir farklılık göstermektedir. Düşük yağlı diyetlerin enerji alımı azaltılmış diyetlerle benzer etki gösterdiği, uzun dönemli uygulamalarda düşük KH'li ve düşük yağlı diyetlerin ağırlık yönetimi üzerine etkisinin benzer olduğu hatta düşük yağlı diyetlerin etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, düşük yağlı diyetlerde tek başına toplam yağ tüketiminin değerlendirilmemesini, diyetteki yağ örüntüsünün de dikkate alınması gerektiğini önemle vurgulamışlardır.

Yüksek Proteinli Diyetler

Proteinlerin doygunluğu ve termogenezi artırıcı etkisi yanında yağsız vücut kütlelerini koruyucu etkisi nedeniyle yüksek proteinli diyetlerin, düşük proteinli diyetlere tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Araştırmacılar, yüksek proteinli diyetleri, günlük enerji alımının % 20-30'unun proteinlerden sağlandığı diyetler olarak tanımlanmaktadır. IOM proteinler için kabul edilebilir alım oranı aralığını, günlük enerji gereksiniminin %10-35'i (yetişkinlerde 0.8-1g/kg), TÜBER %10-20'si olarak bildirmiştir. Düşük proteinli diyetler günlük enerji alımının %15-20'sinin proteinlerden sağlandığı diyetler olarak tanımlanmaktadır ki bu oran IOM ve TÜBER'in optimal beslenme için önerdiği oranlar dahilindedir.

Yüksek proteinli diyetlerin, yüksek KH'li diyetlere kıyasla obez kadınlarda eşit veya daha fazla ağırlık kaybı sağladığı ve metabolik yararlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir. İnsülin dirençli, tip 2 diyabetli fazla kilolu erkeklerde ve kadınlarda günlük enerji gereksiniminin %28-30'unun proteinlerden sağlandığı yüksek proteinli diyet ile izokalorik yüksek KH'li diyet modeli karşılaştırıldığında, yüksek proteinli diyet ile 12 hafta boyunca yağ kaybının özellikle kadınlarda 1-2 kg arttığı gösterilmiştir. Yüksek proteinli diyet, düşük proteinli diyetle kıyasla

kısa vadede (6 aya kadar) ağırlık kaybını kolaylaştırabilir, ancak daha uzun süreli veriler sınırlıdır ve tutarsızdır.

Yüksek proteinli diyet uygulamalarında protein alımı için önerilen optimal miktarlar ve kaynakları tartışmalıdır. Uzun dönemli prospektif çalışmalarda, hayvansal kaynaklı protein alımı obezite ve vücut ağırlığı artışı ile ilişkilendirilmiş; bitkisel kaynaklı proteinlerin, obezitenin gelişimi için koruyucu olabileceği belirtilmiştir. Yüksek proteinli diyetin, makro besin ögesi kompozisyonu ve doymuş yağ içeriği, lipid profili ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkilerine yönelik endişelere yol açmıştır. Yüksek proteinli diyetlerle alınan hayvansal kaynaklı proteinlerin, duyarlı bireylerde ilerleyici böbrek hasarı ile birlikte nefrolitiazis, diyabet ve ateroskleroz riskini de arttırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle de yüksek proteinli diyet uygulamalarında rafine KH'lerin yerine doymuş yağ oranı düşük, protein içeriği yüksek besinlerin tüketiminin önerilmesinin daha güvenilir olabileceği belirtilmektedir.

Düşük KH'li beslenme modellerinde enerji gereksiniminin karşılanması, günlük enerji alımının protein ve yağlardan karşılanma oranlarının artması ile mümkün olabilmektedir. Dolayısıyla düşük KH'li diyetler aynı zamanda yüksek proteinli, yüksek yağlı diyetler olarak da tanımlanabilmektedir. Yüksek protein alımı idrarla kalsiyum atımını arttırarak ostopeni ve osteoporotik kırık riskini arttırmaktadır. KH alımının azalması ile gelişen ketozis ve hayvansal protein tüketiminin artması, idrar pH'sının azalmasına, kalsiyumun renal tübül reabsorpsiyonunun azalmasına, hiperkalsiüri, hipositratüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri gelişimine ve taş oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Protein gereksiniminin büyük oranda hayvansal kaynaklardan sağlanması toplam yağ, doymuş yağ ve kolesterol alımını arttırmaktadır. Oysa ki kardiyovasküler hastalık eşdeğeri kabul edilen diyabette, doymuş yağ alımı önerisi günlük enerji gereksiniminin < %7-8'i, kolesterol alımı önerisi <300 mg/gün olarak belirtilmektedir.

Bitkisel Bazlı Diyetler

Bitkisel bazlı diyetler bir diğer ifade ile vegan beslenme modelinde n-3 yağ asitlerinin, Fe, Zn, Ca minerallerinin, D ve özellikle B12 vitaminlerinin yetersizliği söz konusudur. Düşük doymuş yağ ve kolesterol alımı ile yüksek lif ve fitokimyasal alımı bu beslenme modelinin olumlu yönleri olarak bildirilmektedir. Vegan diyeti (%71 KH, %14 protein, %18 yağ) ile bireyselleştirilmiş beslenme planının (%50 KH, %21 protein, %30 yağ) günlük enerji alımı, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, A1C ve LDL kolesterol düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki müdahalenin de araştırılan parametreleri anlamlı derecede azalttığı ancak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Kanıta Dayalı Öneriler

Genel bir prensip olarak, obeziteyi tedavi etmek için en uygun diyet/beslenme modeli; güvenli, etkili, sağlıklı, besleyici olarak yeterli, kültürel olarak kabul edilebilir ve ekonomik olarak uygun olmalı ayrıca uzun sürede uygulanabilir olmalı ve vücut ağırlığı kaybının korunmasını sağlamalıdır. Yağ dokusu kaybı için gerçekçi hedefler belirlemek ve bireysel ihtiyaçlara, tercihlere ve tıbbi koşullara göre düzenlenmiş dengeli bir diyet planı uygulamak, obez hastalarda ağırlık kaybını kolaylaştırmak ve genel olarak kardiyometabolik riskleri ve obezite ile ilişkili diğer komorbiditeleri azaltmak için kilit prensiplerdir.

Kanıtlar, diyabetli bireylerin beslenmesinde günlük enerji alımının makro besin öğelerinden sağlanan oranları ile ilişkili ideal oranlar olmadığını vurgulamaktadır. Bu nedenle enerji gereksiniminin makro besin öğelerinden karşılanma oranlarının diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıkları, bireysel tercihlerini belirleyen durumlar (gelenek, kültür, din, sağlık inançları, sağlığı için hedefleri, ekonomik durumu) ve metabolik hedefler değerlendirilerek planlanması ve bireye özgü beslenme modelinin oluşturulması önerilmektedir. Sağlıklı beslenme modelinin oluşturulmasında belirli bir besin ögesi üze-

rine odaklanmak yerine besinin besleyici değeri ve besin kalitesi göz önüne alınmalıdır. Akdeniz tipi beslenme modeli, hipertansiyonu durdurmaya yönelik beslenme yaklaşımı, bitkisel bazı diyetler gibi birçok diyet modeli sağlıklı beslenme modeli kapsamında tanımlanmakla birlikte bireye özgü beslenme planının yukarıda da ifade edildiği gibi bireyin tercihleri, gereksinimleri ve hedeflerine dayalı olarak yapılması gerekmektedir.

Diyabeti olan ve olmayan popülasyonların sağlığın geliştirilmesini amaçlayan beslenme önerileri, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını sağlayacak bireysel yaşam tarzı değişikliği önerileridir. Tip 1 diyabetliler için tercih edilmesi önerilen bir beslenme modeli yoktur. Düşük KH'li diyetlerin tip 2 diyabeti veya prediyabetli bireylerde kısa süreli uygulanmasının glisemi regülasyonu, plazma lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı yönetiminde olumlu etki gösterdiği bildirilmekle birlikte, uzun dönemli etkisini gösteren çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmektedir. Bu tür diyetlerin uzun dönemde sürdürülebilirliğinin zor olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, gebe ve emzikli kadınlara, yeme davranış bozukluğu riski olan bireylere, böbrek hastalığı varlığında, ketoasidoz riski oluşturma potansiyeli nedeniyle sodyum- glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerini kullanan diyabetli bireylere düşük KH'li beslenme modelinin önerilmemesi gerektiği ADA'nın 2019 yılı tedavi rehberinde vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak ketojenik, çok düşük ve düşük karbonhidratlı yüksek proteinli, düşük yağlı v.b. diyet modelleri kanıt dayalı tedavi rehberlerinde, henüz kanıt düzeyinde ki öneriler arasında yer almamaktadır. Bu tür diyetlerin kısa vadede sağlayacağı olası faydaların yanında uzun vadede getireceği muhtemel sağlık riskleri dikkate alınmalıdır. Beslenme tedavisinin bireye özgü olmalıdır. Tedavide amacın iyileştirmek ancak zarar vermemek olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1): S81-S89.
2. American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1): S46-S60.
3. Astrup, A, Meinert Larsen, T, Harper, A. Atkins and other low-carbohydrate diets: Hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004; 364: 897-899.
4. Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA. High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 1202-1206.
5. Barnard ND, Levin SM, Gloede L, Flores R. Turning the Waiting Room into a Classroom: Weekly Classes Using a Vegan or a Portion-Controlled Eating Plan Improve Diabetes Control in a Randomized Translational Study. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118:1072-1079.
6. Calton JB. Prevalence of micronutrient deficiency in popular diet plans. *J Int Soc Sports Nutr* 2010; 7:1-24.
7. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World J Diabetes.* 2016; 7:62-630.
8. Christensen P, Bliddal H, Riecke B.F, Leeds AR, Astrup A, Christensen R. Comparison of a low-energy diet and a very low-energy diet in sedentary obese individuals: A pragmatic randomised controlled trial. *Clin. Obes.* 2011;1:31-40.
9. Denke MA. Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *Am J Cardiol* 2001; 88:59-61.
10. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: A randomised 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:1283-1290.
11. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;78:31-39.
12. Foster GD, Wyatt,HR., Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed S, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl*

- J Med 2003; 348:2082-2090.
13. Fraser GE. Diet, life expectancy, and chronic disease: Studies of Seventh-Day Adventist and other vegetarians. 1 st ed. Oxford University Press, Inc.2003.
 14. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: A Scientific review. *Obesity Research* 2001;9: 1S-40S.
 15. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2375-2382.
 16. Green SM, Burley VJ, Blundell JE. Effect of fat- and sucrose-containing foods on the size of eating episodes and energy intake in lean males: Potential for causing overconsumption. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1994;48:547-555.
 17. Gulbrand H, Lindström T, Dizdar B, Bunjaku B, ÖsBachrach-Lindström M. Randomization to a low-carbohydrate diet advice improves health related quality of life compared with a low-fat diet at similar weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106:221-227.
 18. Heymsfield SB, Harp JB, Reitman ML, Beetsch JW, Schoeller DA, Erondun N, Pietrobelli A. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 346-354.
 19. Holt SH, Delargy HJ, Lawton CL, Blundell JE. The effects of high-carbohydrate vs high-fat breakfasts on feelings of fullness and alertness, and subsequent food intake. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 1999; 50: 13-28.
 20. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am. J. Epidemiol.* 2011;176 (Suppl. 7):S44-S54.
 21. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:221-227.
 22. Ince BA, Anderson EJ, Neer RM. Lowering dietary protein to U.S. recommended dietary allowance levels reduces urinary calcium excretion and bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3801-3807.
 23. Johansson K, Hemmingsson E, Neovius M. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;99;14-23.
 24. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu,P, Naji F, Siemieniuk RA, Ball GDC, Busse JW, Thorlund K, Guyatt G, Jansen, JP, Mills EJ. Comparison of Weight Loss Among Named Diet Programs in Overweight and Obese Adults A Meta-analysis. *JAMA.* 2014;312:923-933.
 25. Katsilambros NL. Nutritional treatment of obesity in adults. What is certain and what uncertain. *Arch. Hell. Med.* 2015;32:340-343.
 26. Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, E GE. Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. *J Nutr* 2017;147:1722-1728.
 27. Kennedy ET, Bowman S, Spence J, Freedman M, King J. Popular diets: Correction to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:411-420.
 28. Koliaki C, Spinos T, Spinou M, Brinia M-E, Mitsopoulou D, Katsilambros D. Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. *Healthcare* 2018; 6:73.
 29. Langeveld M, DeVries JH. The long-term effect of energy restricted diets for treating obesity. *Obesity* 2015;23:1529-1538.
 30. Layman DK, Shiue H, Sather C, Erickson DJ, Baum J. Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss. *J Nutr.* 2003;133:405-410.
 31. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, Christou DD. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr.* 2003;133:411-417.
 32. Lean MEJ, Wilma S, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenel MI, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-551.
 33. Leeds AR. Formula food-reducing diets: A new evidence-based addition to the weight management tool box. *Nutr Bull.* 2014;39:238-246.

34. Lifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets-A systematic review and meta analysis. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2014;24:224-235.
35. MacLeanPS, Bergouignan A, Cormier MA, Jackman MA. Biology's response to dieting: The impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301:R581-R600.45.
36. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115:466-479.
37. Meng Y, Bai H,Wang S, Li Z,Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:124-131.
38. Mobbs CV, Mastaitis J, Yen K, Schwartz J, Mohan V, Poplawski M, Isoda F. Low-carbohydrate diets cause obesity, low-carbohydrate diets reverse obesity: A metabolic mechanism resolving the paradox. *Appetite* 2007;48:135-138.
39. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:515-520.
40. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e100652.
41. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med* 2016;51:133-139.
42. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81: 1298-1306.
43. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WR, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs. low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:285-293.
44. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low carbohydrate diets and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2013;8:e55030.
45. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:425-430.
46. Piatti PM, Monti F, Fermo I, Baruffaldi L, Nasser R, Santambrogio G, Librenti MC, Galli-Kienle M, Pontiroli AE, Pozza, G. Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: Comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism* 1994;43:1481-1487.
47. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, Wolfe RR, Astrup A, Westerterp-Plantenga M. Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1558S-1561S.
48. Quatela A, Callister R, Patterson A, MacDonald-Wicks L. The energy content and composition of meals consumed after an overnight fast and their effects on diet induced thermogenesis: A systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *Nutrients* 2016;8:670.
49. Rolls BJ. The role of energy density in the overconsumption of fat. *J Nutr.* 2000;130:268S-271S.
50. Sato J, Kanazawa A, Makita S, Hatae C, Komiya K, Shimizu T, Ikeda F, Tamura Y, Ogihara T, Mita T, Goto H, Uchida T, Miyatsuka T, Takeno K, Shimada S, Ohmura C, Watanabe T, Kobayashi K, Miura Y, Iwaoka M, Hirasima N, Fujitani Y, Watada H. A randomized controlled trial of 130 g/day low carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clin Nutr* 2017;36:992-1000.
51. Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup, A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:528-536.
52. Skov AR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup, A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs. low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:1170-1177.
53. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354.
54. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J.

- Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur Clin. Nutr.* 2013;67:759-764.
55. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:968-979.
 56. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraserc GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:292-299.
 57. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2011;34:434-445.
 58. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:148-157.
 59. Vazquez JA, Kazi U, Madani N. Protein metabolism during weight reduction with very-low-energy diets: Evaluation of the independent effects of protein and carbohydrate on protein sparing. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62:93-103.

DİYETSEL İNFLAMATUVAR İNDEKS VE KARDİOVASKÜLER RİSK

Dr. Emre BOZKIRLI
Acıbadem Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları, Adana

ÖZET

Kronik inflamasyon kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalar günlük diyetimiz ve değişik diyet komponentlerinin de inflamasyon gelişimi ile direkt bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu zeminde diyet ve kronik inflamasyon ile kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve sebep oldukları mortalite arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Daha önce bu durumu değerlendirmemizi sağlayacak standardize bir yöntem yokken, “Diyetsel inflamatuvar indeks” adı verilen değişik diyet ürünlerini maksimal pro-inflamatuvar dan maksimal anti-inflamatuvar özelliklerine göre sınıflandırmaya yönelik bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistem kullanılarak insanların pro-inflamatuvar yiyeceklerin tüketimini azaltırken anti-inflamatuvar özellikleri belirgin yiyecekleri tüketmelerinin kardiyovasküler hastalıkların

Anahtar Kelimeler: Kronik inflamasyon, Kardiyovasküler risk, Diyetel inflamatuvar indeks

ABSTRACT

Chronic inflammation plays a pivotal role in the development of cardiovascular diseases. Studies show that our daily diet and various dietary components are also directly in relation with the development of inflammation. On this basis, it is thought that there is a relationship between diet and chronic inflammation, and development of cardiovascular diseases and the mortality they cause. Since there was no standardized method enabling us to evaluate this situation, a tool called “Dietary inflammatory index” has been developed to classify the different diet products according to their inflammatory potential from their maximal pro-inflammatory to maximal anti-inflammatory properties. By using this system, it is considered that it is very important for people to consume foods with pronounced anti-inflammatory properties while reducing consumption of pro-inflammatory products for the risk reduction of developing cardiovascular diseases.

Keywords: Chronic inflammation, Cardiovascular risk, Dietary inflammatory index

Doku zedelenmesi nedeniyle hasarlanmış mast hücrelerinden histamin salınımına bağlı olarak dolaşımda sürekli pro-inflamatuvar sitokinlerin varlığı ile karakterize kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (1). İnflamasyonun ateroskleroz gelişiminin yanı sıra obezite ve diabetes mellitus gibi diğer bazı kronik hastalıklar ile de yakın ilişkili

olduğu gösterilmiştir (2-4). Ayrıca çevresel ve genetik faktörlerin katkısıyla kronik inflamasyon kas-iskelet sistemi hastalıkları, kanser, üreme bozuklukları, nörolojik hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları ve otoimmün hastalıklar gibi birçok diğer sistemik bozukluğa da yol açabilmektedir (5). Yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, sigara kullanımı ve yiyecek içtiklerimiz bu inflamatuvar sürece katkıda bu-

lunabilen faktörlerden bazılarıdır.

Çalışmalar tükettiğimiz besinler ve fiziksel aktivite durumumuzun sağlığımız üzerinde sebep olabildikleri bu kronik inflamasyon nedeniyle büyük etkilerinin olduğunu açıkça göstermektedir (6). Yediklerimiz ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde proinflamatuvar biyobelirteçler kullanılarak yapılan çalışmalar temel alınmaktadır (7). Uzun süredir sebze, meyve, deniz ürünleri, zeytinyağı, ve sağlıklı kabuklu yemişlerin tüketimi ile karakterize Akdeniz tipi beslenmenin kardiyovasküler olaylardan korunmada etkili olduğu bilinirken, tam tersine doymuş yağlardan zengin besinler, kırmızı et ve işlenmiş gıda ürünlerinin sıkça tüketilmesinin kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırdığı bilinmektedir (8). Bu etkilerin büyük bir kısmının farklı beslenme alışkanlıklarının içerdiği besin öğelerinin inflamatuvar potansiyeli ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bazı besin grupları ve besin öğelerinin, koroner kalp hastalıkları, diyabet ve çeşitli kanser türleri gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli birer etmen olduğu bilinmekte fakat bunlar ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle tek bir besin veya yiyeceğin etkileri üzerinde durmaktadır. Diyetin tüm kalitesinin ölçülmesi ise diyetle-hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesinde alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Eğer besin grupları arasındaki ilişkiler belirlenebilir, bireylerin genel olarak tükettiği diyet örüntüleri tanımlanabilir, bu örüntüler sosyodemografik etkenlere göre özelleştirilebilirse, hastalıkların önlenmesinde sadece belirli besin öğelerine değil, sağlıklı olan veya olmayan diyet örüntülerine odaklanılabilecektir. Elimizde 2009 yılına kadar, herhangi bir öğünde yediklerimizin inflamatuvar potansiyellerini belirleyebileceğimiz bir yöntem bulunmamaktaydı. O zamana kadar DASH çalışması sonucu elde edilen bilgilerden oluşturulan “Sağlıklı beslenme indeksi”, Akdeniz beslenme tipi gibi belli bir kültür mutfağına özel veya küçük çalışmalar sonucu ortaya çıkan beslenme önerilerinde bulunulmaktaydı. Ancak bu beslenme önerilerinin hiçbirini inflamatuvar potansiyeli yansıtmıyordu. Bir kısmı tek tip beslenme ile başka sağlık

problemlerine yol açma potansiyeline sahipti. Tek çalışma veya aynı popülasyon üzerinde yapılmış birden fazla çalışma verilerine dayanmaları nedeniyle diğer risk faktörleri elimine edildiğinde dahi çalışma sonuçlarında ciddi heterojenite göstermekteydiler. Yeni bir değerlendirme aracına ihtiyaç vardı ve “Diyetsel inflamatuvar indeks” (Dİİ) adı verilen hesaplama yöntemi ilk olarak o zamana kadar yapılmış 927 çalışma taranarak farklı diyet öğeleri ile altı inflamasyon belirteci (C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), IL-1 beta, IL-4, IL-10 ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa) arasındaki ilişki göz önünde bulundurulacak şekilde hazırlandı (9). Daha sonra 2014 yılında; 2010 yılına kadar dört kıtada onbir farklı ülkede yapılmış 1943 insan, hayvan ve hücre kültürü çalışma sonuçlarının gözden geçirilmesi ile yöntem güncellendi ve kullanımda olan son halini aldı (10).

Diyetsel inflamatuvar indeks besin öğelerini maksimal pro-inflamatuvar özelliklerinden maksimal anti-inflamatuvar özelliklerine doğru olacak şekilde inflamatuvar potansiyelleri yönünden rakamsal olarak sınıflandırmaktadır. Yüksek bir Dİİ skoru pro-inflamatuvar bir beslenme biçimini gösterirken, daha düşük Dİİ skorlu bir beslenme kalıbı daha anti-inflamatuvar bir beslenme tarzı varlığını göstermektedir. Burda kişinin beslenme tarzının Dİİ skorunun hesaplanması, farklı besin öğelerinin son bir yılda kişi tarafından yaklaşık olarak hangi sıklıkta tüketildiğini sorgulayan anketlerin kullanımı ile yapılmaktadır (10-11). Bu anketler 36’sı anti-inflamatuvar olmak üzere 45 gıda parametresinden oluşur. Bunlar arasında lif, alkol, tekli doymamış yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, omega 3, omega 6, niasin, tiamin, riboflavin, vitamin B6, B12, çinko, magnezyum, selenyum, A vitamini, C vitamini, D vitamini, E vitamini, flavonoller, flavanonlar, flavonlar, izoflavonlar, sarımsak, zencefil, soğan, kekik, kekik, safran, zerdeçal, biberiye, kafein ve çay bulunmaktadır. Geriye kalan 9’u, enerji, karbonhidratlar, proteinler, toplam yağ, trans yağ, kolesterol, doymuş yağ asitleri ve demir gibi pro-inflamatuvar bileşenlerdir. (10-11). Hastalara son bir yıl içerisinde beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundu-

olarak bu anketteki öğeleri içeren besinleri yaklaşık olarak hangi sıklıkta tükettikleri sorulur ve verdikleri cevaplara dayanarak beslenme şekillerine inflamatuvar potansiyelleri yönünden total bir skor verilir. Bu skor -10 ile +10 arasında değişen bir değer olup, arttıkça beslenme tipinin pro-inflamatuvar, azaldıkça anti-inflamatuvar özellikte olduğu anlamına gelmektedir.

Takip eden dönemde bulunan bu yeni değerlendirme aracının geçerlilik çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalardan “SEASONS” (Seasonal variation in blood cholesterol study) yaklaşık 500 hastada 24 saatlik izlem ve yedi günlük diyet kayıtları incelenerek ve inflamasyon belirteci olarak CRP kullanılarak yapıldı ve çalışma sonunda yöntemin diyetlerin inflamatuvar potansiyellerinin değerlendirilmesi yönünden geçerli bir araç olarak kullanılabilirliği görüldü (12). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda IL-6, TNF-alfa ve yüksek sensitif CRP gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin de kullanımı ve çalışmaların sonucunda geçerliliğin desteklenmesi nedeniyle Dİİ zaman içerisinde giderek çalışmalarda besinlerin inflamatuvar potansiyellerinin gösterilmesi açısından en sık kullanılan yöntem haline geldi (13).

Diyetsel inflamatuvar indeks geçerlilik kazandıktan sonra başta kardiyovasküler sonlanım çalışmaları olmak üzere birçok farklı hasta gruplarının üzerinde yapılan çalışmaların metodolojisinde kullanılmaya başlandı. Bu çalışmaları derleyen Shivappa ve arkadaşları tarafından Dİİ ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi amacı ile yapılan meta-analizde; on dört çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi ile, olguların beslenme tipinin Dİİ skorunun artması yani pro-inflamatuvar özellikli beslenmenin kardiyovasküler olay görülme sıklığı ve mortalite riskinde %36'lık bir artışa neden olduğu saptandı (14). Çalışmalarda belirgin olarak sebze ve meyve tüketiminin inflamasyon düzeylerini azalttığı gösterilirken, kırmızı et tüketiminin inflamasyonu arttırdığı gözlemlendi (14). Bunun yanında yapılan diğer çalışmalarda Dİİ skorlarının ayrıca kanser insidansı, tüm sebeplere ve kansere bağlı mortalite, astım gibi solunum

sistemi hastalıkları ve kognitif bozukluklar gibi diğer birçok durum ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (15).

Sonuç olarak; insanların pro-inflamatuvar yiyeceklerin tüketimini azaltırken anti-inflamatuvar özellikleri belirgin yiyecekleri tüketmelerinin kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskinin azaltılması yönünden çok önemli olduğu düşünülmektedir. Gelecekteki çalışmalar ile sağlıklı popülasyonu kardiyovasküler hastalıklar yönünden korumanın yanında, yüksek riskli hasta grubunun ve zaten kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerin kardiyovasküler mortaliteden korunması amacıyla diyetle yapılması gereken değişikliklerin saptanmasına çalışılmaktadır.

Kaynaklar

1. Keibel A, Singh V, Sharma M.C. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15:1949–1955.
2. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013; 11:117.
3. Gregor M.F, Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:415–445.
4. Wellen K.E, Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Investig.* 2005; 115:1111–1119.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107 (3):499-511.
6. Kantor E.D, Lampe J.W, Kratz M. et al. Lifestyle factors and inflammation: Associations by body mass index. *PLoS ONE* 2013, 8, e67833.
7. Calder P.C, Ahluwalia N, Albers R, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br. J. Nutr.* 2013; 109:1-34.
8. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. *J. Nutr.* 2012; 142:1019–1025.
9. Shivappa N, Hebert J.R, Polesel J et al. Inflam-

- matory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-control study from Italy. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 324–331.
10. Shivappa N, Steck S.E, Hurley T.G et al. Designing and developing a literature- derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014; 17: 1689–1696.
 11. Wirth M.D, Burch J, Shivappa N et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 2014;56: 986–989.
 12. Shivappa N, Steck S.E, Hurley T.G et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 2014; 17:1825–1833.
 13. Tabung F.K, Steck S.E, Zhang J et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann. Epidemiol.* 2015; 25: 398–405.
 14. Shivappa N, Godos J, Hébert JR et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018; Feb 12:10(2). pii: E200. doi: 10.3390/nu10020200.
 15. Shivappa N, Godos J, Hébert JR et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017; Sep 20:9(9). pii: E1043. doi: 10.3390/nu9091043.

DİYABETİN GELİŞİMİ VE ÖNLENMESİNDE TOPLUM BESLENMESİNİN ÖNEMİ

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

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH), küresel, bölgesel ve ulusal düzeyde ölüme sebebiyet veren başlıca nedendir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar her yıl 40 milyon kişinin ölümüne sebebiyet vermektedir bu sayı tüm dünya çapındaki ölümlerin %70'idir. Her yıl, 30-69 yaş arası 15 milyon kişi bulaşıcı olmayan hastalıklardan hayatını kaybetmektedir ve bu erken ölümlerin %80'den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar, BOH'lardan kaynaklanan erken ölümlerin 2030 yılına kadar üçte bir oranında azaltılması hedefini de içeren 2030 Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerine yönelik sağlanacak gelişmeyi de tehdit etmektedir (1). BOH'lar genellikle karmaşık bir etiyolojiye sahiptirler. Birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmişlerdir. Genellikle bulaşıcı olmayan bir kaynağa ve uzun bir latent döneme sahiptirler. Hastalığın uzamış seyrini sıklıkla fonksiyonel bozukluk ya da engellilik hali takip eder. BOH'lar halen dünya çapındaki ölüm ve hastalıkların önde gelen sebepleri olduğundan, dünya çapındaki en önemli sağlık problemlerinden biridir (2). 2008 yılında dünya çapında gerçekleşen 36 milyon ölümün (57 milyon ölümün %63'ü) BOH'lar yüzünden olduğu iddia edilmektedir (3). BOH'lar sebebiyle gerçekleşen tüm ölümlerin yaklaşık %80'i (29 milyon) orta ve düşük gelir düzeyine sahip ülkelerdedir. Bu doğrultuda, DSÖ 2012 yılında, BOH'lar sebebi ile kaçınılabilecek ölümleri, 2025 yılında, %25 azaltma hedefini desteklemekte-

dir (25'te 25 hedefi) (4). BOH'lar şemsiyesi, KDH (BOH'ların %48'i), kanserler (%21), kronik solunum hastalıkları (%12) ve diyabeti (%3.5) kapsamaktadır.

Diyabet yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetli sayısının her geçen gün artması, diyabetle ilişkili sağlık sorunlarının insanların yaşamını ve sağlık sistemlerini ciddi derecede etkilemesi bu kanyı güçlendirmektedir. Diyabet ile ilgili eğilimler de yıllar içinde değişime uğramıştır. Eskiden Batı toplumunun ve varlıklı zenginlerin hastalığı olarak kabul edilen diyabet günümüzde tüm dünyada, tüm toplumları ve tüm sosyoekonomik sınıfları etkilemektedir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2015 diyabet atlasına göre her 100 erişkinden yaklaşık 9'u (%8.8) diyabetli, 100 erişkinden yaklaşık 7'si (%6.7) bozulmuş glikoz toleransı, diyabetli erişkinlerin yaklaşık yarısı hastalığın farkında değil, doğan her 7 bebekten 1'i gestasyonel diyabetten etkileniyor, küresel bazda sağlık harcamalarının %12'si diyabet için kullanılıyor(5). IDF 2017 diyabet atlasına göre de 20-79 yaş bireylerde 2017'de 425 milyon kişide diyabet görülürken 2045 yılında 629 milyon kişi olması beklenmekte yani %48'lik bir artış öngörülmektedir (6). Yol açtığı komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar dolayısıyla ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Yetişkin hospitalize hastalar arasında diyabetli birey sayısı giderek yaygınlaşmakta ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında,

prevalansı 3 kat daha yüksektir. Tüm popülasyon içerisinde %11-35 arasında tahmin edilmektedir (4). Ülkemizde Türk erişkin toplumunda diyabet görülme sıklığı, Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması-I (TUR-DEP-I)'e göre % 7.2 olarak rapor edilirken, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre bu oranın %13.7'ye ulaştığı belirtilmiştir (7,8). Diyabet tedavisi; kan glukozu izlemi, insülin/oral antidiyabetik ilaç tedavisini, tıbbi beslenme tedavisini, fiziksel aktiviteyi ve diyabet özyönetim eğitimi içerir. Yaşam boyu uygulanması gereken diyabet tedavisi, bireyin tedavisini kendisinin yönetmesini ve yaşam şekli değişikliği yapmasını gerektirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesine ve Kontrolüne ilişkin Küresel Eylem Planı 2013-2020'de küresel hedefleri içerisinde Diyabet ve Obezite artışının durdurulması yer almaktadır (9). Yine Avrupa Gıda ve Beslenme Eylem Planı'nın 2015-2020 hedefleri içerisinde obezite ve diyabetteki artışın durdurulması yer almaktadır (10). Sağlık Bakanlığı'nın Sağlıklı Yaşam ve Hareketlilik Programı Eylem Planı'nda da program hedefleri içinde bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklı ölüm oranının azaltılması yer almaktadır (11).

Türkiye'de diyabete yönelik mücadele ve diyabet yönetimi politikalarının belirlenmesi ve uygulanması için 1994 yılında Sağlık Bakanlığı önderliğinde ve pek çok sivil toplum örgütünün katılımı ile 'Ulusal Diyabet Programı' hazırlanmıştır. Bu program 2003 yılında revize edilmiş ve 'Ulusal Diyabet-Obezite-Hipertansiyon Kontrol Programı' olarak düzenlenmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan 'Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı 2010- 2014', toplumda diyabet farkındalığını artırarak gelecek nesilleri diyabetten korumayı ve tanı alan hastalara sunulan diyabet bakım kalitesinin yükseltilmesini, komplikasyonların ve diyabete bağlı ölümlerin azaltılmasını amaçlamıştır. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı 2010-2014 kapsamında elde edilen tecrübeler ışığında ve bu program ile ilgili geri bildirimler-

den yola çıkılarak 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' ye dönüşmüştür (12). Bu programın amaçları:

1. Etkin diyabet yönetimi için politika geliştirilmesi ve uygulanması
2. Diyabetin önlenmesini ve erken tanı konmasını sağlamak
3. Diyabet ve komplikasyonlarının etkin tedavisini sağlamak
4. Çocukluk çağında diyabet bakım ve tedavisinin geliştirilmesi, Tip 2 diyabet ve obezitenin önlenmesi
5. Diyabetin ve diyabet programı'nın etkin izlenmesi ve değerlendirilmesi

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar grubu altında yer alan diyabetin oluşumunda çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır: aile öyküsü, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı ve sağlıklı beslenme (13). Bu risk faktörlerinden en önemlilerinden biri obezitedir (14). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 (TBSA-2010) sonuçlarına göre erkeklerde beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması 26.4±4. kg/m² iken kadınlarda 28.9±6.4 kg/m² olarak belirlenmiştir. Obezite (BKİ ≥30kg/m²) sıklığına bakıldığında erkeklerde %20.5, kadınlarda %41.0 olarak saptanmıştır (15). Vücutta bulunan beyaz adipoz dokuda bulunan adipositlerden salınan bazı bileşenlerin (rezistin, adipisin, IL-6, TNF-alfa vb) insülin direnci ve Tip 2 diyabet oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (16).

Öğün atlama durumunun da diyabet oluşumunda etkili olduğuna dair bulgular söz konusudur. TBSA-2010'a göre bireylerin akşam öğününü atlama sıklığı %5.1 iken, öğle öğünü atlama sıklığı %17.8, sabah kahvaltısını atlama sıklığı da %14.2 olarak gösterilmiştir. Türkiye genelinde erkeklerin %15.8'inin kadınların %12.5'inin sabah kahvaltısını atladıkları saptanmıştır (15). Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizi sonuçlarına göre haftada 1 kez kahvaltı öğünü atlandığında Tip 2 diyabet gelişme riski %6 artarken, haftada 4-5 kez kahvaltı öğünü atlandığında bu riskin %55'e çıktığı vurgulanmıştır (17).

Günümüzde Tip 1 diyabetin önlenmesini sağlayabilecek etkin bir yöntem mevcut değildir. Buna karşın yaşam tarzı değişiklikleri ile Tip

2 diyabet gelişme riski azaltılabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların en eskilerinden biri, İsveç'in Malmö şehrinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavisi programına alınan Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olan hastalarda Tip 2 diyabet gelişme riski %10.6 iken rutin önerilerin yapıldığı grupta bu oran %21.4 bulunmuştur (18). Çin'de 577 BGT'li olguda gerçekleştirilen Da Qing çalışmasında ise 6 yıllık diyet ve egzersiz programı ile Tip 2 diyabet insidansında %43 azalma sağlanmıştır (19). Benzer şekilde Finlandiya'da yapılan Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS)'de, 522 BGT'li kişi iki gruba ayrılarak yoğun yaşam tarzı ve kontrol programları ile 3.2 yıl izlenmiştir. İzlem süresi sonunda yoğun yaşam tarzı grubunda Tip 2 diyabet insidansı %58 oranında daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın 7 yıllık medyan takibinde Tip 2 diyabet insidansındaki azalmanın devam ettiği ve kontrol grubuna göre göreceli riskteki azalmanın %36 olduğu bildirilmiştir (20). Diyabet önleme çalışmaları içinde en kapsamlısı olan ve Amerika'da yapılan Diyabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP) çalışmasında BGT'li ve Açlık plazma glukozu-APG düzeyi ≥ 95 mg/dL olan 3234 kişi yoğun diyet ve egzersiz grubu, metformin grubu ve plasebo grubuna ayrılmış ve ortalama 2.8 yıl izlenmişlerdir. Bu çalışmada yaşam tarzı grubunda diyabet açısından göreceli risk %58 azalmıştır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabetin önlenmeye çalışılmasının oldukça maliyet-etkin bir yaklaşım olduğu da kanıtlanmıştır (21). Yaşam tarzı değişikliğinin en önemli bileşeni yeterli ve dengeli beslenmedir. Küreselleşme sürecinde beklenen yaşam kalitesine ulaşmak için tüm bireylerin ve toplumun beslenme bilincini artırarak, sağlıklı beslenmenin yaşam biçimine dönüştürülmesi gerekmektedir. Toplumun sağlıklı yaşaması ve ekonomik yönden gelişmesi onu oluşturan bireylerin sağlıklı olmasına bağlıdır. Sağlığın temeli yeterli ve dengeli beslenmedir. Vücudun ihtiyacı olan enerji ve besin öğeleri, besinlerimiz aracılığı ile vücudumuza alınmaktadır. Besinler içerdikleri öğelerin

miktarına göre benzer olanların bir araya toplanması ile gruplara ayrılır. Sağlıklı, yeterli ve dengeli beslenebilmek için bu besin gruplarından ihtiyaç kadar tüketmek gereklidir. Tüketilecek miktarların ne kadar olduğu bireyden bireye farklılık gösterse de toplumun bilinçlendirilmesi için yapılacak önerilere temel teşkil edebilmesi için, ortalama değerler belirlenir ve buna uygun beslenme rehberleri geliştirilir. Rehberler 1- Besin ögesine dayalı (nutrient based guidelines), 2- Besine dayalı (food based guidelines) ve 3- Diyeteye dayalı (dietary guidelines) olmak üzere üç şekilde hazırlanır. Diyeteye dayalı rehberler beslenmeye ilişkin rehberler (nutritional guidelines) olarak da adlandırılır. Besin ögesine dayalı rehberler, dünya çapında kullanılmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization), Gıda Tarım Örgütü (FAO-Food and Agricultural Organization) gibi kurumlarda oluşturulan uzmanlar komiteleri tarafından hazırlanırken, besine ve diyeteye dayalı rehberler her ülke için ilgili uzmanlardan oluşan ulusal komisyonlar tarafından hazırlanır ve sorumlu kurumun (genellikle sağlık bakanlığıdır) izni ile basılarak ulusal kullanıma sunulur (22,23).

Ülkemizde de Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" verilerine dayalı olarak Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)-2015 hazırlanmıştır (24). Bu rehberde, sağlıklı yaşam biçimi yaklaşımının bireylerde ve toplumda farkındalığının artırılması, kolay anlaşılır olması amacıyla "Besin Gruplarına göre Tabak Modeli" ile irdelenmiştir. Tabakta; 5 besin grubu yer almaktadır. Beslenme örüntü modeli olarak tabak sağlıklı beslenmede en temel yaklaşım olan besin çeşitliliğine dayalı olarak düzenlenmiştir. Besin grupları, besinlerin içerdikleri enerji ve besin öğelerine göre oluşturulmuştur. Tabakta saatin işleyiş yönünde sırasıyla; süt ve ürünleri (yoğurt, ayran, peynir vb.) grubu, et ve ürünleri, tavuk, balık, yumurta ve kurubaklagiller (mercimek, kurufasulye, nohut vb.) ile yağlı tohumlar (ceviz, fındık, badem vb.) grubu, taze sebzeler grubu, taze meyveler grubu, ekmek ve tahıllar (bulgur, pirinç, makarna vb.) grubu görülmektedir.

Besin gruplarında yer alan besinlerden sağlıklı seçim yapılabilmesi için besinlerin renk çeşitliliğine, yapısal özelliklerine, bireyin sağlık ve hastalık durumuna, yaşına ve cinsiyetine, fiziksel aktivite ve fizyolojik (gebe ve emzicilik) durumunun özelliklerine dayalı, besinlerin posa, yağ, tuz ve eklenmiş şeker içerikleri dikkate alınarak seçimler yapılmalıdır. Hedef her öğünde tabakta yer alan her besin grubundan bir besinin seçilerek tüketilmesidir. Tabağın yanında yer aldığı üzere günlük beslenmede önerilen su tüketiminin sağlanması, günlük beslenmede zeytinyağının yer alması, aktif yaşamın desteklenmesi sağlıklı yaşam biçiminin tamamlayıcısı olarak önem taşımaktadır

Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmasına göre tüm yaş ve cinsiyetteki bireyler için günlük enerji alımı yüksek bulunmuştur. Türkiye genelinde günlük ortalama alınan enerjinin karbonhidrattan gelen oranlarının; 19-30 yaş grubunda erkeklerde %52.1, kadınlarda %51.0, 31-50 yaş grubunda erkeklerde %51.8, kadınlarda %51.7, 51-64 yaş grubunda erkeklerde %51.8, kadınlarda %52.3, 65-74 yaş grubunda erkeklerde %52.6, kadınlarda %53.0, 75 ve üzeri yaş grubunda erkeklerde %52.8, kadınlarda %52.7 olduğu görülmüştür. Bu alım miktarları TÜBER-2015’de tüm yaş grubu için öneriler aralığında (Toplam enerjinin %45-60) olmasına karşın yaklaşık her 5 kişiden birinin (%17) öneriler üzerinde karbonhidrat tükettiği belirlenmiştir(15). Dünya Sağlık Örgütü’nün özellikle diyabet ve kalp ve damar hastalıklarından korunmak için günlük enerjinin eklenmiş şekerden gelen oranının %10’u geçmemesi yönünde önerisi bulunmaktadır (25). Aynı zamanda yüksek şeker içeriğine sahip besinlerin Glisemik İndeks (Gİ) değerleri de yüksektir ve insülin sekresyonuna ve postprandiyal glisemiye sebep olurlar. Yüksek glisemik indeksli diyet, pankreasta beta hücrelerinin sürekli uyarılmasını sağlayarak bu hücrelerde hipertrofi ve ilerleyici deregülasyonu uyararak özellikle genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde postprandiyal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Postprandiyal hiperinsülineminin

de ağırlık kazanımını uyardığı ve insülin direncine neden olabildiği belirtilmektedir (26). Yüksek Gİ’li öğün, yüksek insülin ve düşük glukagon konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu hormonal değişiklikler glukozun kaslara, karaciğere ve yağ dokusuna iletimini sağlayarak karaciğerde glukoz tutumunu artırdığı ve lipolizi engellediği tahmin edilmektedir. Yavaş sindirilen karbonhidratları içeren karışık öğünler, obez insülin direnci olan kişilerde, trigliseritten zengin lipoproteinlerin hepatik ve intestinal birikimini engelleyerek daha az glisemik ve insülinemik yanıt vermektedir (27). Framingham İkinci Kuşak çalışmasında, glisemik indeks ve glisemik yükün, insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (28). Hemşireler Sağlık Çalışması ve Sağlık Profesyonelleri İzlem Çalışması’nda yüksek glisemik indeksli diyetlerin diyabet riskini 2-2.5 kat artırdığı rapor edilmiştir (29).

Günlük diyetle posa alımının yeterli olması ve posa içeriği yüksek olan yani düşük Gİ’li besinlerin seçimi ile tüketilen karbonhidrat miktarında değişiklik olmadan besinlerin emilim süresi uzayarak, kan glukoz, insülin ve trigliserit seviyelerinde düşüş sağlanmaktadır. Düşük Gİ diyetleri, post-prandiyal dönemde pankreatik beta hücresi talebine bağımlılığı ve insülin direncini azaltarak ağırlık değişikliğinden bağımsız olarak Tip 2 diyabet riskini azaltabilir (30). TBSA-2010 sonuçlarına göre 18 yaş ve üzeri bireylerden sadece %31.8’i kabul edilebilir yani yeterli miktarda posa almaktadır (15).

Organizmanın yapı taşı olan proteinler, diyetin önemli makro besin öğeleridir. TÜBER-2015’e göre günlük diyetin yaklaşık %10-20’sini oluşturmalıdır (24). TBSA 2010 verilerine göre her iki cinsiyette tüm yaş grubunda öneriler düzeyinde protein alımı yapıldığı ancak protein kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (15). Proteinlerin insülin sekresyonunu direkt ve indirekt yolla uyardığı bilinmektedir. Emilen aminoasitlerin (özellikle alanin ve löysin) pankreatik beta hücrelerine glukoz aracılı insülin salınımına neden olarak direkt, intestinal inkretin salınımı yoluyla da dolaylı etkileri bulunmaktadır

(31,32).

Diğer önemli diyet bileşeni olan yağlar da enerji kaynağı olmaları ve hücre zarının önemli bileşenleri olmaları sebebiyle önemli moleküllerdir. TÜBER 2015 önerilerine göre günlük enerjinin tüm yaş gruplarında toplam enerjinin %20-35'ini oluşturmalıdır. Doymuş yağ asidinin ise enerjinin %7-10'unu oluşturmalıdır (24). Ancak TBSA 2010 araştırmasına göre Türkiye genelinde öneriler üzerinde yağ tüketimi yapan bireylerin sıklığı %48 olarak saptanmıştır. Doymuş yağ asidi içinse toplam enerjinin %10'unun üzerinde olan birey sıklığı %57.9 olarak belirlenmiştir (15). Yüksek yağlı diyetler, glukozun taşınmasında bozukluğa, glikojen sentaz oranında azalmaya, iskelet kasında depo trigliserit birikimine ve insülin resptörüne bağlanma kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır. Yağların bu etkileri yağın doymuşluk derecesine, zincir uzunluğuna, maruziyetin akut ya da kronik olmasına göre değişmektedir (33). Yağ asitleri de glukoz gibi ATP sentezini artırarak ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının kapanmasına ve kalsiyum kanallarının açılmasına ve insülin sekresyonuna neden olurlar (34). Es-terleşmemiş yağ asitleri hem beta hücrede stimülatör hem de supresör etkiye sahiptir. Uzun zincirli yağ asitleri akut olarak insülin sekresyonunu artırırken kronik olarak insülini suprese eder. Ayrıca, yağ asitleri tarafından aktive olan protein kinaz C enzimleri, insülin sinyalizyon kaskadında özel maddeleri fosforile etmekte ve negatif yönde bu proteinlerin fonksiyonlarını ve kabiliyetlerini etkilemekte, böylece glukoz transpörtü etkilenmektedir (35). Yağ asidinin fazla olması uncoupling protein 2 (UCP2)'i artırmaktadır. Uncoupling proteinlerin en önemli fonksiyonu enerji sentezi yerine ısı üretimini sağlamaktır. İnsülin salınımında anahtar basamak olan ATP/ADP oranının azalmasına neden olarak beta hücre fonksiyonunun azalmasına neden olmaktadır. Yani fazla yağ alımı lipotoksisite yaratır (36). Batı tarzı beslenme yerine Akdeniz tipi beslenme Tip 2 diyabetin önlenmesinde önemli bir beslenme yaklaşımıdır (37). Akdeniz diyeti yüksek tekli doymamış /doymuş yağ asidi oranına, düşük trans yağ asidi ve enerji

yoğunluğuna, yüksek posa ve düşük glisemik indeks değerine sahipken yüksek antioksidan bileşenlere sahiptir. Tüm bu bileşenler sayesinde, lipid profilinde düzelmeye, sistemik inflamasyonda azalmaya, kan basıncı kontrolü, oksidatif stresin azaltılması, vücut ağırlık kontrolü ve ile beraber insülin direncinden korunma, pankreatik beta hücre disfonksiyonundan korunma sağlayarak Tip 2 Diyabet gelişimini önleme işlevine sahiptir. Yapılan prospektif çalışmalarda akdeniz diyetine uyum ile diyabet riski arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve sonuçlar Akdeniz diyetinin Tip 2 diyabet gelişme riskini %12- %83 oranında azalttığını göstermiştir (38,39).

Bu nedenle diyabetten korunmak için sağlıklı beslenme çevreleri oluşturulmalı, sağlıklı gıdaya ulaşılabilirlik artırılmalı, sağlıklı beslenme hakkında kamu farkındalığı artırılmalı, tüketicinin doğru ve kolay bilgilendirildiği etiketlemenin geliştirilmesi ve her yaş grubunda herkes için fiziksel aktivite eylemlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS). Editörler: Üner S, Balçılar M, Ergüder T. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara, 2018
2. Kim HC, Oh SM. Noncommunicable diseases: current status of major modifiable risk factors in Korea. J Prev Med Public Health 2013;46(4):165-72.
3. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Horton R. Non-communicable diseases: 2015 to 2025. Lancet. 2013;381(9866):509-10.
5. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, 2017. <http://www.idf.org>
6. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8th edition, 2017. <http://www.idf.org>
7. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551-1556.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28(2):169-180.

9. Dünya Sağlık Örgütü. Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesine ve kontrolüne ilişkin küresel eylem planı 2013-2020. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane>
10. Dünya Sağlık Örgütü. Avrupa Gıda ve Beslenme Eylem Planı 2015-2020. <https://hsgm.saglik.gov.tr>
11. TC Sağlık Bakanlığı Sağlıklı Yaşam ve Hareketlilik Programı Eylem Planı. <http://odop.kalkinma.gov.tr>
12. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. <https://extranet.who.int>
13. Kulzer B, Hermanns N, Gorges D., et al. Prevention of Diabetes Self-Management Program (PREDIAS): Effects on Weight, Metabolic Risk Factors, and Behavioral Outcomes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1143-1146.
14. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:587-591.
15. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014.
16. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes* 2017;66:815-822.
17. Ballon A, Neuenschwander M, Sclesinger S. Breakfast skipping is associated with increased risk of type 2 diabetes among adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nutr* 2019;149(19):106-113.
18. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34(12):891-8.
19. 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;20:4, 537-544.
20. Lindstrom J, Louheronta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26(12):3230-6.
21. ADA: The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP) Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25(12):2165-2171.
22. FAO. Food-based Dietary Guidelines. <http://www.fao.org/nutrition/nutrition-education/food-dietary-guidelines/en/>
23. WHO/FAO. Preparation and Use of Food-Based Dietary Guidelines. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. WHO Technical Report series 880. Geneva. www.fao.org/docrep/X0243E/x0243e00.htm.
24. TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi 2015 TÜBER, Alban Tanıtım, 2016, Ankara.
25. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.
26. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CAM, et al. Effects of High vs Low Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Cardiovascular Disease Risk Factors and Insulin Sensitivity: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312(23): 2531-2541.
27. Vrolix R, Mensink RP. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2010;92(2):366-374.
28. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27(2):538-46.
29. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100(1): 218-232.
30. McRae MP. Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J Chiropr Med* 2018;17(1): 44-53.
31. Mirmiran P, Bahadoran Z, Esfandyari S, et al. Dietary Protein and Amino Acid Profiles in Relation to Risk of Dysglycemia: Findings from a Prospective Population-Based Study. *Nutrients* 2017;4:9(9).
32. Jainandunsing S, Wattimena JL, Verhoeven AJ, et al. Discriminative ability of plasma branched-chain amino acid levels for glucose intolerance in families at risk for type 2 diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14:175-181.
33. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, et al. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain len-

- gth and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997;100(2):398-403.
34. Dobbins RL, Chester MW, Stevenson BE, et al. A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose- and non-glucose-stimulated insulin secretion. *J Clin Invest* 1998;101(11):2370-2376.
 35. Guenther B. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(5): 545-549.
 36. Lameloise N, Muzzin P, Prentki MU, et al. Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion? *Diabetes* 2001;50(4):803-9.
 37. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A., et al. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:97-102.
 38. Kastorini CM, Panagiotakos. Mediterranean diet and diabetes prevention: Myth or fact?. *World J Diabetes* 2010;15;1(3):65-67.
 39. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean Diet and diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients* 2014;6:1406-1423.

PNÖMOKOK AŞISI UYGULAMA ÖRNEKLERİ

Gülден ANATACA

Uzm.Diyabet Eğitim Hemşiresi

S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Diyabet ve Aşılama

Diyabetli bireylerin immün fonksiyonlardaki bozukluklar enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Diyabetli bireylerde enfeksiyon riskini arttıran komorbid hastalıklar söz konusudur. Organ hasarı olan hastalarda influenza ve pnömokok hastalıklarına bağlı hastaneye yatış ve ölüm oranı artmaktadır. Diyabetli bireylerde aşılamanın yetersiz olması morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır. Ülkemizde erişkin aşılama hakkındaki yetersizliğin var oluşu erişkindeki aşılama ile önlenebilen pnömokokal hastalıkların giderek artmasına neden olmakta ve bu konudaki riskleri arttırmaktadır. Sağlıklı veya sağlıklı erişkinlerin büyük bir çoğunluğunun erişkin bağışıklamadan habersiz olduğu bilinmektedir. Aşıların çocuklar için veya 65 yaş üstü yaşlılar için olduğu düşüncesi bilinmesine karşın aşı ile önlenebilir hastalıklar hakkında bilgileri yetersiz ve de yurtdışına seyahatlerde aşı gerekliliği bilinmemektedir. Bu konudaki yetersizliğin nedeni sağlık profesyonellerinden aşılama önerilerinin yetersiz olması, erişkin aşılama hizmetlerinin tüm sağlık hizmet kurumlarında sunulmaması ve aşıların çoğu erişkinler için geri ödeme kapsamında olmamasıdır. İleri yaş, kronik hastalıklar, bağışıklığın baskılanması, influenza enfeksiyonu, pnömokok enfeksiyonları riskini arttırmaktadır. Pnömonok aşıları invaziv enfeksiyon, pnömoni ve KOAH alevlenmesi riskini azaltmaktadır. Özel risk gruplarında özellikle diyabetli bireylerde pnömokok ve influenza aşıları önerilmekte eğer ki mevsimsel influenza aşılmasını yaptırmıyorsa, pnömokok aşılmasında aynı anda yaptırabilmektedir. Pnömonok aşısında öncelikle konjuge aşının yapılması, 8 hafta- 1 yıl sonra polisakkarid aşının yapılması önerilmektedir. Erişkin aşıla-

masına temel yaklaşım çerçevesinde diyabetli bireylere aşı uygulaması önemlidir. Diyabetli bireyler için aşılama önerileri ile diyabetli bireye yaşına uygun aşılama takvimi konusunda farkındalık kazandırabilme, aşılama ile ilgili bilinen yetersizlikleri önleme, diyabetli bireylerin enfeksiyon ile birlikte oluşabilecek komplikasyonlarını önleme ve böylelikle diyabetli birey tesadüfen veya hekim/hemşire önerisi ile ilk başvurusunu izleyen sürede, standardize edilmiş bir işleyiş çerçevesinde aşılamanın başlatılması ve gerekli ise devam eden aşılamanın veya önerilecek diğer eksik aşılarının zamanında uygulanmasını sağlamak amacı ile bir çalışma planladık. Bakılan kronik hastalığa sahip hasta popülasyonu oldukça fazla olmakla birlikte, tanı alan diyabetli bireyler konsültasyon ile diyabet eğitim birimine başvurmaktadır. Diyabet eğitim birimine başvuran diyabetli bireylere; erişkin aşılama hakkında bilgi verilmiş, kronik hastalıklarda aşılamanın önemi anlatılmış, erişkin aşılama takviminden bahsedilmiş, mevsimsel aşılama kapsamında özellikle influenza ile birlikte, pnömokok (KPA13) aşılması yönlendirilmesi yapılmıştır. Diyabet eğitim birimine başvuran bireylerin; yaklaşık %92'sinin risk gruplarında erişkin aşılama hakkında bilgisinin olmadığı, bu oranın yaklaşık %81'inin bugüne kadar hiç aşı yaptırmadığını, %11'inin işe girerken tetanoz (Td) aşısını yaptırdığını ve başka bir aşı yaptırmaması gerektiğini bilmediğini, %8'i ise influenza aşısını arada bir yaptırdığını, %3'ü pnömokok aşısı yaptırdığını bildirmiştir. Bu gruptaki hastalarının çoğu düzenli bir aşı takvimine sahip değil ve bu konuda bilgilendirilmemişti. Gözlemlediğimiz bu bilgiler doğrultusunda hastalarımızı koruyucu hizmetler adı altında yer alan aile hekimliği birimlerine yönlendirdik. Hastane

sistem programına aşı ile ilgili bir bilgi sistemi kurduk. Her hastaya erişkin bağışıklama hakkındaki bilgilerini, erişkin bağışıklama yaptırıp yaptırmadığını, yaptırılmış ise neden ve nasıl karar verdiğini, diyabet te aşılama hakkındaki bilgi ve düşüncelerini ve buna benzer birçok sorgulama yaptık. Diyabetli bireyleri aşılama için koruyucu hekimlik olan aile hekimliği birimlerine yönlendirilmiş, yönlendirilen bireylerin yaklaşık %49' u aşı için aile hekimliğine başvurmuş, yaklaşık %38' i yönlendirildiği birim tarafından aşılanma yapılırken, yaklaşık %11' i aile hekimliği tarafından aşılanma yapılmadığını kaşe, tanı, reçete eksikliği gibi gerekçelerle ile geri dönmüştür. Yaklaşık %11' in sadece yaklaşık %1' lik kısmı aşı için tekrar kuruma başvurmuş ve yapılmışken, yaklaşık %10' luk kısım kuruma başvurmamış ve aşılanma yapılmamıştır. Yaklaşık %51' i ise aşılanma için hiç kuruma başvurmamış ve başvurmama nedeni olarak

iş yerinden izin alamama, aile hekimliği randevusu gibi nedenler kullanmıştır.

Bu sonuçlar bize gösterdi ki erişkin aşılanma birey herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurduğu anda yapılmalı, sistemsel olarak geliştirilmiş bir program ile uyarı sistemleri getirilmeli, birey herhangi bir başka branşa başvurursa dahi sistem aşılanma hakkında uyarı vermeli, koruyucu hizmetler birinci basamağın görevi dahilinde olsa dahi bireylerin sağlık kuruluşlarına ulaşımı düşünülecek olursa her yerde aşılanma yapıp bağışıklaması sağlanmalıdır. Aynı bebek ve çocuk aşılanmada olduğu gibi ULUSAL AŞI PROGRAMI na benzer bir plan yapılarak ULUSAL ERİŞKİN AŞILAMA TAKVİMİ geliştirilmeli, sadece Td değil pnömokok, hepatit, influenza, menenjit, boğmaca için ayrı ayrı hazırlanmalı ve bütünlük sağlanmalı, tüm sağlık birimlerinde standart bir aşı programı ve 'erişkin aşı kartı' düzenlenmelidir.

GLUTEN ENTEROPATİSİ TANILI TİP 1 DİYABETLİ

Uzm. Dyt. Halime ÇELİK

Trakya Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Çocuk Diyet Polikliniği, Edirne, Türkiye

Çölyak hastalığı, tip 1 diyabetli çocuklarda genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Dünya çapında % 1,6 ile %16,4 arasında bir prevalansa sahiptir. Tip 1 diyabet (T1DM) tanısı konulduktan sonra diğer otoimmün hastalıklar (troid, çölyak) için tarama yapılmalıdır. Gluten enteropatisi genellikle diyabetten sonra teşhis edilir ve asemptomatik olabilmektedir (1). Çölyak hastalığı klinik bulgularına göre potansiyel, sesiz, klasik, atipik olarak sınıflandırılmaktadır. Sessiz olan tipinde serolojik test sonuçları + fakat herhangi bir semptom görülmemektedir. Aile öyküsünde çölyak bulunan veya otoimmün (T1DM) ya da genetik (down, turner, Williams sendromu) hastalığı bulunan bireylerde sessiz bulgular daha sık görülmektedir.

Çölyak teşhis edilene kadar bir hastalık teşhis edildikten sonra bir yaşam tarzıdır. Tek etkin tedavi yöntemi gluten içermeyen beslenme tedavisidir. Glutensiz beslenme yaşam boyu sürdürülmelidir. Gluten buğday, arpa, yulaf gibi tahılların içinde bulunan bir proteindir (1-5).

Mısır, pirinç, nohut, kuru fasulye, mercimek, barbunya, börülce, patates gibi tahıllar ve kuru baklagiller kullanılabilir. Karanlık, kara buğday, amarant, kinoa, teff, sorgum gibi alternatif tahıllarda tercih edilebilir.

Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği'ne (4 Ocak 2012 sayılı resmi gazete) göre glutensiz ürünlerin gluten miktarı 20 mg/kg aşmamalıdır. Glutensiz ürün-

BESİN	ENERJİ	CHO	PROTEİN	YAĞ	LİF
Pirinç	346	74,84	6,72	1,2	4,34
Bulgur	357	64,97	12,08	3,95	5,09
Amaranth	371	66	14	7	7
Kinoa	368	64	14	6	7
Karabuğday	328	65,3	10,8	2,6	12,1
Sorghum	339	75	11	3	6
Teff	367	73	13	2	8

Şekil 1: Tahılların besin değerlerinin karşılaştırılması

ler buğday başağı üstünde çizgi (gluten free) ile sembolize edilmektedir.



Gluten; stabilizatör, kıvam arttırıcı, emülgatör, koku verici, raf ömrünü uzatma, mamülün kalitesini arttırma gibi özelliklerinden dolayı besin sanayinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Besinleri etiketlerinin dikkatli okunması gereklidir. Malt, malt şurubu, nişasta, maltoz, dekstroz, dekstrin, maltodekstrin, un, jelatin, irmik, bitkisel protein, hidrolize protein, maya yazan besinlerde gluten bulunmaktadır (3, 6).

ENERJİ: Çölyak hastalarında ve T1DM’li çocuklarda enerji gereksinimi yaşa ve cinsiyete göre sağlıklı yaşantılarına kadardır. Enerji ihtiyacı; ideal vücut ağırlığını sürdürme, optimal büyüme ve gelişmeyi destekleme, sağlıklı olmayı sağlama, akut ve kronik komplikasyonları önleme gibi etkenler düşünülerek bulunmalıdır. Büyümenin izlenmesi ve kayıt edilmesi gerekmektedir (1, 7).

KARBONHİDRAT: Günlük karbonhidrat oranı bireyselleştirilmeli ve beslenme alışkanlıklarına ve sosyo-ekonomik durumlarına göre belirlenmelidir. Çalışmalarda, çocuklar ve yetişkinlerde günlük alınması gereken enerjinin karbonhidratlardan gelen miktarı %40’ın altına düştüğünde, kalsiyum, B grubu vitaminleri, demir ve posa açısından yetersizliklere yol açabileceği bildirilmiş ve bu gibi durumlarda diyetisyen müdahalesi gerektiği belirtilmiştir. Karbonhidrat kısıtlı beslenme tedavisi uygulamalarında hipoglisemi riski artabileceği gibi hipoglisemi tedavisi esnasında da glukagonun etkisini azal-

tabilmektedir. Büyüme ve gelişme üzerine zararlı etkileri, artmış doymuş yağ alımı ile ilişkili olarak kardiovasküler hastalıklar açısından yüksek risk oluşturması ve bozulmuş yeme davranışını tetikleme riski nedeniyle T1DM’li çocuk ve adolesanların beslenme planlarında karbonhidratların aşırı derecede kısıtlanmaması ile ilgili uluslararası bir görüş birliği bulunmaktadır (1, 7-9). Başlıca karbonhidrat kaynakları ekmek ve ekmek yerine geçen besinler (gluten içeren tahıllar) olduğu için bu besin grubundan kaçınmak yerine glutensiz karbonhidrat kaynakları ve diğer tahıllar tüketilmelidir. Glutensiz ürünlerin posa içerikleri düşük olabilmektedir. Kurubaklagiller, sebze, meyve ile günlük alınması gereken posa miktarı dengelenebilir.

PROTEİN: Günlük enerji gereksiniminin %15-20’si proteinden sağlanmalıdır. Glutensiz ürünlerin protein içeriği düşük olabilmektedir. Hayvansal kaynaklı protein bir miktar arttırılabilir (sosyo-ekonomik durum!) fakat T1DM ve çölyak mikrovasküler risk açısından yüksek hastalıklardır. Düşük HDL-C, yüksek LDL-C değerleri ve tedavi edilmemiş çölyak hastalarında kardiovasküler risk artmaktadır. Yetersiz posa alımı da kardiovasküler risk ile ilişkilidir. Günlük beslenme programında Bitkisel proteinleri (kurubaklagiller) arttırmak daha yararlı olabilmektedir (1). **YAĞLAR:** Enerjinin % 30-35’i yağlardan gelecek şekilde bir program oluşturulabilir. Doymuş yağ içeriği düşük Akdeniz tipi beslenme tercih edilmelidir (1, 8).

VİTAMİN VE MİNERALLER: Demir, Kalsiyum, B grubu vitaminleri açısından değerlendirilmeli ve besin çeşitliliği sağlanarak beslenme ile yeterli alım sağlanmaya çalışılmalıdır (1).

OLGU

Adı: S.S.A, 10 yaş 5 aylık kız hasta, vücut ağırlığı 24 kg, boyu 140 cm’dir.

Miadında, sectio, doğum ağırlığı 2600 g'dır.

Şikayet: Hasta son 3-4 aydır kilo kaybı, çok su içme, sık idrara çıkma, son 2 aydır gece idrara çıkma, altına kaçırma ve kilo alamama gibi şikayetlerle 27.10.2015 yılında dış merkeze başvurmuştur. Yapılan tetkiklerde kan glikozu 278 mg/dL, idrar ketonu +++, idrar glikozu +++ olarak saptanmıştır. Bir şeyi yok diyerek taburcu edilmiştir. Zayıflık sebebiyle 26.11.2015 tarihinde tekrar başka bir dış merkeze başvuran hasta daha sonra TÜFT hastanesine yönlendirilmiştir.

T1DM Tanı: Ayaktan TUTF acil servise başvuru sonrası kan glikozu 272 mg/dL, PH: 7,32, PO2:57,3, PCO2: 28,3 mmHg, idrar tetkikleri ise PH:5,5, glikoz +++++, keton +++ olan hastaya ketoz tanısıyla Çocuk Endokrin Servisine yatış yapılmıştır.

T1DM Tıbbi Beslenme Tedavisi: Gerekli tedaviler ve insülin doz ayarlamasının ardından hasta çocuk diyet polik-

liniğine yönlendirilmiştir. İlk gün tanışma ve beslenme öyküsünün alınmıştır. 10 yaş 5 aylık, ♀, vücut ağırlığı 24 kg (<3p), boyu 140 cm (25-50 p) olan T1DM'li çocuğun enerji gereksinimi 1800 kkal/gün (TÜBER: 1780 kkal, Harrist-Benedict: 1818 kkal) olarak hesaplanmıştır. Örnek bir beslenme listesi ve değişimler ile beslenme programı anlatılmıştır. Besinlerin porsiyonu hastanede tartım yapılarak gösterilmiş ve besin tüketim formuna kayıt edilmesi istenmiştir. Birlikte ailenin sosyo-ekonomik düzeyine uygun, sıklıkla tüketilen ve sevilen, evde de hazırlanabilecek örnek menüler planlanmıştır. Üçüncü gün besin, besin ögesi ve kan şekerine etkisi, besinlerdeki karbonhidrat miktarı, öğünlerdeki hedef karbonhidrat miktarı, tüketilen karbonhidratı sayma gibi konular anlatılmıştır. Dördüncü gün besin etiketlerini okuma ve yiyeceklerin karbonhidrat miktarı ile ilgili hesaplamalar yapılmış ve kan şekeri sonuçları ve tüketilen karbonhidrat miktarı ara-

26.11.2015		27.11.2015	
Hb: 14 g/dL		Antiendomisyum (EMA): ++	
Hct: 38,3 %		Antigliadin (AGA): zayıf +	
MCV: 82,5 fL		IgA: 139 mg/dL	
MCHC: 36,6 g/dL			
27.11.2015		27.11.2015	
Ca: 9,8 mg/dL	P: 4,1 mg/dL	HbA1C: 15,6 %	
Na: 143 mmol/L	K: 3,6 mmol/L	İnsülin: 1,96 mU/L	
Cl:105 mmol/L		C-peptid: 0,31 ng/mL	
ALT:12 U/L	AST: 16 U/L		
Kolesterol:182 mg/dL	HDL: 39 mg/dL		
LDL:106 mg/dL	TG: 74 mg/dL		

Laboratuvar Bulguları

sındaki bireysel yanıtlar (karbonhidrat sayımı eğitiminin 2. basamağı) değerlendirilmiştir. Ev dışında beslenme ve besin seçimi konuları anlatılmıştır.

İzlem: Tüm diyabetlilere diyabet ekibinin iletişim bilgileri (telefon, whatsapp, mesaj, e-posta) verilmektedir. Hasta taburculuğundan 1 hafta, 1 ay ve sonra periyodik olarak 3 ayda bir kontrole çağırılmıştır. Bir hafta sonra besin tüketim ve kan şekeri kayıt formları, okul yemek listesi ile birlikte gelmeleri istenmiştir.

Çölyak Tanı: Serolojik testleri (+)

Antiendomisyum (EMA): ++

Antigliadin (AGA): zayıf +

IgA: 139 mg/dL olan hasta doku transglutaminaz testleri için dış merkeze yönlendirilmiştir. Anti-doku transglutaminaz Ig A: 96,97 U/mL (<20 (-), >20(+)) sonucuyla birlikte Çocuk Gastroenteroloji kliniğine sevk edilmiştir. Duodenum biyopsisi 28.12.2015 tarihinde yapılmıştır. Marsh-Oberhuber sınıflamasında Deskrüktif tip 3 bulunmuştur.

T1DM ve Çölyak Tıbbi Beslenme Tedavisi:

Aile ile birlikte yapılan eğitimlerde; gluten içeren ve içermeyen besinler, etiket okuma, çapraz kontaminasyon (besin alırken, saklarken, hazırlarken), kullanılan mutfak ekipmanlarının ayrılması (tost makinesi, tencere, tahta kaşıklar vb), fırında aynı anda glutenli ve glutensiz yiyeceklerin birlikte pişirilmemesi, glutensiz ürünlerin temini gibi konulara değinilmiştir.

Çölyak tanısı alan hastalarda sekonder laktoz intoleransı gelişebilir. Böyle bir durumda glutensiz diyetle birlikte ilk 1 ay laktozsuz diyet de uygulanması gerekebilir. Laktozu azaltılmış diyet ve normal beslenmeye geçilebilir. Çölyak dissakaridaz enzimlerinin azalması ile meyve ve meyve sularını tüketmesi sınırlandırılabilir. Sindirimi zor olan kurubaklagiller, soğan lahanaya gibi gazlı

yiyecekler, acı, ekşi ve baharatlı yiyecekler, yağlı besinler hastaların şikayetine göre belirli bir süre diyetten çıkarılabilir. Vakamızda karın ağrısı, ishal, şişlik gibi semptomlar olmadığı için sebzeler ve kurubaklagiller, yağlı yiyecekler, laktoz kısıtlanmamıştır.

Aile ile birlikte yapılan ikinci eğitimde; tüketilebilir tahıllar, alternatif tahıllar, ev dışında beslenme, yasal düzenlemeler (aylık ödemeler) anlatılmıştır. Glutensiz ürünlerin karbonhidrat içerikleri birlikte hesaplanmış ve 15 g karbonhidrat içeren miktarları listelenmiştir. (20 g glutensiz makarna, 30 g glutensiz halk ekmek, 22 g glutensiz tarhana vb. gibi). Ara öğünler için sadece glutensiz atıştırmalıklar değil süt ve süt ürünleri, meyveler gibi sağlıklı alternatifler bulunmuştur.

Karton bardaklar, zarflar, ilaçlar, kozmetik ürünler, şampuan, krem gibi ürünlerinde gluten içer

Çölyak hastalığında; gastroenteroloji uzman hekimi tarafından, bu uzman hekimlerin bulunmadığı hastanelerde çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimlerinde 1 yıl süreli rapor düzenlenir. Bu hastaların kısıtlı diyetleri sebebi ile hayati öneme haiz özel formüllü un ve özel formüllü un içeren mamul ürünler (makarna, şehriye, bisküvi, çikolata, gofret vb.); gastroenteroloji uzman hekimi tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak bir aylık; 0-5 yaş için 78,75 TL, 5-15 yaş için 120 TL, 15 yaş üstü için 108,75 TL, tutar ödenir (10).

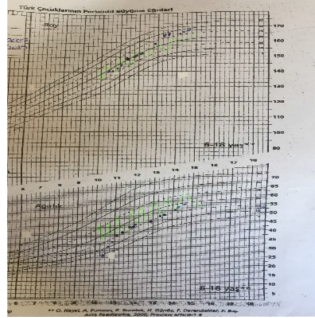
Kaynaklar

1. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. J Pediatric diabetes. 2018;19(27):136-54.
2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommenda-

Sonuç

TARİH	HbA1C %
27.11.2015	15,6
26.02.2016	6,6
08.04.2016	6,9
22.07.2019	4,9
14.11.2016	6,6
02.03.2017	6,7
16.06.2017	7,1
21.09.2017	6,9
25.12.2017	7,2
02.04.2018	7,2
09.07.2018	7,5
15.10.2018	6,6
21.01.2019	7,6

TARİH	Antiendomisyum	Antigliadin
30.11.2015	++	Zayıf -
27.02.2016	-	-
04.04.2017	-	-
10.07.2018	-	-
08.01.2019	-	-



GÜVENLİ	Gluten içermeyen gıdalar Tüketilmesinde sakınca olmayan besinler
RİSKLİ	Kontaminasyon ve diğer sebeplerle gluten bulaşabilecek gıdalar. Tüketilmesi zararlı olabilir.
YASAK	Gluten bulunan gıdalar. Tüketilmesi sakıncalı besinler

Tablo 2. Besinler ve besin grupları (3, 11-13)

	GÜVENLİ	RİSKLİ	YASAK
SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ	Hepsi	<ul style="list-style-type: none"> Hazır meyveli yoğurtlar Pudingler Krem Şanti Dilimli peynirler Sürülebilir eritilmiş peynir Camambert, rokfor peyniri Milkshake Pirinç sütü, soya sütü 	<p>*Müsli veya tam tahıl içeren yoğurtlar</p> <p>*Bulgur eklenmiş yoğurtlu ve sütlü çorbalar</p> <p>* Buğday unu Eklenmiş Sütlü tatlılar</p>

	GÜVENLİ	RİSKLİ	YASAK
ET VE ET ÜRÜNLERİ	Hepsi	<ul style="list-style-type: none"> Marine edilmiş etler Sosis Salam Dilimlenmiş etler 	<p>Ekmek eklenmiş köfte</p> <p>* İçli köfte</p> <p>* Unla kızartılmış balık</p> <p>* Balık kroket</p> <p>* Panelenmiş et/tavuk</p> <p>* Şnitzel</p> <p>* Sosis</p>

SEBZELER	Hepsi	<ul style="list-style-type: none"> Meyane eklenmiş sebze yemekleri 	<ul style="list-style-type: none"> * Panelenmiş sebzeler * Un ile kaplanmış sebzeler (karnabahar, havuç Kızartma gibi) * Un ve tahıl içeren sebze yemekleri * Sebze gratenler * Mücver
MEYVELER	Hepsi	<ul style="list-style-type: none"> * Şeker kaplı meyveler 	<ul style="list-style-type: none"> * Un ve türevleri ile tüketilen kuru ve taze meyveler
KURUBAKLA GİLLER	Hepsi	<ul style="list-style-type: none"> * Açıkta satılanlar 	<ul style="list-style-type: none"> * Un ile kavrulmuş leblebi
YAĞLAR ve ÇEŞNİ VERİCİLER	<p>Tereyağ, margarin</p> <p>Bitkisel yağlar</p> <p>Sirke, limon,</p> <p>Salamura turşu</p> <p>Baharat</p> <p>Domates suyu, ev salçası</p>	<p>Tereyağ, margarin</p> <p>Bitkisel yağlar</p> <p>Sirke, limon,</p> <p>Salamura turşu</p> <p>Baharat</p> <p>Domates suyu, ev salçası</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Salça * Ketçap, hardal * Unla yapılmış soslar (beşamel sos) * Soya sosu
İÇECEKLER	Çay, ıhlamur, Süt, Ayran, Meyve suları, Limonata, Gazoz, Kolalı içecekler, Sahlep		<ul style="list-style-type: none"> * Boza * İçilebilir çikolata * Maltlı süt tozları * Bira, votka, cin, viski

- tions of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005;40(1):1-19.
3. Köksal G, Gökmen HJHY. Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi. 2000;124.
 4. Sollid L, Lundin KJMI. Diagnosis and treatment of celiac disease. 2009;2(1):3-7.
 5. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FHJİjope. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. 2010;2010(1):1-15.
 6. Thompson TJPG. Celiac Disease: what gluten-free means today. 2012;19:26.
 7. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diya-
 - betin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi2019.
 8. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. J Diabetes care. 2019;42(Supplement 1):S148-S64.
 9. Kupper CJG. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. 2005;128(4):S121-S7.
 10. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/cölyak-y-dh>. [
 11. Akbulut G. Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2018.
 12. www.coeliac.org.au.
 13. www.coeliac.org.uk.

TELETIP, SOSYAL MEDYA VE DİYABET KONTROLÜ

Dr. Hasan SAV
Dr Burhan Nalbantoğlu Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
Lefkoşa-KKTC

Günümüzün teknolojik imkânları birçok hizmetin sanal denilen ortamda yürütülmesini mümkün kılmaktadır. Bu sayede bankaya, devlet dairesine, eğitim kurumlarına ve ofislerimize gitmeden de işlerimizi yapabilmekteyiz. Sağlık hizmetleri de elbette bundan yararlanma yoluna gitmiştir. Artık hastanelerde yapılan birçok tetkik, inceleme, görüntüleme veya laboratuvar tetkiki gibi hizmetleri uzaktan görme, değerlendirme, raporlama ve çıktı alma gündelik yaşamımıza girmiştir.

Genel olarak teletıp sağlıkla ilgili her türlü uygulamanın uzaktan yürütülebilmesini sağlayan işlemlerin tümü olarak tanımlanabilir.

Daha detaylı olarak ise iletişim teknolojisinin sağlıktaki uygulamalarını aşağıda belirtilen başlıklardaki gibi sınıflandırabiliriz.

Teletıp (telemedicine)

- Herhangi bir tıbbi verinin, hastalık ve sağlık yönetimi için telekomünikasyon ve bilgi teknolojileri kullanılarak bir yerden başka bir yere aktarılması. (1)

Telesağlık (telehealth):

- Uzak mesafelerdeki hasta/klinisyen itribatı. Tedavi edici girişim, eğitim ve takip.

E-sağlık (e-health)

- Sağlıkla ilgili uygulamalar, bilgi iletim sistemleri ile ilgilidir.(1)

Tarihçe

Kaynaklar teletıbbın başlangıcı ile ilgili farklı bilgiler vermektedirler. Hatta Afrika kabilelerinin salgın hastalıkları duman yoluyla birbirlerine haber vermelerini de teletıp tarihçesinde görmekteyiz. Bunun yanında 1900'lerin başında Avustralya Kraliyet Uçan Doktor Servisi (*Royal Flying Doctor Service of Australia*) ile iletişim kurmak için, bisiklet pedalının kullandığı bir dinamo tarafından desteklenen iki yönlü telsizleri kullanımı daha yakın bir başlangıç bilgisi olarak literatürde yer almaktadır. Elektronik olarak yapılan ilk uygulama ise 1905 yılında William Einthoven ilk EKG transferini gerçekleştirmiştir.

1925'te Hugo Gernsback, *Science and Invention* adlı dergi için, kendisinin "teledactyl" olarak adlandırdığı bir cihaz aracılığıyla hastaların doktorlar tarafından uzaktan tedavi edilebileceği bir geleceği öngördüğünü yazdı.

1960'larda ise NASA, uzaydaki astronotların sağlık verilerini izlemeye başladı.

1967'de ilk teletıp kliniklerinden biri, Kenneth General tarafından Massachusetts Genel Hastanesi'nde kuruldu. Klinik, Boston Logan Uluslararası Havalimanında çalışanlara ve yolculara acil sağlık hizmeti vermek amacını taşımaktaydı.

Gündeme girdiğinden beri teletıbbın, hasta ve doktorun uzak olduğu böyle bir durumda etkinliği ve yararlılığı hep tartışılmıştır. Ancak Amerikan Tıp

Birliği bir açıklamasında (American Medical Association) acil hizmetleri ve doktor ziyaretlerinin “%78’inin güvenli ve efektif olarak telefonla yönetilebileceğini belirtti.

Teletıp hizmet kategorileri

1- Depola ve ilet

- Daha ziyade radyoloji ve patoloji uygulamalarını kapsamaktadır. Offline bir hizmet türüdür . Asenkron teletıp olarak da tanımlanır.

- Laboratuvar sonuçları iletimi
- Bu kategoride acil durum yoktur ve iki tarafında aynı anda hazır olmasını gerektirmez.

2- Uzaktan takip

- Kronik hastalıkların izlemi (kalp-DM-astma).
- Gelen bilgiler değerlendirilir ve öne-

riler iletilir.

- Tedavi uygulamalarında değişiklikler önerilir.

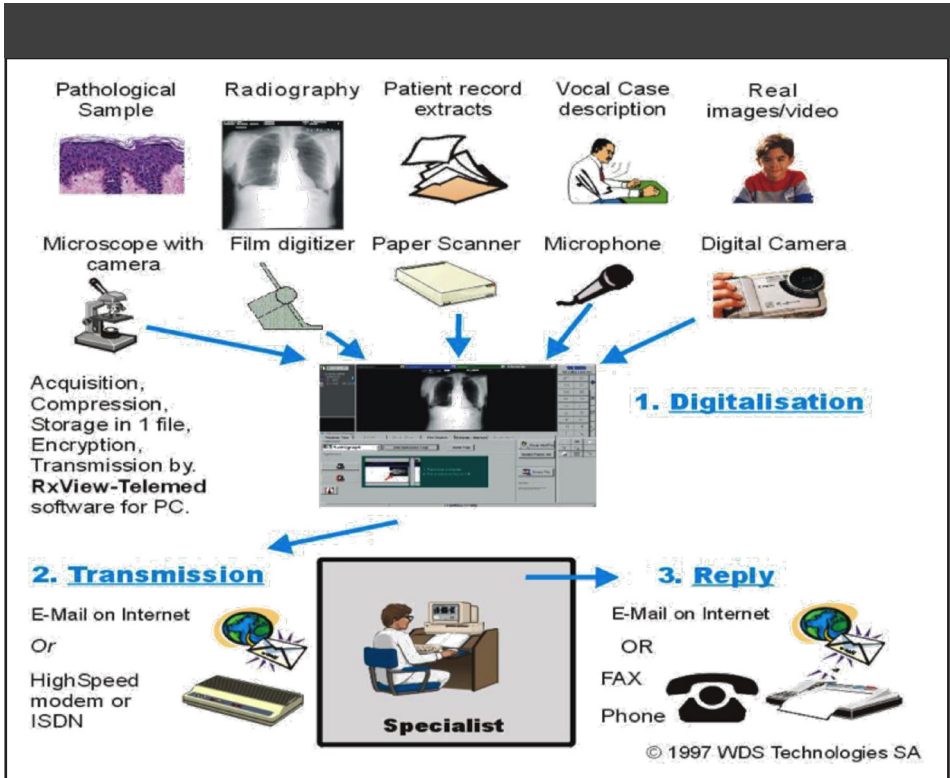
3-Gerçek zamanlı interaktif hizmetler

- Konsültasyon, tanı, danışma ve hasta yönetimi. Tüm taraflar aynı anda hazır olmalı,gerçek zamanlı.

- Hasta başı konsültasyon.

Teletıp uygulamalarının yararları

- Sağlık hizmetlerini uzak mesafelere ulaştırabilmek.
- Doktor ve hastanın aynı yerde bulunma zorunluluğunun olmaması.
- Tanı ve tedavi aşamalarında bölgesel farklılıkların ortadan kalkması.
- Hastaların uzaktan takibi ile toplam maliyetin azalması.
- Bilgiye istenildiği anda ulaşılabilmesi.
- Zaman tasarrufu.



• Tıpta uzmanlıktan farklı coğrafyalardaki insanların eşit yararlanmasını sağlar.

Hekime Faydası

- Hekimin kronik hastalıkla ilgili iş yükü azalır.
- Hastaları daha uzun süre daha stabil durumda kalırlar.
- Güvenilir ölçümleri anlık görüp müdahale edebilirler.
- Hastalar kronik hastalıklarıyla ilgili daha fazla inisiyatif almış olurlar. Ayrıca hekimler çok daha fazla sayıda hastayı daha etkili ve verimli bir şekilde takip edebilirler.
- Zamanında ve gerekli müdahalelerle hastanın hekim memnuniyeti artacaktır

Teletıp'ın zayıf noktaları:

- Yasal engeller (sınırları aşan hizmet). Hekimlik mesleğini icra etmenin bilindiği gibi ülkeler ve yerine göre eyaletler arasında bile farkı kriterleri vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her eyalete özel "State medical license" sistemi mevcuttur.
- Sorumluluk. Malpraktis kimin?
- Maliyet hesaplanması gerekliliği.
- Geri ödeme sisteminin henüz belirsiz olması.
- Daha az kişisel bakım (şahsen-karşılıklı tıbbi bakımdan fedakarlık edildiğini savunan görüşler de vardır)
- Gizlilik kaybı riski. Sanal ortamdaki bilgilerin istenmeyen kişilerin eline geçme olasılığı bilindiği gibi tartışmalıdır.

Diyabet ve Teletıp

Diyabet prevalansındaki artış hepimizin malumudur. Bununla birlikte diyabet ve diyabet komplikasyonlarının neden olduğu mortalite ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yüzyüze hekimlik sağlık hizmeti sunulmasında artık yeterli olmamaktadır. Diyabet ve diğer kronik hastalıklarda ise hasta takibi, çoğu zaman sonuçların görülmesi, değerlendirilmesi ve yeni önerilerle ye-

terli olmaktadır.

Türkiye'de sağlık bakanlığı verilerine göre hekim sayısının artmasına rağmen, hekim başına düşen yıllık başvuru azalmamış aksine artmıştır.

	Hekim sayısı	Yıllık başvuru
2010	123 447	4367
2018	150 000	4792

Bunun yanında hasta izleminde sayı artışı ve hizmetin kolaylaşması ile toplam hasta sayısında bir artış ihtimali de söz konusudur. Artık günlük hayatımıza "doktor içeri de mi?" sorusu yerine "doktor online mı?" sorusu girecektir.

Ev teletıp ünitesi

Diyabetlinin evinden takibini sağlayan sistemde neler bulunabilir, hangi hizmetler sunulabilir?

- Kan şekeri ölçümü
- Kan basıncı ölçümü
- Fotoğraf çekimi
- Hastanın kendi tıp bilgilerine ulaşımı
- Diyabet eğitimleri
- Öneri ve bakım direktifleri verebilme
- Otomatik bakım kılavuz sistemi ile hasta analizi
- Doktor ve hemşireye otomatik alarm gönderme
- Hastaya öneri ve hatırlatmalarda bulunma

Diyabetlilerde çalışmalar

Teletıp yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması için diyabetlilerle yapılan çalışmalarda aşağıda belirtilen yöntemler kullanılmıştır.

- Telefon.
- Yazılı-sözlü mesajlaşma.
- Görüntülü konuşma.
- Sosyal medya araçları (facebook, twitter, WhatsApp, vb.).
- Akıllı telefonlar ve tabletler için özel uygulamalar.

Teletıpla ilgili çalışmalar 15 yıldan beridir PubMed te daha çok yer almaktadır.

Tip 2 diyabette uzaktan izlemenin glicemik kontrol ve sağlık hizmeti maliyetleri üzerindeki etkileri: Randomize kontrollü bir çalışma. (Effects of telemonitoring on glycaemic control and healthcare costs in type 2 diabetes: A randomised controlled trial.)

- Teletıp girişimleri ile tip 2 diyabet kontrolü ve olası maliyet üzerine olan etkileri araştırıldı.
- Teletıp girişim grubu - ziyaret takip grubu oluşturuldu
- Çalışmaya alınma kriterleri: HbA1c \geq %7.5, başka ciddi morbiditesi olmayan.
- Girişim grubunun tüm verileri diyabet koordinatörü tarafından izlendi ve gerekli düzenlemeler yapıldı.
- Altı aylık izlem:
- Medyan HbA1c: Girişim grubu: %8.4>>> % 7.5

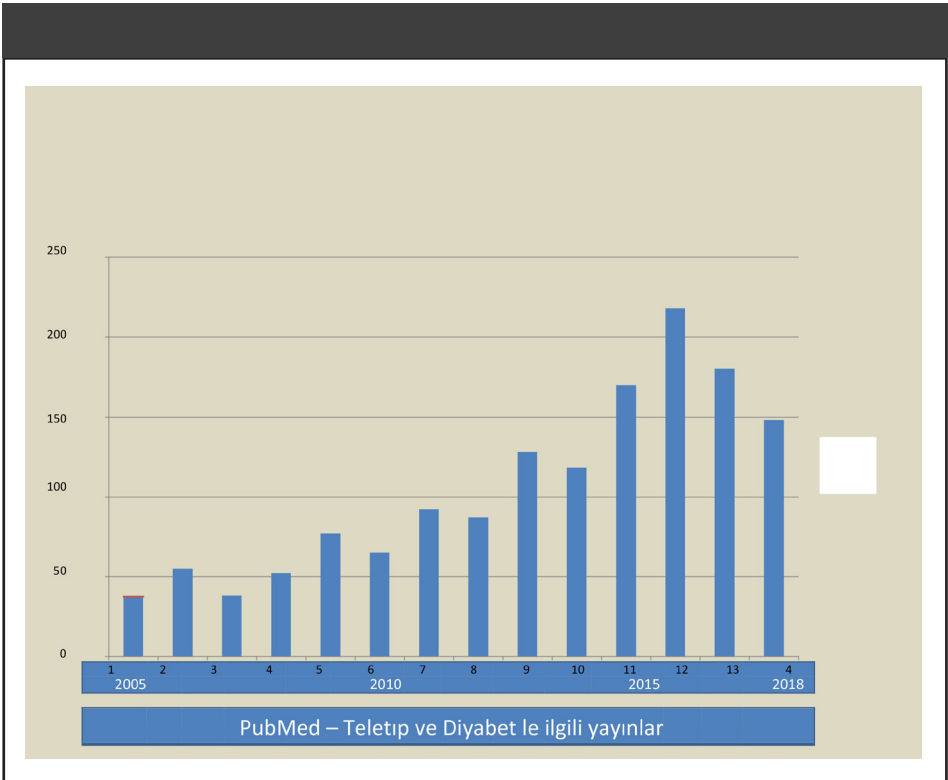
Vizit grubu : %8.1>>> %8.1 (p=0.04)

- Toplam sağlık giderleri:Girişim grubu: 3781 \$
- Vizit grubu: 4662 \$ (p< 0.001)
- Hem metabolik hem de sağlık giderleri açısından teletıp girişim grubunun sonuçları istatistiki olarak anlamlı bulundu.

(Warren R, Carlisle K, Mihala G,S-cuffham PA.J Telemed Telecare.2018 Oct;24(9):586-595)

Tip 2 Diabetes Mellitus Yönetiminde Teletıp. (Telemedicine in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus.)

- Uzaktan takip platformunun (U-Healthcare) etkinliği araştırıldı.
- METOD:
- 212 Tip 2 diyabetli.
- Randomize iki grup:



- Girişim grubu: Data glukometreden otomatik olarak takip merkezinde toplandı. Anında bilgilendirme ve düzeltmeler yapıldı.
- Kontrol grubu konvansiyonel takip yöntemiyle izlendi.
- Çalışma 3 aylık kontrol ile toplam altı ay sürdü.

SONUÇ:

- Üç ay sonunda girişim grubu APG
 - Altı ay sonunda girişim grubu 2. saat PPG (İstatistiksel anlamlı)
 - HbA1c: üç ve altı ay sonunda
 - U-Healthcare entegre diyabet yönetim sistemi hem daha iyi glisemik kontrol hem de hastaların tıbbi ekibin uyarılarını dikkate alma ve uygulamada daha etkili oldu.
- (Wang G et al, Am J Med Sci. 2017 Jan;353(1):1-5)

Yeni bir uzaktan izleme sistemi kullanarak gestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda yemek sonrası hiperglisemi ve kilo alımının yönetimi. (Management of postprandial hyperglycaemia and weight gain in women with gestational diabetes mellitus using a novel telemonitoring system.)

AMAÇ:

- Uzaktan teletıp yöntemiyle gestasyonel diyabetli gebelere beslenme önerilerinde bulunarak sonuçlarını değerlendirmek

METOD:

- GDM olan gebeler iki gruba ayrıldı
- Gebelik öncesi vücut ağırlıklarına göre kılavuzlara uygun kilo alma hedefleri saptandı.

SONUÇ:

- 27 kadın Tele-GDM grup.
- 30 kadın kontrol grubu.
- Gebelik sonunda
- Tele-GDM grubunda PPG 2. saat anlamlı olarak daha düşük.
- Tele-GDM grubunda kilo alma anlamlı olarak daha az.

- Teletıp gestasyonel diyabetli kadınlarda yakın takip, yönetim ve hastaları sağlıklı yaşama motive etmek için yararlı bir araçtır.

(Al-Ofi EA, J Int Med Res.2019 Feb;47(2):754-764)

Bir teletıp terapötikini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma

tip 1 diyabetli yetişkinlerde rutin bakıma müdahale / insülin pompalarıyla tedavi edilen mellitus. (A randomized controlled trial comparing a telemedicine therapeutic intervention with routine care in adults with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps.)

AMAÇ:

Teletıp araçlarıyla 12 ay boyunca yetişkin insülin pompası kullananlarda etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmesi.

METOD:

- Teletıp grubu: 37
- Standart bakım grubu: 37
- HbA1c \geq %6.5
- Teletıp grubunun tüm tüm pompa ve glukometre data sı aylık olarak anında telefon geri dönüşü.
- Standart bakım grubu üç ayda bir ziyaret yapıldı.
- Yaşam kalitesi, hipoglisemik olay ve tedavi tatminlik düzeyi değerlendirildi.

SONUÇ:

- Başlangıca göre A1c düzeyleri farkı; teletıp grubunda -0.08% vs. standart grup-0.01% ve (p=0.18)
- Hipoglisemik olaylarda artış olmadı
- Yaşam kalitesi skoru her iki grupta da benzer
- Toplam maliyet teletıp grubunda % 24 daha düşük
- Tedaviden tatmin olma düzeyi teletıp grubunda daha yüksek (p=0.04).
- SONUÇ:
- İnternet tabanlı insülin doz ayarlaması

en az rutin bakım kadar etkili ve güvenli bulundu.

(Yaron M. Et al, Acta Diabetol. 2019 Feb 19)

Meta Analizler

Teletıp, diyabet için tedavi sonuçlarını iyileştirir mi? 55 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen sonuçların bir meta-analizi. (Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials.)

METOD:

• Her iki grupta (konvansiyonel ve teletıp grubu) HbA1c nin ortalama farkındaki değişim değerlendirildi.

• 55 randomize çalışma. Toplam 9258

• Teletıp grubu: 4607

• Konvansiyonel grup: 4651

• Teletıp yöntemiyle izlenen grupta (Hedge's g analizi.)

- Tip 2 DM: Hedge's g= -0.63 (p<0.001)

- Tip 1 DM: Hedge's g=-0.27 (p=0.027)

SONUÇ:

- Konvansiyonel diyabet takibi ile kıyaslandığında teletıp ile izlenen diyabetlilerde tedavi ile ilgili çıktılar özellikle tip 2 diyabetlilerde olmak üzere daha etkilidir.

(Su D et al,Diabetes Res Clin Pract. 2016 Jun;116:136-48)

Tip 1 Diabetes Mellitus'un Glisemik Kontrol ve Klinik Sonuçlarının Yönetimi için Teletıp: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Bir İncelemesi ve Meta-Analizi. (Telemedicine for the Management of Glycemic Control and Clinical Outcomes of Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies.)

• Aralık 2016 ya kadar 38 çalışma

• Teletıp girişimlerinin tip 1 diyabette etkinliğinin gösterilmesi.

• Çalışma başlangıcı ve sonu arasındaki HbA1c değişikliği esas alındı

SONUÇ:

- HbA1c de ortalama azalma %0.18

- 6 aydan uzun ve başlangıç A1c nin \geq %9 olduğu durumlarda sonuç daha etkili.

- Teletıp girişimlerinin bireyselleştirildiği durumlarda daha etkili.

Sonuç

- Tip 1 diyabetlilerde glisemik kontrol ve diğer ilişkili klinik çıktılarda teletıp etkinliğini gösteren yeterli kanıt bulunamadı.

(Shaun W. H. Lee et al.. Front Pharmacol. 2017; 8: 330.)

Sosyal Medya ve Diyabet Kontrolü

Sosyal Medya Kullanarak Diyabet Hastalarımızı Tedavi Etmeye Hazır mıyız? Evet öyleyiz. (Are We Ready to Treat Our Diabetes Patients Using Social Media? Yes, We Are.)

• Retrospektif ve kesitsel çalışma

• 728 Tip 1 Diyabetli. (11-25 yaş), intensif tedavi, SSII

• 2012-2017

• İnternet grubu (kapalı facebook grubu-Diabetes Macedonia)(facebook,viber, email) (330)

• Standart klinik vizit grubu (398)

• Her iki gruba da 2-3 ayda bir standard vizit yapıldı

• Her iki grup ortalama HbA1c değerleri karşılaştırıldı

• Facebook grubunda hasta başına günde ort. 1.5 gönderi.

• HbA1c :

• İnternet grubu: $7.1 \pm 3.2\%$

• Non-İnternet grubu: $7.6 \pm 2.8\%$

(p<0.005)

(Petrovski G, Zivkovic MJ. Diabetes Sci Technol. 2019 Mar;13(2):171-175.)

Sosyal medya ve diyabet: Facebook ve Skype glikoz kontrolünü iyilestirebilir mi? Tip 1 diyabetli hastalarda pompa tedavisi?-1 (Social media and diabetes: can Facebook and Skype improve glucose control in patients

with type 1 diabetes on pump therapy?-1)

- 56 çocuk ve genç Tip 1 diyabetli
- 14–23 yaşlar arası
- Vizit takip grubu (29)

Pompa ayarları, bazal-bolus değişiklikleri klinik ortamda yapıldı

Takipte CareLink software (Medtronic • İnternet grubu (27) Diabetes) kullanıldı. Çalışma Datası Facebook ve Skype vizitlerinde toplandı

(ses ve görüntülü)

(Goran Petrovski et al, Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):e51-2.)

Teletıp'ın Geleceği

Sanal ortamda her türlü hizmet sunumunun giderek arttığı günümüzde teletıpın da bundan geri kalacağı düşünülemez.

- Potansiyel büyüme
- Halen sağlanan faydaların gelişen teknoloji ile birlikte artması beklenir
- Uluslar arası topluma yayılım.

- Hiç yolculuk yapmadan ülkeler arası hasta-hekim ilişkisi.
- Satın alma gücünün artması ile dünyadaki iyi merkezlerden hizmet satın alınabilecek
- ABD de 2015 yılı sağlık harcamaları: 3.2 trilyon USD
- Kronik hastalıkların payı: % 85
- Ekonomik büyüklük
- Teleradyolojinin 1-14 milyar dolar hacmi olduğu tahmin ediliyor.

Teletıp kurumları

Kurumsal anlamda da teletıp giderek güçlenmekte ve kurumlaşmaktadır. Ulusal ve uluslar arası teletıp kurumlarının sayısı artmakta ve tüm insanları kapsayacak, geri ödeme sistemini de içeren bir yapılaşmaya doğru gidilmektedir.

- American Telemedicine Association (ATA)
- Association of Telehealth Service Pro-

Social media and diabetes: Can Facebook and Skype improve glucose control in patients with type 1 diabetes on pump therapy? - 2

	Regular group	Internet group	P
<i>n</i>	29	27	
Age (years)	16.9 ± 2.7	17.4 ± 2.4	N.S.
Men/women (<i>n</i>)	13/16	12/15	
Diabetes duration (years)	5.6 ± 2.1	5.4 ± 2.8	N.S.
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.8	21.7 ± 3.4	N.S.
Baseline TDD insulin (units)	48.6 ± 1.9	45.4 ± 2.1	N.S.
Baseline A1C %	7.7 ± 1.6	7.8 ± 1.9	N.S.
mmol/mol	61 ± 17.5	62 ± 20.8	N.S.
12-month A1C %	6.6 ± 1.5	6.4 ± 1.6	0.001

Goran Petrovski et al, Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):e51-2.

viders (ATSP)

- Australian New Zealand Telehealth Committee (ANZTC)
- Canadian Society of Telehealth (CST)
- Center for Telemedicine Law (CTL)
- European Health Telematics Association (EHTEL)
- European Health Telematics Observatory (EHTO)
- International Society for Telemedicine (ISfT)
- National Initiative for Telehealth (NIFTE) - Canada (CA)
- Nordic Telemedicine Association (NTA)
- Office for the Advancement of Telehealth (OAT) of HRSA
- Swiss Association of Telemedicine (SATM)
- Telemedicine Research Center (TRC)

Pubmed

- Journal of Telemedicine and Telecare
- Telemedicine and e-Health
- International journal of telemedicine and appliances
- Telemedicine journal

Teletıp eğitimi

University of Arizona Telemedicine Program

– Arizona Poison and Drug Information Center

– Physician's Resource Service (uzmana danışma hizmeti – eyalet çapında 11000danışma/yıl)

– 1) Teletıp prog. geliştirme 2) Teletıp uygulamaları

Teletıp Hizmeti veren en büyük 5 şirket

- CareClix
- Doctor On Demand
- My Telemedicine
- Teladoc
- iCliniq

Teletıp ve Geri Ödeme

Amerika Birleşik Devletlerinde bazı eyaletlerde çeşitli Teletıp hizmetlerinin geri ödenmesine başlanmış olup bunlara yenileri de ilave edilmektedir. İlerki yıllarda bunun daha da yaygınlaşması kpsullarının daha da belirginleşmesi beklenmektedir.

Akıllı telefon araçları

Günümüzde kullanım alanı giderek genişleyen ve çok çeşitli özellikler kazanan akıllı telefonlar teletıp alanında da yer almaya başlamıştır. İhtiyaca göre çeşitli yazılımlar yüklenen akıllı telefonlar bazı ilave araçlar eklenerek dijital stetoskop, otoskop, EKG vs gibi özellikler kazanmaktadırlar. Bunlar da evde hasta takibinde teletıp hizmetlerini çeşitlendirmektedirler.

İçerik:

1. Dijital Stetoskop
2. Muayene kamerası
3. Otoskop
4. Glukometre
5. Termometre
6. Spirometre
7. Kan Basıncı monitörü
8. Pulse Oximeter
9. 12-lead EKG

Sonuç

- Diyabet süregelen bir durum
- Hasta - doktor - hemşire - beslenme uzmanı - psikolog - oftalmolog - kardiolog - nörolog
- Verilerin aktarılması kolaylığı
- Fizik muayene gerektirmeyen vizitlerin online güvenli ve etkili bir şekilde yapılabilirliği.

Kaynaklar

1. American Telemedicine Association. What is telemedicine? Accessed November 23, 2015. WHO.

EGZERSİZ VE DİYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Mehtap MALKOÇ
Doğu Akdeniz Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, KKTC

Diyabet yeni milenyumun interdisipliner problemi olarak görülmektedir. Diyabet bakımında sağlık bakımı profesyonelleri için klinik uygulama önerileri bulunmakla birlikte unutulmaması gereken şey diyabet bakımında her hasta için bireysel olarak yapılmasıdır. Fizyoterapistler diyabetik bireylerle çok sık karşılaşmakta ve diyabete bağlı komplikasyonlarla mücadele etmektedirler. Diyabete bağlı gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar vücutta birçok organ ve sistemi etkilemektedir. Bugün diyabet ve diabete bağlı komplikasyonlarda olduğu kadar prediyabetik (Bozulmuş glukoz toleransı, İnsülin direnci gibi) bireylerde de fizyoterapinin çok önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir. Fizyoterapi ve rehabilitasyonun diyabetik olgularda egzersiz programlarının planlanmasında, uygun programın hazırlanmasında ve uygulanmasının yanı sıra kas-iskelet sisteminde ortaya çıkan komplikasyonlarda ve hareket disfonksiyonunda önemi büyüktür.

Diyabet bakımının geliştirilmesi ve sağlığın düzenlenmesinde izlenen yol haritasına bakıldığında bunun hasta merkezli yaklaşıma doğru kaydığını görmekteyiz. Bu nedenle diyabet bakımında;

- Tedavi hedeflerini kanıta dayalı klavuzlara dayanarak hastanın tercihleri, prognoz ve komorbiditeler de göz önüne alarak belirlenmeli
- Koruyucu bakım ekipleri ve hasta arasında iletişim geliştirilmeli ve diyabet yönetimi «Kronik Bakım Modeli» ile uyumlaştırılmalı.
- Bakım sistemleri ekibe dayalı bakımla fasilete edilmeli ve hastanın ihtiyaçları karşılanmalıdır.

Kronik bakım modeli

Temelinde sağlık bakım ekibi ile hasta arasında verimli bir etkileşimin olmasıdır. Kronik bakım modeli, primer sağlık hizmetleri ile sağlığın korunmasına ve geliştirilmesine yönelik hizmetleri ön plana çıkarmaktadır.

Hastanın, tanısı, aktif katılımı, bilgilendirilme ve öz yönetim için desteklenmesi sağlanmalıdır.

Uygun tedavi ve izlem planlanarak bakım sonuçlarında ve kalitesinde iyileşme ve hasta memnuniyeti beklenir.

Başlamadan önce riskler iyi bilinmelidir. Bu nedenle Kardiyovasküler riskler başta olmak üzere çok iyi değerlendirilmelidir. Hastalarda risk değerlendirmesi öncelikle önem taşır. Risk değerlendirmesinde aşağıdaki bulgular hızlıca gözden geçirilmelidir (23-25).

Diyabet riski olanların fiziksel olarak daha aktif yaşam şeklini benimsemesi, sürdürmesi ve diyabetli kişilere yardımcı olabilmek için fizyoterapistlerin donanımlı olması son derece önemlidir (38-43).

Hasta ve fizyoterapist birlikte çalışmalı bir program oluşturup bireysel tedavi hedeflerine ulaşılmalıdır. Hasta tedavi hedeflerini iyi anlamalıdır. Tedavi planı çizilirken fizyoterapist hastanın arzularını, yeteneklerini, istekliliğini, kültürel birikimi ve komorbiditelerini göz önüne alınmalıdır.

Egzersiz sürdürmek için çeşitli stratejiler faydalıdır. Hastalara şu sorular sorulmalıdır: Aktivitelerimi en kolay nasıl düzenlerim? Aktiviteler benim fiziksel özelliklerime ve yaşam tarzıma uygun mudur? Hasta egzersizin yararlarını fark edince kendini motive etmiş olur. Egzersiz hedefleri çok

belirsiz, iddialı, ya da uzak olmamalıdır. Egzersiz bir rutin haline getirmek alışmayı kolaylaştırır. Hastaya sosyal güvence sistemleri anlatılmalıdır. Hastaya pozitif geri bildirimlerde bulunulmalıdır.

Avrupa Fiziksel Aktivite Rehberi'ne göre Fiziksel aktivite; enerji tüketimini dinlenme seviyesinin üzerine çıkaran kassal kontraksiyon sonucu oluşan herhangi bir hareket olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudu hareket etmeye göre dizayn edilmiştir ve fiziksel aktiviteye ihtiyaç duymaktadır. Aerobik egzersiz kardiyovasküler faydalar sağlarken, aneorobik egzersizler kas kuvvetinde ve kütlelerinde artış sağlar. Sedanter davranışlar sadece fiziksel aktivite azlığı değil dominant postürün oturmak ya da uzanmak olduğu ve enerji tüketiminin oldukça az olduğu bir takım bireysel davranışlar bütünüdür. Maternal gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, infant beslenme uygulamaları, genetik, sosyoekonomik ve çevresel faktörler, şehirleşme, sağlıksız beslenme, Sedanter yaşam şekli çocuk ve gençlerde T2DM görülmeye sıklığı giderek artmaktadır.

Egzersize başlamadan önce egzersizin önemi konusunda hastanın bakışı değerlendirilmelidir. Bunun için en etkili değerlendirme hastanın egzersize olan özgüveninin değerlendirilmesidir.

Egzersizin Önemi

- Kilo kontrolünde
- Glükoz kontrolünün sağlaması
- Ağrının azaltılmasında
- Kardiyovasküler, kas-iskelet ve nörolojik sistemdeki olumsuz etkileri önlemek

Kimler egzersiz yapabilir?

Klinik durumunda stabilize sağlanmış bütün diyabetik hastalar doktorun aksi bir görüşü olmadığı sürece egzersiz yapabilirler.

Egzersize başlarken neler yapılmalı?

Egzersiz programına başlamadan önce tüm hastaların doktor kontrolünden geçmesi şarttır. Bu özellikle kalp hastalığı

riski taşıyan kişilerde daha da önemlidir. İyi bir başlangıç için bireyin bilgi seviyesi ve diyabetin son durumu değerlendirilmelidir.

Egzersiz Programı

Diyabetik hastalarda kalıplaşmış egzersiz programlarından kaçınılmalıdır. Her kişinin sağlık düzeyi, fiziksel uygunluk düzeyi, ilgisi ve zamanı değişiklik gösterir. Diyabetik olgularda hedefler dereceli olarak belirlenmeli ve hastanın duruma adapte olması sağlanarak aktif yaşam tarzına ilenmelidir.

Egzersiz programını oluşturan ve önem taşıyan 4 unsur vardır. Bu olgularda egzersiz programı uygulamasında FITT prensibi kullanılmalıdır. Bunlar:

- Egzersiz Tipi
- Egzersiz Süresi
- Egzersiz Sıklığı
- Egzersiz Şiddeti

Egzersiz Tipi

Diyabetik olgularda devamlı aktivitelerden olan ve büyük kas gruplarını (bacak, sırt gibi) içeren aerobik karakterli egzersizler tercih edilmelidir. En ideal aktiviteler yürüme, yüzme, bisiklet gibi aktivitelerdir. Egzersiz programları planlanırken kişinin ilgisi, aktivite tercihi de göz önünde tutulmalıdır. Egzersiz programında zorlayıcı karakter taşıyan aktivitelerden kaçınılmalıdır. Egzersiz programında germe ve gevşeme egzersizleri, denge eğitimi, kardiyovasküler egzersizler ve kuvvetlendirme eğitimine yer verilmelidir (23, 53-56).

Egzersiz Süresi ve Sıklığı (Frekansı)

Kalp – dolaşım sisteminin uygunluğunu da artırmak için genel olarak haftada 3-4 kez, ortalama 30-45 dakikalık egzersiz programları tercih edilmelidir. İdeal olan kişilerin bu seviyeye dereceli olarak ulaşmasıdır. Diyabetik olgularda 5- 10 dakikalık seanslardan başlanmalı ve yavaşça 30-45 dakikaya ulaştırılmalıdır (23, 57-60).

Esneklik Eğitimi

Bu egzersizler eklem esnekliğini artırarak daha rahat uzanma, eğilme ve dolayısıyla da daha rahat hareket etmeyi sağlayan aktivitelerdir. Esneklik egzersizleri hafif ve yumuşak kas germelerini içermektedir. Kişinin eklemde özel bir durum varsa programın mutlaka fizyoterapist tarafından kontrol edilmesi ve denetlenmesi gerekmektedir.

Kalp-Dolaşım Sistemine Yönelik Egzersiz Eğitimi

Bu egzersizler kalp, akciğerler ve dolaşım sistemine yönelik egzersizler olup bu sistemlerin daha etkili çalışmasını sağlamaktadır. Egzersizin bu tipi kalbe dönen kan miktarını artırarak kalbin volümünü geliştirmektedir. Aktiviteler kol ve bacakların ritmik hareketlerini içeren, geniş kas gruplarına yönelik aerobik karakterli egzersizlerdir. Bu programlar açık ortamlarda yapılabileceği (yürüyüş, jogging, bisiklet) gibi uygun olmayan hava koşullarında veya alanlarda yapılarak oluşturulacak olan riskinden dolayı iç mekânlarda da kolayca düzenlenebilirler (Ev bisikleti, koşu bandı gibi). Kalp-dolaşım sistemine yönelik aktivitelerden en çok kullanılanı yürüyüştür.

Kardiyovasküler egzersiz eğitimi üç fazı içermelidir:

I. Isınma Fazı: Kardiyovasküler egzersizlerin en önemli bölümüdür. Isınma fazında kasların ısınarak çalışan kaslara gereken kan akışı sağlanmaktadır. Isınmadan başlanan egzersizler de hem kalbe ayrı bir yük bindirmekte hem de kas-iskelet sisteminde sakatlanmalarla yol açmaktadır. Isınma fazında esnekliğe yönelik verilen egzersizler de kullanılabilir. Bu faz ortalama 5-10 dakikayı içermelidir.

II. Eğitim Fazı: Bu fazda egzersize çok kolay seviyeden başlanıp biraz zor veya zora doğru dereceli artırılmalıdır. Bu bölüm ortalama 5 dakikadan başlanıp 30 dakikaya kadar ilerlenmelidir.

III. Soğuma Fazı: Bu bölüm de en az ısınma fazı kadar önemlidir. Egzersiz eğitimi

boyunca çalışan kaslarda ihtiyacı karşılamak için kan akımında artış meydana gelmekte ve aniden bitirilecek egzersiz ile de kanın ayaklara doğru hücum etmesine yol açarak tansiyonu düşürmektedir. Bunun önlenmesi amacıyla egzersizin yavaşça sonlandırılması ve soğuma fazıyla bitirilmesi önemlidir.

Kuvvetlendirme Egzersiz Eğitimi

Kas kuvvetini artıran egzersizlerdir. Bu egzersizler sırasında kasın normal çalışması dışında ekstra bir yükü çalışması sağlanır. Bunun için de egzersiz sırasında çeşitli ağırlıklar, elastik bantlar veya kişinin kendi vücut ağırlığı kullanılabilir. Diyabetik bireylerde kuvvetlendirme eğitimi verirken aşırı yüklenmeden kaçınılmalıdır.

Duyu ve Denge Eğitimi

Eğitimin temelinde dokunma, kinestez ve pozisyon hissi gibi farklı duyuların re-adaptasyonu sağlanmalıdır. Bunun için alt ekstremitelerde kas kuvveti ve ayak bileği eklem hareket açıklığı artırıcı egzersizler verilmelidir. Eğitim stabil ve instabil pozisyonlarda, farklı eğimlerde ve farklı dirençlerdeki zeminlerde, basitten, karmaşığa doğru ilerlenmelidir.

Egzersiz Şiddeti

Uygun egzersiz şiddeti kişinin aktivite seviyesine bağlıdır. Düşük şiddetli aktiviteler tipik olarak günlük işlerin yapılmasında kullanılarak fiziksel aktivitelerin yapılmasını sağlamaktadır. Diyabet yönetiminde egzersiz /fiziksel aktivite kişiye enerji kazandırılmalı, ağır ve zorlanma olmamalıdır. Egzersiz şiddetinin ayarlanmasında en güzel yöntem "konuşma testi"dir. Kişi egzersiz sırasında konuşabilecek durumda olmalıdır. Egzersiz şiddetinin belirlenmesinde en uygun yollardan biri de kişi tarafından algılanan egzersiz şiddetinin kullanılmasıdır.

Egzersiz eğitimine ne zaman ara verilmeli?

Aşağıdaki durumlardan birinin oluşması

durumunda egzersize ara verilmelidir.

- Düşük eforlarla dahi çok yorgunluk hissediliyorsa,
- Normal olmayan solunum sıkıntısı,
- Göğüste ağrı veya baskı hissi,
- Mide bulantısı,
- Düzensiz kalp ritmi,
- Egzersiz boyunca sersemlik veya baş dönmesi,
- Kas ve eklem ağrısı.

Dikkat edilmesi gereken durumlar;

Akşam geç saatte yapılan egzersizler hipoglisemi riskini artırır. Glisemik kontrolü kötü olan olgularda aşırı zorlayıcı egzersizlerden kaçınılmalıdır. Hipogliseminin işaretleri, semptomları ve önlemleri çok iyi bilinmelidir. Hipoglisemik ataklar egzersizden 24-48 saat sonra görüldüğü unutulmamalıdır.

Bazı ilaçların hipoglisemiyi tetiklemektedir. Bunlar:

- β -Bloklerler
- Komodin
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Diüretikler

Kullanılan kısa ve hızlı etkili insülinin pik saatlerine dikkat edilmeli

Egzersiz planlı ise;

- Bolus dozu azaltılmalı
- Gerekirse bazal hız azaltılmalı
- Kan glükozu sıklıkla izlenmelidir.

Egzersiz plansız ise, egzersizden önce beslenmeli ve egzersiz yemeklerden 1-2 saat sonra verilmelidir. Sıcak havalarda egzersize dikkat edilmelidir. Egzersiz süresince ve sonrasında kan basıncı izlemi yapılmalı ve insülin uygulanan ekstremitelerde egzersizden kaçınılmalıdır. Egzersiz sırasında bir diğer önemli konu da uygun sıvı alımının sağlanmasıdır. Uygun ayakkabı seçimi de oldukça önemlidir .

Kaynaklar

1. Committee IE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1327-34.
2. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary

care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2016;34(1):3.

3. Smith L, Burnet S, McNeil J. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *British journal of sports medicine*. 2003;37(1):30-5.
4. Eriksson JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med*. 1999;27(6):381-91.
5. Türk Diyabet Vakfı. *Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler*. 2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi, Sonuç Dökümanı. 2010.
6. Mueller MJ. People with diabetes: a population desperate for movement. *Phys Ther*. 2008;88(11):1250-3.
7. Özdirenc M, Biberoglu S, Ozcan A. Evaluation of physical fitness in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60(3):171-6.
8. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003;37(1):30-5.
9. Özay Z MM, Angın S, Yeşil S, Bayraktar F. Tıp 2 diyabetik nöropatide denge eğitiminin postür stabilite ve yürüyüşe etkisi Fizyoterapi Rehabilitasyon. 2012;23(2):55-64.
10. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(4):748-50.
11. Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):715-22.
12. Mueller MJ, Minor SD, Sahrman SA, Schaaf JA, Strube MJ. Differences in the gait characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls. *Phys Ther*. 1994;74(4):299-308; discussion 9-13.
13. Özdirenc M KG, Güntekin R. The acute effects of in-patient physiotherapy program on functional capacity in type II diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2003;64(3):167-72.
14. Ostenson CG, Bavenholm P, Efendic S. [Exercise is an effective weapon in the fight against type 2 diabetes]. *Lakartidningen*. 2004;101(49):4011-2, 4-5.
15. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD003054.

16. Praet SF, van Loon LJ. Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1113-20.
17. Praet SF, van Loon LJ. Exercise: the brittle cornerstone of type 2 diabetes treatment. *Diabetologia*. 2008;51(3):398-401.
18. Praet SF, van Loon LJ. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46(4):263-78.
19. Ramalho AC, Soares S. [The role of exercise in the treatment of type 1 diabetes]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):260-7.
20. Ribisl PM, Gaussoin SA, Lang W, Bahnson J, Connelly SA, Horton ES, et al. Lifestyle intervention improves heart rate recovery from exercise in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD study. *J Obes*. 2012;2012:309196.
21. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(1):65-77.
22. American Diabetes A. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S58-62.
23. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30 Suppl 1:13
24. Van Dijk JW, Venema M, van Mechelen W, Stehouwer CD, Hartgens F, van Loon LJ. Effect of moderate-intensity exercise versus activities of daily living on 24-hour blood glucose homeostasis in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3448-53.
25. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):543-9.
26. Zisser H, Riddell MC. Exercise equipment and diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2010(166):64-9.
27. Mitka M. Study: Exercise may match medication in reducing mortality associated with cardiovascular disease, diabetes. *JAMA*. 2013;310(19):2026-7.

NEFROPATİ TANILI TİP 2 DİYABETLİ OLGU

Yrd. Doç. Dr. Müjgan ÖZTÜRK

Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation-IDF) 2017 yılında yayınladığı Diyabet Atlası'na göre dünyadaki diyabetli birey sayısı 427 milyon olup, bunun 2045 yılında 629 milyon olması beklenmektedir (1). Artan diyabet prevalansı ile birlikte koroner kalp hastalığı, inme, diyabetik böbrek hastalığı ve retinopati gibi makro ve mikrovasküler komplikasyonların sayısında da artış olmuştur (2).

Türkiye Diyabet Vakfı'nın 2019 yılında yayınlanan Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberinde belirtildiği üzere Diyabetik Böbrek hastalığı (Diyabetik nefropati), glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur (3). Diyabetik böbrek hastalığı, renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığının temel nedenlerinden biridir (4). Türkiye'de diyalize giren bireylerin % 36.6'sının diyabetli olduğu, dünyada ise son dönem böbrek yetmezliğinin % 12-55 oranında diyabet nedeniyle görüldüğü çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (1,5).

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) diyabetin önlenmesi, tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesinde tedavinin en önemli paydaşlarından bir tanesidir (3). Diyabetli bireylerin hepsine uyan tek bir yeme örüntüsü yoktur bu nedenle öğün düzeni ve tıbbi beslenme tedavisi birey özgü olarak planlanmalıdır (6). Diyabetli bireylerin

tıbbi beslenme tedavisi planlanırken, bireyin kişisel ve kültürel tercihleri, eğitim düzeyi, sağlıklı besinlere erişebilmesi, davranış değişiklikleri yapma isteği dikkate alınmalıdır (3). Kılavuzlarda bireylerin günlük enerji gereksinmesinin makro besin öğelerinden karşılanma oranları ile ilgili olarak karbonhidrat, protein ve yağlar için ideal oran bulunmadığına ve bireyin metabolik hedeflerine göre öğün planlarının kişiselleştirilmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır (6). Diyalize girmeyen diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde (albuminüri ve/veya azalmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile birlikte) diyetle alınan protein önerilen günlük alım düzeyi (recommended Daily allowances-RDA) kadar yani 0.8gr/kg/vücut ağırlığı olmalı ve % 50-60 yüksek biyolojik değerlikli protein tercih edilmelidir (3,6,7,8). Proteinin RDA önerisi kadar tüketilmesi proteinuriiyi azaltırken, albümin düzeyini olumsuz etkilememektedir. Protein alımını RDA düzeyinin altına düşürmek ise glisemik kontrolü, kardiyovasküler risk etkenlerini ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü etkilemeyeceğinden önerilmektedir (6).

Olgu

64 yaşındaki kadın hasta 1994 yılından beri tip 2 diyabet ile izleniyor. Özgeçmişinde Kardiyovasküler hastalık öyküsü var. Sigara kullanmıyor. 2007 yılında koroner bypass ameliyatı geçirmiş olan hasta Aralık 2014'ten beri

Diyabetik Nefropati ve Retinopati tanısı ile Nefroloji Biriminin takibinde yer alıyor. Soy geçmişine bakıldığında ise anede Tip 2 DM öyküsü var.

Hasta 2007 yılından beri karışım insülin (70/30) ile tedavi ediliyor. En son insülin dozu sabah 16 ünite, akşam 14 ünite olarak belirlenmiş. Hasta şu anda insülin tedavisine ek olarak 1x100mg Asetilsalisilik asit, 1x20 mg atorvastatin, 3x1 Furosemid, 1x5 5mg Amlodipin, 2x6.25 mg Karvedilol, 3x2 kalsiyum asetat anhidroz, Kalsitriol kullanıyor.

Laboratuvar Bulguları

2014-2015 yılına ait geriye dönük kan bulgularına bakıldığında hastanın 24 saatlik idrarda protein değerinin 3488mg/24saat olduğu, kreatinin değerlerinin 1.46-1.6 mg/dl civarında, Üre'sinin 35-36 mg/dl, A1C değerinin ise 7.8 olduğu görülmüştür. 2016 yılına gelindiğinde Kreatinin değeri 2.1'e, Üre ise 45.7 mg/dl'ye yükselmiş, 2017 yılında ise kreatinin değeri 2.6 mg/dl, üre değeri 51.4mg/dl , A1C değeri ise 8.9 olmuştur. Hastanın 2018 yılı bulgularına bakıldığında ise kreatinin değerinin 2.9 mg/dl olduğu, ve A1C değerinin ise 8.5 olduğu görülmüştür. Hasta glisemik regülasyonu sağlamak için bu tarihlerde herhangi bir tıbbi beslenme

tedavisi almamıştır.

26 Mart 2019 tarihinde hastaneye kalp kapakçıklarındaki problem nedeniyle Trankateter Aortik Valve İmplantasyonu (TAVİ) nedeniyle yatan hastaya, son 3 ay içerisinde 3 kez koroner anjiyografi yapılmıştır. Koroner anjiyografiler sonrası hastanın kreatinin değerlerinde artış olmuştur. Hastanın hastanede yattığı sıradaki biyokimya bulguları Tablo 1'de yer almaktadır. Ayrıca hastanın hastanede yattığı süre boyunca kan şekeri regülasyonunda düzensizlikler olduğu görülmüştür (Grafik 1).

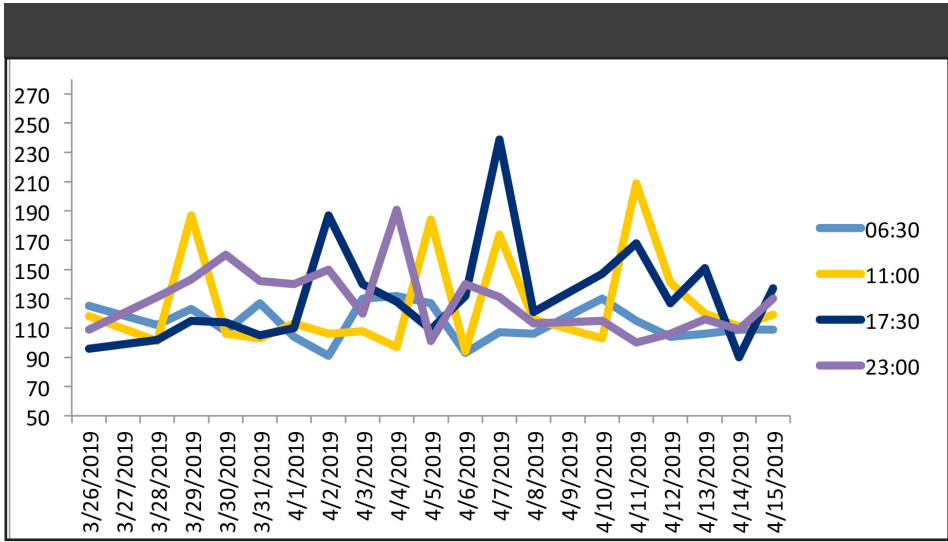
Antropometrik Değerlendirme

Hastanın boy uzunluğu 1.54 m, yatış günü vücut ağırlığı 75 kg, Beden Kütle İndeksi (BKI) değeri ise 31.6'dır. Yatışından 20 gün sonra hastanın vücut ağırlığı tekrar ölçüldüğünde vücut ağırlığının 60.3kg olduğu, BKI'sinin ise 25.7 olduğu görülmüştür. Ağırlık kaybının nedeni büyük oranda idrar söktürücü kullanımına bağlı ödem kaybı olsa da, hastanın son 9 günde kaybettiği 1.7 kg'ın tüketimindeki azalma nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Hasta'nın çiğneme ve yutma güçlüğü olmadığı, kendi başına yemek yiyebildiği, kendi bakımını yapabildiği ve hareket kısıtlaması olmadığı gözlenmiştir. Yattığı süre boyunca hastadan alınan

	04/04/19	07/04/19	11/04/19	15/04/19	18/04/19	22/04/19
AKŞ (70-100mg/dl)	84	75	81	71	121	127
Üre (7-26 mg/dl)	115	122.6	124	115	135	125
Kreatinin (0.6-1.1 mg/dl)	5.1	6.3	6.7	6.2	6.4	5.8
Ürik Asit (2.4-5.7 mg/dl)	10.2	10.8	8.7	10.3	9.9	9.8
Fosfor (2.3-4.7mg/dl)	4.7	5.4	4.4	4.7	5.1	4.3
Potasyum (3.5-5.1 mg/dl)	4.0	3.8	3.1	3.2	3.2	3.2
Sodyum(136-145 mol/L)	125	118	131	129	132	136
Albümin (3.5-5.2 g/dl)	4.3	4.3	4.3	4.5	4.9	4.9

Tablo 1. Hastanın hastanede yatışı sırasındaki kan bulguları:

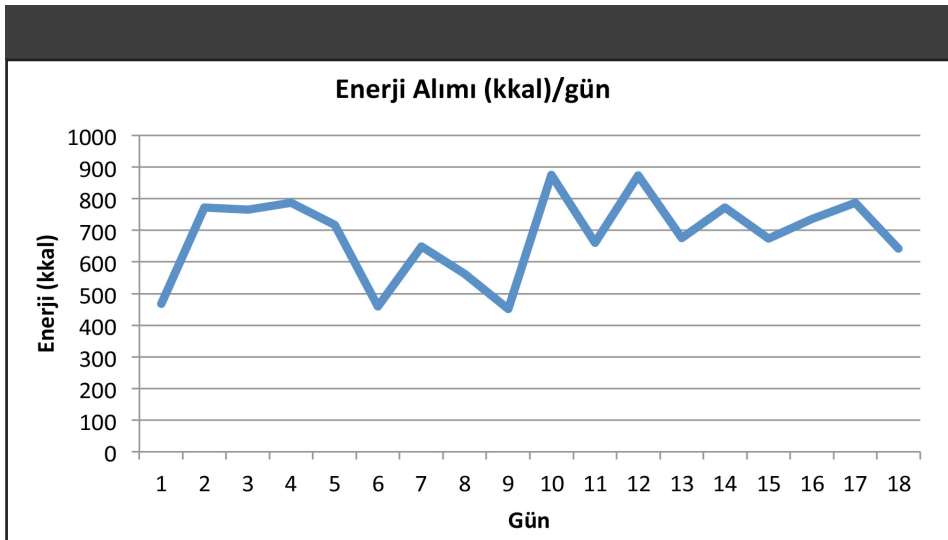


Grafik 1. Hastanede yatış süresince kan şekeri takibi

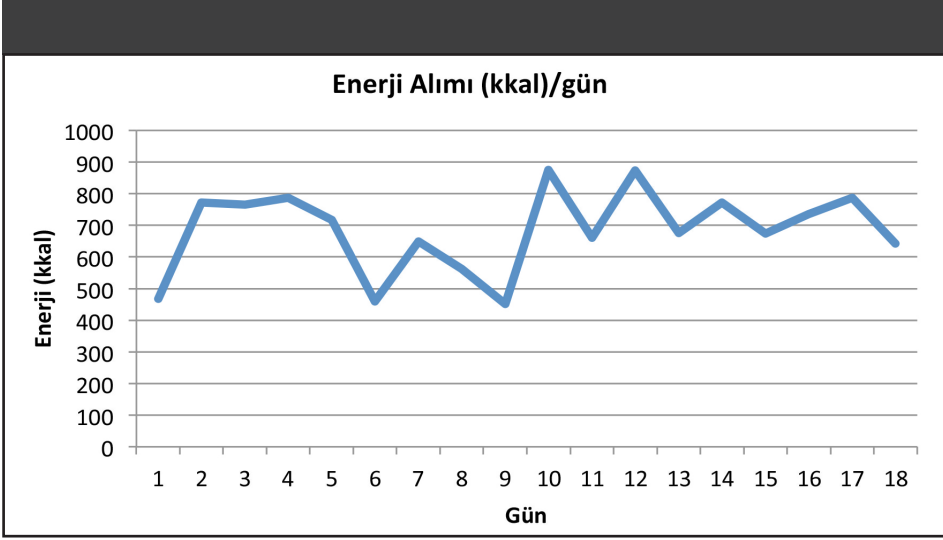
besin tüketimleri incelendiğinde üremi nedemiyle iştah kaybı ve mide bulantısı olduğu, kırmızı et ve tavuk tüketmekte zorlandığı, soğuk besinleri sıcak besinlere göre daha iyi tolere ettiği, en sık tükettiği besinlerin ise meyve, yogurt, salata, komposto ve nişasta peltesi ol-

duğu görülmüştür.

Tüketimi enerji ve makro besin öğeleri yönünden değerlendirildiğinde enerji (Grafik 2) ve protein alımının (Grafik 3) önerilenin altında, karbonhidat alımının ise 130 gramın altında olduğu saptanmıştır.



Grafik 1. Hastanın hastanede yattığı süre boyunca Enerji alımı



Grafik 3. Hastanın Hastanede Yattığı Süre Boyunca Protein Alımı

Tartışma

Ulusal Böbrek Vakfı - Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi (National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan kılavuza göre kronik böbrek hastalığında beslenme durumunun düzenli aralıklarla değerlendirilmesi ve malnutrisyon riski açısından hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca hastada yetersiz besin öğesi alımı varsa daha sıkı izlem yapılması tavsiye edilmektedir (9).

Bu hastada tıbbi beslenme tedavisinde temel amaç hastanın kan şekerlerini regüle etmek, hastanın ağırlık kaybını durdurmak ve üre ve kreatinin değerlerinin yükselmesini önlemektir. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)'nın 2012 yılında yayınladığı rehberde Glomerüler filtrasyon hızı 30'un altında olan yetişkin bireylerde günlük protein alımı 0.8gr/kg olarak belirtilmiştir (10). Ölçülü miktarda protein alımının böbrek fonksiyonun korunmasında ve diyalizin geciktiril-

mesinde etkin olduğu pek çok kılavuz tarafından vurgulanmaktadır (6,8,9,10). Tıbbi Beslenme tedavisi düzenlenirken protein alımının % 50-60'ının yüksek biyolojik değerlikli protein olması önemlidir (7). Günlük enerji gereksinimi hesaplanırken ise yine NKF-KDOQI'nın 60 yaş üzeri bireylerde önerisi 30-35 kkal/kg/gün'dür (9). Hiperkalemi olmaması durumunda ve idrar çıkışında azalma yoksa, diyetle potasyum alımında ise kısıtlamaya gerek olmadığı belirtilmektedir (8). Koroner bypass öyküsü dikkate alındığında tıbbi beslenme tedavisi planlanırken yağ alımının % 35'in altında tutulması, doymuş yağ alımının %7'nin altında olması ve kolesterol alımının 200 mg'ın altında olması kılavuzlarca yapılan önerilerdir (7, 11, 12). Bu hedeflere ulaşabilmek adına diyetin önerilen yağ asidi örüntüsünü sağlamak için zeytinyağı kullanılması ve protein kaynağı olarak yağsız dana eti ve kümes hayvanları ve yağsız süt ürünleri tercih edilmesi de yine kılavuzların önerileri arasında yer

almaktadır (8, 12).

Rehberlerden elde edilen bilgiler ışığında hastanın günlük alınması gereken enerji 1830-2110 kkal olarak hesaplanmış, protein gereksinimi ise 49 gram olarak belirlenmiştir. Ancak hastanın son 20 günlük enerji alımının 1000 kkal'den düşük olduğu dikkate alındığında hastanın ihtiyacı olan enerji düzeyine kademeli olarak çıkılmasının, hastanın diyetle uyumunu kolaylaştıracağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak hastaya tıbbi beslenme tedavisi olarak ilk basamakta günlük 1500 kkal, 50 gram protein (toplam enerjinin % 13.5), 205 gr karbonhidrat (sabah 45 gr, Öğlen-akşam 49 gram, ara öğünlerde 20-25 gram), % 27.5 oranında yağ, 1878 mg potasyum, 835 mg fosfor içeren bir beslenme planı önerilmiştir.

Taburcu olması planlanan hastanın besin tüketimi ve vücut ağırlığı takibi için haftalık kontrollere gelmesi istenmiştir. Hastanın besin tüketimi takibi sonucunda önerilen enerji ve proteini tüketmesi halinde, 1830-2110 kkal ve 49 gram protein hedeflerine uygun olarak yeni bir beslenme planı düzenlenecektir. Hastanın vücut ağırlığı kaybının devam etmesi veya gereksinimi olan enerji ve proteini besinlerle almadığının tespit edilmesi halinde ise tıbbi beslenme tedavisine ek olarak diyabet ve kronik böbrek hastalığına uygun enteral ürün desteği ile devam edilmesi hedeflenmektedir.

Kaynakça

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. p. 1-147.
2. Manikowski ST and Atta MG, Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. Journal of Diabetes Research, vol. 2015, Article ID 697010, 16 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>

3. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. 9'uncu baskı. İstanbul: Armoni Nüans Baskı sanatları A.Ş., 2019. s.1-192.
4. Cao Z and Cooper, ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Journal of Diabetes Investigation 2011; 2 (4): 243-247.
5. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı (2014-2017), Ankara:TC Sağlık Bakanlığı; 2014. s. 1-62.
6. American Diabetes Association. Life Style Management In: Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S46-60.
7. Diyabet Diyetisyenliği Derneği, Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2019, İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş., Nisan 2019: 1-80.
8. Franz MJ, Evert AB. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. In: Mahan LK, Raymond JL, editors. Krause's Food and Nutrition Care Process, 14th ed., Missouri:Elsevier; 2017. p. 586-618.
9. National kidney foundation K/DOQIM clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure, Adult Guidelines. American Journal of Kidney Diseases 2000; 35 (6) (Suppl 2): S17-104.
10. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline For The Evaluation And Management Of Chronic Kidney Disease, Chapter 3: Management Of Progression And Complications Of CKD. Kidney International 2013; 3(1): 73-90.
11. Eknayan G, Levin A, Levin N. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Research Recommendations. American Journal of Kidney Diseases, 2003; 41 (4)(Suppl 3): S59-70.
12. Vannice, G. and Rasmussen, H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2014;114(1): 136-153.

DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN SOSYAL YAŞAMDA KARŞILAŞTIKLARI GÜÇLÜKLER VE HAKLARI

Nurdan YILDIRIM
Uzm. Hemşire
Dr. Sami Ulus Hastanesi, Ankara

Diyabetin temeli diyabet eğitimidir ve tüm diyabetli erişkin ve çocukların/ ailelerin dünyanın her yerinde yüksek kalite de diyabet eğitimi almaya hakları vardır. Diyabet eğitimi hasta ve yakınlarıyla ilk karşılaşmada başlar. Eğitim olumlu davranış değişikliği sağlayan, sürekliliği olan, yaşa ve diyabet evresine özel, olgunluğa ve yaşam şekline göre, kültürel farklar düşünülerek, her ulusa özel olmalıdır.

Diyabetli bireylerin başta eğitim olmak üzere bir çok sosyal hakları mevcuttur. Çocukluk çağından başlanacak olursa; Kreş hakkı: Aynı yaş grubundaki çocuklara göre daha fazla zamana ve dikkate ihtiyaçları vardır. Bazı ülkelerde diyabetli çocuklar iki çocukmuş gibi sayılarak bu çocuklara daha fazla personel ayırmaktadırlar. Bizim ülkemiz için özel bir uygulama yapılmamaktadır. Kreşlerdeki çocuk bakıcısı ve kreş personelinin sağlık ekibi tarafından diyabet hakkında bilgilendirilmesi çocuk açısından faydalı olacaktır.

Çocuk ve ergenlerin okuldaki hakları: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Ve Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği arasında yapılan “Okulda Diyabet Programı” işbirliği protokolü ile okullardaki diyabetlilerin hakları da belirlenmiştir. Bu protokol kapsamında;

-Öğretmen ve öğrencilere bilgilendirme

ve hatırlatma eğitimlerinin yapılması, -14 Kasım Dünya Diyabet Günü ve haftasında okullarda diyabet ve şişmanlıkla ilgili eğitim etkinlikleri yapılması, -Diyabetli çocuk olan okulların belirli standartları yerine getirmek üzere düzenlenmesi ve “Diyabet Dostu Okul” sertifikası verilmesi, -Tüm illerde Diyabetli çocuk ve aileleri, diyabet ekibi üyeleri, aile hekimleri ve toplum sağlığı hemşireleri diyabetli çocukların öğretmenleri, okul ve il millî eğitim yöneticileri, sağlık yetkililerini buluşturan toplantılar yapılması, tüm ekibin görev ve sorumluluklarını belirleyen bir belge ve yol haritasının belirlenmesi yer almıştır.

Ayrıca diyabet ve obezite olan çocukla doğrudan ilgili öğretmenlerin ileri eğitimi, mevcutsa okul hemşiresi yoksa toplum sağlığı hemşiresi kendi bölgelerindeki diyabetli ve obez çocukların okulda bakımının desteklemelerinin sağlanması,

-Yatılı ve pansiyonlu okullarda ve kurumda kalan diyabetlinin haklarına yönelik detaylı bilgiler protokolde kapsamlı biçimde yer almıştır.

Diyabetli çocuklar için ayrıca e-Rapor bünyesinde geliştirilen 3359 sayılı “Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu”, 663 sayılı “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname” ve “Yatılı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği” hükümleri çerçevesinde “ÇÖZ-

GER” raporu düzenlenmiştir. Resmi Gazetede yayımlanan 20.02.2019 tarihli 30692 sayılı Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik 03.04.2019 tarihinde kullanımı başlamıştır. Bu raporla diyabetli çocuklara bir çok hak tanınmıştır. SUT-Tebliği dahilinde ise şeker ölçüm cihazı ve çubukları ve pompa set ve rezarvuarı hakkında detaylarda yer almıştır.

Amerikan Diyabet Birliği ‘diyabetli olan her bireyin o iş için istenen şartları taşıdıkları sürece her tür işe başvurabilmesi gerektiğini’ bildirmiş olmasına rağmen diyabetli genç ve erişkinler için belirlenmiş bazı kısıtlılık mevcuttur. Özellikle bazı meslekler tüm dünyada ve ülkemizde de engel teşkil etmektedir. Hipoglisemi(dikkat eksikliği, halsizlik vb.) riski nedeniyle polis, askeri kadrolar, pilot, hosteslik mesleği seçimi engellenmiştir. Bazı ülkelerde otobüs, taksi ve tren kullanımı engellidir. Gözaltına alınan ve tutuklanan diyabetli bireylerin durumlarını bildirmeleri koşuluyla diyabet takip ve tedavilerini sürdürmelerine yönelik tüm hakları mevcuttur.

Yine evlat edinilme ve evlat edinmeye yönelik koşulları sağlamaları neticesinde ülkemizde bir kısıtlılık yoktur.

Diyabet ekibi tüm diyabetli bireylere ve yakınlarına “diyabetlilerin hakları” konusunda eğitim ve danışmanlık yapmalı, onlara gerekli desteği sağlama konusunda işbirliği içerisinde olmalıdır.

Kaynaklar

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines-2014: Diabetes in adolescence. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 245–256.
2. IDF-ISPAD_Diabetes_in_Childhood_and Adolescence_Guidelines_2011
3. Çocukluk çağı tanı ve tedavi rehberi, ISBN: 978-605-82019-1-0 nisan 2018:73,93-99
4. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/07/20050707-2.htm>
5. http://okulsagligi.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2017_11/13093039_OKULDA_DYYABET_PROGRAMI_YBYR-LYYY_PROTOKOLY.pdf
6. <https://erapor.saglik.gov.tr/portal>
7. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1-1.pdf>
8. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/08/20160825-15.pdf>

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE OTONOM NÖROPATİ

Doç. Dr. Okan Sefa BAKİNER
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

ÖZET

Diyabetik gastrointestinal otonom nöropati sıklıkla ihmal edilen ve bu nedenle hastalarda yaşam kalitesini ve tedaviye uyumu bozan klinik bir durumdur. Diyabetin ilk yıllarında ve hatta prediyabet döneminde bile karşımıza çıkabilir. Patofizyolojiye bakıldığında diyabetik nöral mikroanjiopati ile hipergliseminin nöronlar üzerinde yarattığı oksidatif stress nedeniyle gastrointestinal otonomik nöral bağlantılarda bozulma sonucu motilitede, gastrointestinal sekresyonlarda değişkenlik, barsak florasında bozulma ,sfinkter disfonksiyonu gibi patolojik durumlar meydana gelebilmektedir. Diyabetik hastada gastrointestinal yakınmaların nöropati ile ilişkisi ortaya konmalıdır. Tanı için ana şart öncelikle diğer sebeplerin dışlanmasıdır. Bu; antidiyabetik ilaçların yan etkileri ile çölyak hastalığı, crohn hastalığı, ekzokrin pankreas yetersizliği, kolelithiasis ve kandida özafajiti gibi diyabetik hastalarda görülebilen diğer durumlar olabilir. Tanısal anketlerden , akıllı motilite kapsüllerine kadar değişen yelpazede çeşitli tanısal metod halen uygulanabilmektedir.

Diyabetik gastrointestinal otonom nöropati klinikte sık karşılaşılan ancak çoğunlukla gözden kaçan bir durumdur. Diyabetik otonomik nöropati kardiyovasküler sistemde, gastrointestinal sistemde, ürogenital sistemde ve sudomotor sistemde kendisini gösterebilir ve varlığında 5 yıllık sağkalımın %47 lere kadar düştüğü gösterilmiştir. Gastrointestinal diyabetik otonom nöropati prevalansı diyabetik hasta kohortunda %75 lere varabilir ve genelde tanıdan itibaren ilk 2 yıl içerisinde saptanmaya başlanır. Hatta prediyabetik hastalarda bile bildirilmiştir. Semptomlar kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Ancak semptomlarla otonom nöropati testleri arasındaki bağlantı düşüktür ve semptomların çoğu emosyonel stresle ilişkilendirilmektedir. Otonom gastrointestinal diyabetik nöropati yaşam kalitesini düşürdüğü için, glisemik dalgalanmalara yol açtığı için, ilaç uyumunda bozulmalara yol açtığı için , depresyon sıklığını ve şiddetini arttırdığı için ay-

rıca tedavi maliyetlerini arttırdığı için önemlidir. Patofizyolojiye bakıldığında diyabetik nöral mikroanjiopati ile hipergliseminin nöronlar üzerinde yarattığı oksidatif stress nedeniyle gastrointestinal otonomik nöral bağlantılarda bozulma sonucu motilitede, gastrointestinal sekresyonlarda değişkenlik, barsak florasında bozulma ,sfinkter disfonksiyonu gibi patolojik durumlar meydana gelebilmektedir.

Gastrointestinal diyabetik otonom nöropati sorgulaması için tanısal anketler geliştirilmiştir. Bu anketler poliklinik şartlarında hastalara rahatça uygulanabilip ileri araştırma için hastaların çoğunu ayırd edebilecek özelliindedir. Tanı için ana şart öncelikle diğer sebeplerin dışlanmasıdır. Bu metformin, akarboz ve GLP-1 agonistleri gibi antidiyabetik ilaçların yan etkileri ve çölyak hastalığı, crohn hastalığı, ekzokrin pankreas yetersizliği, kolelithiasis ve kandida özafajiti gibi diyabetik hastalarda görülebilen diğer durumlar

Dopaminerjik antagonistler	Dopaminerjik reseptörler kolinerjik stimülasyonu GIS düz kasında inhibe ederler	LES basıncı artar Gastrik tonus artar Antral kontraksiyonlar artar Antraduodenal aktivite artar	Metoklopramid (<5 gün) Domperidon Levosolpuride Clebopride Bromopride İtopride	CNS yan etkileri QT uzaması
Serotonin agonistleri	Enterokromafin hücrede IPANs aktivasyonu	Peristalsizmin düzenlenmesi	Cisapride Mosapride	QT uzaması ve letal aritmiler
Motilin agonistleri	GIS düz kas motilin reseptörlerini uyarırlar	GIS transitini hızlandırır	Eritromisin	Hızlı tolerans gelişmesi
M2 muscarinik reseptör antagonistleri	Ach serbestleşmesini arttırırlar, Ach esteraz aktivitesini azaltırlar	Kontraksiyonu arttırırlar	Acotiamide	

Tablo 1: Prokinetik ilaçlar ve özellikleri

olabilir. Özafageal diyabetik otonom nöropatinin ana semptomu disfaji ve pyrosisdir. Bazen barret özafagusuna kadar ilerleyebilir. Tanıda manometri ve pH çalışmaları önemlidir, endoskopi ile diğer durumların da ayırd edilmesi gerekir. Tedavide prokinetik ajanlar faydalıdır (tablo 1).

Diyabetik gastropati; postprandiyal dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, bulantı-kusma ve üst abdominal ağrı ile kendisini gösterir. Obstrüksiyon olmaksızın gecikmiş mide boşalması kanıtlanırsa bu duruma diyabetik gastroparezi adı verilir. Sigara içimi, obezite, uzamış - kontrolsüz diyabet ve kadın cinsiyet risk faktörüdür. Tanıda sintigrafik

olarak gecikmiş mide boşalma zamanını göstermek altın standarttır. Yine akıllı kapsüllerde son zamanlarda kullanıma girmiştir. Bu kapsüllerle hem gastrointestinal transit zamanı, hem basınç, hem de pH monitorizasyonu yapılabilmektedir. İzotop nefes testi de non invaziv olması nedeniyle kullanılabilir ancak henüz valide olmamış bir başka yöntemdir. Sık ve az beslenme, diyabetin kontrolü, besinlerde lif ve yağın azaltılması başlangıç önerileridir. Cevapsız hastalarda prokinetikler, ghrelin agonisti olan relamorelin, gastrik selektif serotonin agonisti olan prucalopride veya refrakter gastroparezi de gastrik elektrostimülasyon uygulanabilir.

Diyabetik enteropati; karın ağrısı , diyare , konstipasyon, fekal inkontinans tabloları ile karşımıza çıkabilir. Genellikle ağır diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar eşlik eder. Tanı için öncelikle ilaç yan etkileri, çölyak hastalığı, mikroskobik kolitis, eksokrin pankreas yetmezliği ve iritabl kolon sendromunu dışlamak gereklidir. Tanıda sintigrafi, akıllı kapsüller, yüksek rezolüsyonlu kolonik manometri kullanılabilir. Patogeneizde rolü olan ince barsak bakteriyel aşırı artışının tanısı jejunal endoskopik kültür ve glukoz-laktuloz nefes testi ile konabilir. Diyarenin tedavisinde diyetel önerilerin yanında loperamid gibi opiad derivelere kullanılabilceği gibi refrakter diyarede somatostatin analogu olan oktreotid denenebilir. İnce barsak bakteriyel aşırı artış tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olarak iki hafta süreyle rifaksimim (200 mg/g) önerilmektedir. Konstipasyon tedavisinde başta diyetel lif içeriğini arttırmak, ağır vakalarda laktuloz gibi osmotik laksatifler ve dirençli durumlarda prucalopride ve ya oral pridostigmin denenebilir.

Kaynaklar:

1. Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, et al. Upper gastrointestinal symptoms in a U.S. national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:152.
2. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1989.
3. Fujishiro M, Kushiyaama A, Yamazaki H, et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2017; 23:6694.
4. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:611.
5. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92:301.
6. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:691

SGLT2İ'NİN GLİSEMİK KONTROL ÖTESİNDEKİ ETKİLERİ

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, SAMSUN

SGLT2 inhibitörlerinin glisemik kontrol ötesindeki etkilerini kardiyovasküler etkiler (SGLT2 bağımsız) ve metabolik etkiler (SGLT2 bağımlı ve bağımsız) olmak üzere iki başlık altında incelenmesi mümkündür.

A-Kardiyovasküler Etkiler (SGLT2 bağımsız)

SGLT2i proksimal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak glukozüri yapan, kan glukoz seviyelerini yarışmalı ve reversile olarak düşüren oral ilaçlardır. Diyabet ilaçlarıyla yoğun tedavi ateroskleroz sonlanım noktaları bakımından (miyokard enfarktüsü/konjestif kalp hastalığı) bir miktar yarar sağlamakla birlikte, inme veya mortalite ile ilgili net bir iyileşme sağlamamıştır.

SGLT'i'leri gibi yeni anti-hiperglisemik ajanlar ise çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler (KV) sonuçlar bakımından yarar sağlamıştır. SGLT2i kardiyovasküler sonuç çalışmaları (CVOT)'ında elde edilen en ilginç bulgulardan biri kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış (hKY) bakımından DECLARE, CANVAS ve EMPA-REG çalışmalarının tamamında görülen iyileşmedir. (1) Tamamlanmış SGLT2 inhibitörü CVOT meta analizi sonuçlarında SGLT2 inhibitörleri majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) bakımından orta düzeyde (%14 rölatif risk azalması (RRR)) yarar sağlamakla birlikte, bu etki aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'lı hastalarla sınırlı gibi görünmektedir. Bu ilaçlar mevcut ASKVH veya kalp yetmezliği öyküsünden bağımsız şekilde hKY (%31 RRR) ve eGFR'de kötüleşme, son dönem böbrek hastalığı veya renal ölüm birleşimi gibi parametrelerin değerlendirildiği böb-

rek hastalığının progresyonu bakımından (%45 RRR) güçlü etkiler sunmaktadır (1). Bütün bunlardan SGLT2 inhibitörleriyle kardiyorenal yararlarında primer koruma popülasyonunda SGLT2 inhibitörleri kalp yetmezliği ve böbrek hastalığını önler, ancak MACE bakımından azalma sağlanamayabilir. Sekonder koruma popülasyonunda: SGLT2 inhibitörleri kalp yetmezliği ve böbrek hastalığını önler, MACE bakımından azalma sağlar sonucu çıkarılabilir. Ancak, önemli soru: bu etki nasıl olmaktadır? SGLT2-inhibitörlerinin farklı ancak henüz kanıtlanmamış karidyo-renal yarara mekanizmaları ileri sürülmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin hemodinamik ve metabolik etkileri ile, miyokard fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar ve kalp yetmezliği riskini azaltır. (Tablo-1)

Akut fazda, glikozüri ve natriürezis bağlı diüretik/ hemodinamik etkilerin metabolik etkilerden daha baskın olması muhtemeldir. Kronik fazda, bu tür metabolik etkiler yavaş yavaş belirgin olabilir ve potansiyel olarak faydalı etkiler ortaya çıkarır. Bununla birlikte, iki eksen arasındaki kesin katkı oranı henüz açıklanamamıştır.

SGLT2 inhibitörleri, diyabette kardiyak yetmezliğin gelişiminde yer alan temel moleküler ve hücresel yolların birçoğu üzerinde etkili olabilir. SGLT2i'lerin kardiyovasküler yararlarına aracılık ettiği öne sürülen farklı ancak henüz kanıtlanmamış birçok mekanizma vardır. Bunlar;

- 1-Ön yük ve ard yükte azalma yoluyla ventriküler yüklenmede iyileşme
2. Kalp metabolizmasında ve biyoenerjetik bakımdan iyileşme
- 3 -Miyokard Na + / H + değiştirici inhi-

SGLT-2 inhibitörleri

Hemodinamik Etkiler (Natriuresis ile)		Metabolik Etkiler (Glikozüri ile)		
Kardiyak/Vasküler	Renal	Glisemik	Non-glisemik	Enerji
Plazma Volümü ↓	Tübüloglomerüler geri bildirim (TGF) ↑	HbA1c ↓	Vucüt Ağırlığı ↓	Miyokardiyal yakıt metabolizma ↑
Kan Basıncı ↓	Hiperfiltrasyon ↓	Insulin ↓	TG ↓	Keton Cisimleri ↑
Nabız Basıncı ↓	Intraglomerular Basıncı ↓	Glukotoksite ↓	Yağ Kütlesi ↓	
Arterial Sertlik ↓		Ürik asid ↓		
Sempatik Tonus ↓		Insulin direnci ↓		
		Inflamasyon ↓		
		Oksidatif stress ↓		
		Endothelial fonksiyon ↑		
		Atherosklerozis ↓(?)		
KV ↓	eGFR →			Mitokondriyal fonksiyon ↑(?)
KV ölüm ↓	Proteinüri ↓			Kardiyak/renal is verimliliği ↑(?)
Aritmi ↓ (?)	Nefropati ↓			
Mortalite ↓	Renal olaylar ↓			

Tablo 1: SGLT-2 inhibitörlerinin farklı ancak henüz kanıtlanmamış kardiyorenal yarar mekanizmaları (2)

bisyonu

4-Nekroz ve kardiyak fibrozisin azaltılması

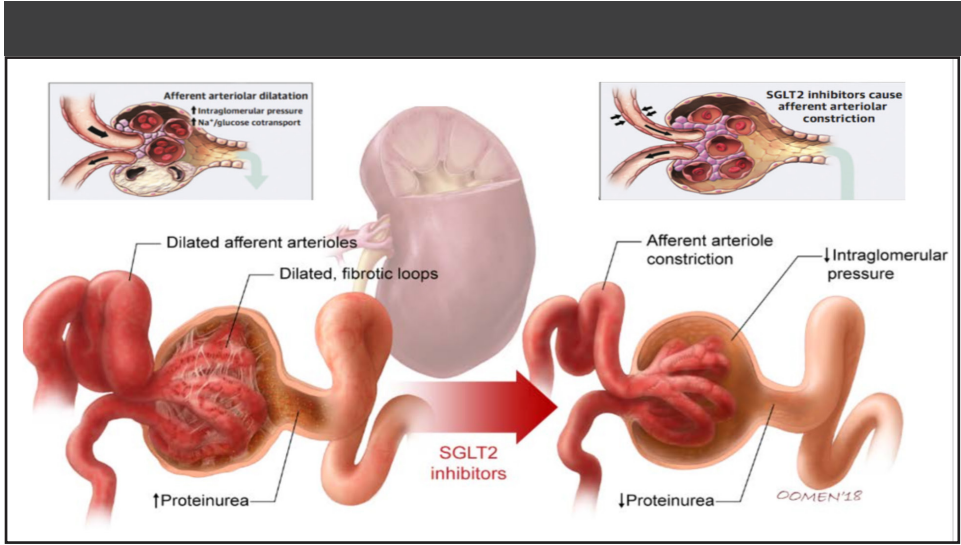
5-Adipokin, sitokin üretimi ve epikardiyal yağ dokusu kütlesinde değişiklik

1-Ön yük ve ard yükte azalma yoluyla ventriküler yüklenmede iyileşme

SGLT2 inhibitörleri, ventriküler yüklenmede iyileşmeye neden olur. Bunda natriürez ve ozmotik diürez'e sekonder ön yükte azalma, kan basıncında azalma ve vasküler fonksiyonda iyileşmeye bağlı ard yükte azalma ekli olur. Proksimal tübüldeki SGLT2 inhibisyonu, natriürez ve glukozüriye bağlı ozmotik diürece yol açar. Natriüretik cevap ayrıca, intraglomerüler hipertansiyonda ortaya çıkan azalmalar ile afferent arteriolar vazokonstriksiyona neden olan tübüloglomerüler geri bildirim için bir uyarandır. Bu işlem, SGLT2 inhi-

bitörleri ile gözlenen uzun vadeli böbrek korunmasını açıklayabilir. (Şekil 1)

Arteriyel başınçta meydana gelen değişikliklere rağmen böbrek perfüzyon basıncının (renal kan akımının) ve GFR'nin sabit bir şekilde idamesini sağlayan renal oteoregülasyon diyabetik hastalarda bozulmuştur. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde tübüloglomerüler geri bildirim (TGF) bozulmuştur. Diyabetik nefropatinin erken evresinde renal proksimal tübüllerde Na/glukoz reabsorbsiyonunu artır, afferent arteriollerde vazodilatasyon ve makula densaya NaCl sunumunda azalma olur. GFR de artışa neden olur, hiperfiltrasyon gerçekleşir. SGLT2 inhibisyonu bozulmuş olan tübüloglomerüler geri bildirim (TGF) düzeltir. Bunda proksimal tübülde SGLT2 inhibisyonu ile Na/glukoz reabsorbsiyonunu azalır, afferent arteriollerde vazokonstriksiyon ve makula densada

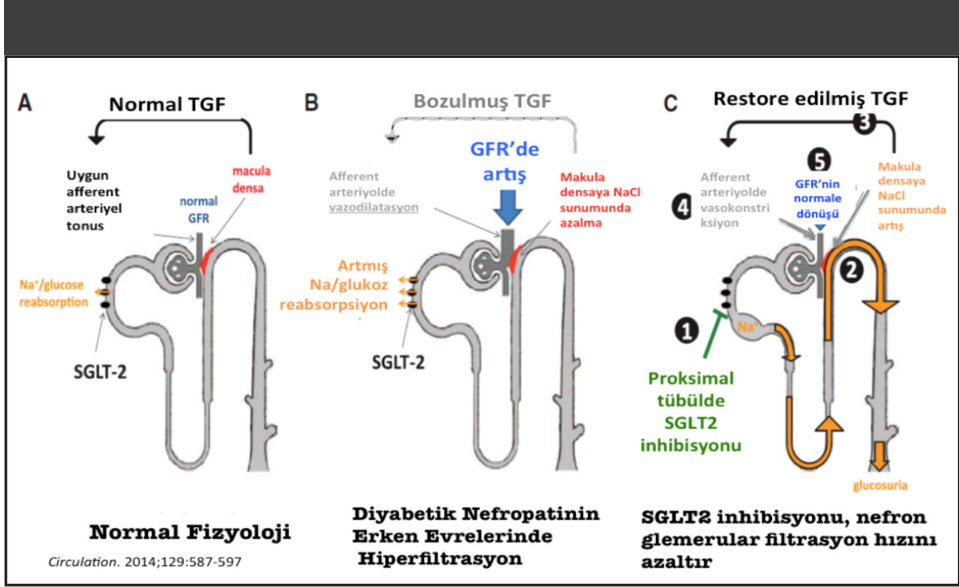


Şekil 1: SGLT2 inhibitörleri böbrek korunmasındaki etkileri (3)

NaCl sunumu artış olur. GFR normal dönemine neden olur. (Şekil 2)

SGLT2 inhibitörleri, ventriküler yüklenmede iyileşmeye neden olur. Volüm kontraksiyonu, ventriküler yüklenmenin iyileşmesinde kilit rol oynar. Diyabetli bireylerin vücutta sodyum içeriğinde artışa olduğu ve yakın zamanda insanlarda yapılan translyonel çalışmalarında olduğu bilinmektedir. Diğer diüretiklerle diürez, kalp yetmezliğinde prognozu değiştirmez. SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği (KY) üzerine etkilerini sadece diüretik etki ile açıklamak yeterli değildir. SGLT2 inhibitörleri ve klasik diüretikler arasındaki önemli farklılıklar vardır. SGLT2 inhibitörleri, loop diüretiklerle karşılaştırıldığında interstisyel-intravasküler kompartmanları farklı olarak düzenler. Konjestif kalp yetmezliği olan kişilerde, interstisyel ödem belirgindir. SGLT2 inhibitörleri, int-

ravasküler volümde minimum değişiklik yaparken, interstisyel volümü seçici daha belirgin azaltır. Loop diüretikleri hem interstisyel hem de intravasküler volümde azalmaya neden olabilir. SGLT2 inhibitörlerinin bu diferansiyel hacim düzenlemesinin, intravasküler tükenme ayarında meydana gelen aberrant refleks nörohumoral stimülasyonunu sınırlayabileceği varsayılmıştır (5-7). İnterstisyel sıvının düzenlenmesindeki bu etkisi intravasküler kontraksiyonun mevcut olduğu ve sıklıkla diürez ile ağırlaştığı kalp yetmezliği olan hastalarda özellikle önemli olabilir. İnterstisyel sıvıyı seçici olarak azaltma yeteneği, diğer diüretiklere karşı SGLT2 inhibitörlerinin avantajı olabilir ve bu, geleneksel diüretiklerle intravasküler hacim kasılmasına cevap olarak ortaya çıkan refleks nörohumoral stimülasyonunu sınırlayabilir.



Şekil 2: Normal fizyolojide, diyabetik nefropatinin erken evrelerinde ve SGLT 2 inhibisyonundan sonra varsayılan tübuloglomerül geri bildirim (TGF) mekanizmaları (4)

SGLT2 inhibitörleri ortostazise neden olmadan kan basıncını azaltır. Plasabaya kıyasla sistolik kan basıncı (SKB)'ni yaklaşık 3.77 mmHg, giyastolik kan basıncı (DKB)'ni 1.7 mmHg düşürür. Kan basıncının azalmasındaki etki volüm kontraksiyonu, osmotik diürez, natriürez, kilo kaybı ve arteriyel sertlikte azalma ya bağlıdır. SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkisinde, erken dönemde osmotik diürez ve daha sonraki dönemlerde natriürez ile plazma hacminin düşürülmesi etkilidir. SGLT2 inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada erken dönemde azalan SKB, artmış idrar glukoz atılımı ($R = -0.62$, $P = 0.0073$) ile anlamlı olarak körele bulunurken, artmış idrar sodyum atılımı ile anlamlı korelasyon tespit edilememiş. 6. Ayda ise, SBP (118.6 ± 11.0 mmHg, $P = 0.0041$) ve DBP (68.4 mmHg, $P = 0.0363$) önemli ölçüde azaldığı ve azalan SBP, artan idrar sodyum atılımı ($R = -0.60$, $P = 0.0014$) ile anlamlı olarak korelasyon gösterirken, artmış idrar glukoz atılımı ile korelasyon

bulunamamış. Bunlardan SGLT2 inhibitörlerinin SKB düşürücü etkisinde, erken dönemde osmotik diürez ve daha sonraki dönemlerde natriürez ile plazma hacminin düşürülmesi daha etkilidir sonucunu çıkarmak mümkündür (8).

Geleneksel diüretikler ve SGLT2 inhibitörleri arasındaki diğer bir fark, serum ürik asit seviyeleri üzerindeki etkileri ile ilgilidir. SGLT2 inhibitörleri ürikosürik etkiye sahipken, loop diüretikler ürik asit seviyelerini artırır. SGLT2 inhibitörleri, serum ürik asit seviyesini yaklaşık %10-15 azaltır. Bu etki SGLT2 inhibitörlerinin proksimal tübül epitel hücrelerindeki GLUT9b aracılığı ile renal ürik asit eliminasyonu artırmasına bağlanmaktadır(9).

2. Kalp metabolizmasında ve biyoenerjetik bakımdan iyileşme:

SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak enerji metabolizmasını iyileştirebileceği ve/veya optimize edebileceği ve miyokard enerjisini ve substrat etkinliğini artırarak kalp

verimliliğini ve kardiyak verimi artırabileceği tahmin edilmektedir. Diyabet ve/veya kalp yetmezliği koşulları altında, substrat kullanımı ile ilgili olarak kalbin metabolik esnekliği bozulur. SGLT2 inhibitörleri β -hidroksibutiratın (β OHB) üretimini bir miktar artırır. Diyabetli hastalarda alternatif ve daha ucuz miyokard yakıt kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Keton cisimleri myocardial glucose uptake'in yerini alır ve sağlıklı insanlarda miyokard kan akışını artırır; Bu yeni gözlemler, keton cisimlerinin, terapötik potansiyele sahip olabilecek önemli kalp yakıtları ve vazodilatörler olduğunu göstermektedir(10). Diyabetik hastalarda miyokard yakıt metabolizmasında tahmin edilen bazı değişiklikler öne sürülmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyomiyositlerde yağ oksidasyonunun arttığı, glukoz oksidasyonunda azalma olduğu, kalp iş verimliliğinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bunların sonucunda miyokard kasılmada azalma olduğu ve KY'nin insidansı/ ilerlemesinde artışa yol açtığı tahmin edilmektedir. SGLT2i tedavisiyle; yağ oksidasyonu azalır, Glukoz oksidasyonu artar, β OHB oksidasyonu belirgin artar, kalp iş verimliliğinde artışa neden olur. Sonuçta miyokard kasılması ve KY'nin insidansı/ ilerlemesinde azalmaya neden olur(11). T2DM hastalarında empagliflozin ile tedaviden sonra, 1. günde ve 14. günde plazma keton konsantrasyonunda normal glukoz tolareanlı ve bozulmuş açlık glukozu olan hastalara kıyasla keton seviyelerinde ~% 30 artış tespit edilmiştir. Keton seviyelerindeki bu artış, glikoz seviyelerindeki düşüşle ters orantılı bulunmuştur(12).

3 -Miyokard Na + / H + değiştirici inhibisyonu:

SGLT2 inhibisyonu ve miyokardiyumda Na+/H+ değişimine doğrudan etkiler. Kardiyomiyositlerde sodyum-hidrojen değiştirici-1 (NHE) aktivasyonu, sitozolik sodyum ve kalsiyumu artırır. Hücre içi Ca artışı doğrudan proteaz aktivasyonu,

hücre kontraktürü ve membran rüptürü ile hücre ölümüne neden olur. NHE1'in aktivasyonu, sitozolik sodyum ve kalsiyumun artmasına neden olur ve deneysel kalp yetersizliği modellerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. SGLT2 reseptörleri kalpte eksprese edilmediğinden, kardiyomiyosit NHE üzerindeki bu etkilerin meydana geldiği mekanizma belirsiz kalır. NHE-1 aktivasyonu, miyokard iskemisi ve reperfüzyon durumlarında hücre hasarı ve nekrozu ile ilişkilidir. NHE-1, sodyum karşılığında hidrojeni ekstrüde ederek hücre içi pH'ı düzenlemek için aktive edilir. Hücre içi sodyumdaki artış sırasıyla Na-Ca2 değişimini aktive eder. Hücre içi Ca2'deki artışı doğrudan proteaz aktivasyonu, hücre kontraktürü ve membran rüptürü ile hücre ölümüne aracılık eder. SGLT2 inhibitörleri, kardiyomiyositlerde NHE aktivitesini inhibe eder. NHE-1'in Na+ bağlama bölgesine bağlanır. SGLT2 inhibitörlerinin, proksimal tübüdeki NHE3'ün aktivitesini düşürerek natriürez sağladığı öne sürülmüştür. NHE1 ve NHE3'ün inhibisyonu, bu ajanların kalp yetmezliğini önlediği ve/veya tedavi ettiği ortak bir kalp-böbrek mekanizması olabilir (3). Empagliflozin, kardiyomiyosit NHE'yi inhibe ederek ve bu mekanizma sayesinde, mitokondriyal kalsiyum seviyelerini arttırırken, sitoplazmik sodyum ve kalsiyum seviyelerini düşürür. Empagliflozin ile yapılan bir çalışmada, EMPA, izole tavşan ve sıçan ventriküler kardiyomiyositlerinde miyokardiyal Na+/H+ değiştiricinin (NHE) inhibisyonu yoluyla mitokondriyal Ca2 + konsantrasyonlarını arttırırken, sitosolik Na + ([Na +] c) ve sitosolik Ca2 + ([Ca2 +] c) konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Hem artmış [Na+] hem de artmış NHE aktivitesinin kalp yetmezliği ve diyabete katkıda bulunduğu gösterilmiştir. NHE inhibisyonunun EMPA'nın ilaca özgü bir etkisi mi yoksa SGLT2i'nin bir sınıf etkisi mi olduğu bilinmemektedir. EMPA, CANA ve DAPA, NHE aktivitesini inhibe eder, [Na +] c'yi azaltır ve NHE-1'in Na +

bağlama bölgesine bağlanır. SGLT2i, kardiyomiyositlerde NHE aktivitesini inhibe eder. PH'nin düzelmesi NHE aktivitesinin bir ölçüsüdür(13). Üç SGLT2i, NHE'nin Na + taşıyıcı bölgeye verimli bir şekilde bağlanır. SGLT2i'nin bağlanma afiniteleri, glikozdan çok daha yüksektir.

4-Nekroz ve kardiyak fibrozisin azaltılması

Kardiyak fibroz, yaygın olarak kalp yetmezliğinin geliştiği ortak bir son yol olarak kabul edilir. Uzun süreli empagliflozin tedavisinin, db / db farelerde kardiyak interstisyel fibroz, peri-koroner arter fibrozu, koroner arteriyel kalınlaşma ve kardiyak makrofaj infiltrasyonu azalttığı kardiyak süperoksit azalttığı gösterilmiştir(14).

5-Adipokinlerde değişiklik, sitokin üretimi ve epikardiyal yağ dokusu kütlesi:

Değişmiş adipokin üretimi ve / veya etkisi, özellikle obezitede, kardiyovasküler hastalık ve insülin direncinin geliştiği ortak bir mekanizmadır. SGLT2 inhibitörlerinin, kısmen, proinflamatuvar ve adipokinler arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak KV yararlarına aracılık edebileceği öne sürülmüştür. SGLT2 inhibitörleri, sodyum regülasyonunda, kardiyak inflamasyonda ve fibrozisinde patofizyolojik bir rol oynayabilecek olan adipokin leptin seviyelerini düşürmektedir. 52 haftalık bir klinik çalışmada, canagliflozin, serum leptin düzeylerini %25 azalttı ve anti-enflamatuvar adiponektin düzeylerini, glimepirid ile karşılaştırıldığında % 17 arttırmış. Bu çalışmada, enflamatuvar sitokin IL-6'da, ancak TNF-a'da belirgin bir azalma gözlemlendi(15).

Dapagliflozinin epikardiyal adipoz doku (EAT) volüm geçişime etkilerini inceleyen bir çalışmada EAT volümündeki değişiklikler ile vücut ağırlığı arasında pozitif anlamlı korelasyon, EAT volümündeki değişiklikler ile TNF- α düzeyindeki değişiklikler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Dapagliflozin hem PAI-1 ve TNF- α seviyeleri dahil olmak üzere sistemik metabolik parametrelerdeki düzelleme

hem de EAT hacmindeki azalmayı yapmış. Bu nedenle, dapagliflozin ile tedavi edilen DM hastalarında kardiyovasküler olay riski azaltılmış olabilir(16).

B- Metabolik Etkiler (SGLT2 bağımlı ve bağımsız)

SGLT2 inhibitörleri ile glukagon artar, kan basıncı azalır, vücut ağırlığı azalır, ürik asit azalır, GFR'de düşüşte azalma ve albüminüri de azalma görülür.

SGLT1 ve SGLT2 insan pankreas α -hücrelerinde eksprese edilmiştir. SGLT2 ekspresyonunun inhibe edilmesi, insan adacıklarında dört kat glukagon gen ekspresyonunu artırır. Dapagliflozin ile SGLT2 inhibisyonu, pankreatik α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu uyarır. SGLT2 inhibitörleri, plazma insülin sekresyonunu azaltırken, plazma glukagon düzeylerini artırır(17). Glukagon insanlarda kahverengi yağ dokusu aktivasyonundan bağımsız olarak enerji tüketimini artırır. Glukagon infüzyonu enerji tüketimini %15 artırır ve bu da vücut yağının azaltır. Soğukta maruz kalma ve glukagon infüzyonu enerji harcamalarında benzer akut artış yapar(18).

SGLT2 İnhibitörü kullanımına bağlı glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybı olur. Başlangıçta kilo kaybı diüreze bağlıdır. Dual-energy X ray absorpsiyometri kullanılarak yapılan iki çalışmada (dapagliflozin ve canagliflozin) kilo kaybının üçte ikisinin yağ dokusundan üçte birinde yağsız vücut kitlesinden olduğu gösterilmiştir. SGLT2 inhibitörleri, glukozüri yoluyla atılan enerjiden beklenenden daha az ağırlık kaybına neden olur. SGLT2 inhibitörleri, glukozüri yoluyla atılan enerjiden beklenenden önemli ölçüde daha az ağırlık kaybına neden olur. Kronik glukozüri, enerji alımında uyarlanabilir bir artış sağlar. SGLT2 inhibisyonunun kalori kısıtlaması ile birleştirilmesinin daha fazla kilo kaybı ile ilişkili olması beklenmektedir. Glukozüriye neden olurken, ancak enerji alımında bir değişiklik olmadığı varsayıldığında, modelde öngörülen kilo kaybı gözlenenenden çok daha büyüktü,

ortalama olarak kadınlarda 211.1 6 3.2 kg ve erkeklerde 211.463.0kg (P = 0.74). gözlemlenen ve öngörülen kilo kaybı, beklenen ağırlık düşerken, vücut ağırlığının dengelendiği gözlemlenen 24 haftada farklılaşmaya başladığı bulunmuştur. Matematiksel model kullanılarak, gözlemlenen ağırlık kaybının, glikozüri (206 kcal [IQR 90]) üzerinden tahmin edilen günlük kalori kaybından çok daha az olan 51 kcal günlük enerji açığına (IQR 112) karşılık geldiği hesaplanabilir(19). Empagliflozinle (25 mg/gün-90 hafta) tedavi edilen T2DM'li erkek ve kadınlarda kilo kaybı ve enerji harcaması) Gözlenen ve beklenen kilo kaybı arasındaki fark, enerji alımının arttığını gösterir. Kronik glikozüri, enerji alımında uyarlanabilir artışa neden olur. SGLT2 inhibisyonunun kalori kısıtlaması ile birleştirilmesi daha fazla kilo kaybı sağlar

SGLT2 İnhibitörleri tedavisiyle lipid profilinde değişiklikler olmakadır. SGLT2 inhibitörleri HDL ve LDL-kolesterol seviyelerinde artış ve trigliserid seviyelerinde ise azalmaya neden olur. Ancak HDL/LDL oranı değişmez(20).

SGLT2 İnhibitörleri tedavisiyle antiaterosklerotik etkiler gözlenmiştir. Empagliflozin ateroskleroz eğilimli fare modelinde ateromatöz plak oluşumunu azaltır. Empagliflozin ile yapılan tedavinin, ateroskleroz eğilimli fare modelinin aortik ark'daki ateromatöz plak oluşumunu azalttığını göstermiştir. Empagliflozin tedavisi, hsCRP, TNF-a, IL-6 ve MCP-1'in seviyelerini düşürmüştür(21).

SGLT2 inhibitörleri tedavisiyle karaciğer üzerinde olumlu olabilecek bulgulara yol açtığı gözlemlenmiştir. Dapagliflozin ile yapılan bir çalışmada, karaciğer dokularında lipid birikimi, enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak, karaciğer fibrozunun ilerlemesini yavaşlatığı gösterilmiştir(22). İpragliflozin çalışmasında ise, NAFLD'li tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde NAFLD ve glisemik kontrol üzerinde eşit derecede faydalı olduğu ve ayrıca, iprag-

liflozin, vücut ağırlığını ve visseral yağ alanını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir(23).

Sonuç olarak; SGLT2 inhibitörleri glukozdan bağımsız olarak renal ve kardiyovasküler yararlı etkiler göstermektedir. Ancak SGLT2 inhibitörleri ile ilgili cevap bulunması gereken mekanistik ve translasyonel pek çok konu vardır. SGLT2 inhibitörleri diyabetli insanlarda patolojik kardiyak yeniden şekillendirmeyi tersine çevirir mi? T2DM'si bulunmayan hastalarda, SGLT2 inhibisyonu ile çalışmaların yapılması, SGLT2 inhibisyonunun glukozdan bağımsız kardio-renal yararlı etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. SGLT2 inhibitörlerinin sempatik sinir sistemi ve nörohumoral aktivasyon üzerindeki etkilerini değerlendiren daha fazla fizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
2. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *J Cardiol*. 2017 Mar;69(3):501-507
3. Verma S, John J. V. McMurray JVV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review *Diabetologia* (2018) 61:2108–2117
4. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus *Circulation*. 2014;129:587-597
5. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 4;17(1):5.
6. Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1867-1876.
7. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ et

- al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):479-487
8. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Apr 10;18(1):23
 9. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018 Feb 10;7(4)
 10. Gormsen LC, MD, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 27;6(3)
 11. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016 Jul;39(7):1115-22
 12. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):809-813.
 13. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018 Mar;61(3):722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7. Epub 2017 Dec 2.
 14. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct 26;13:148. doi: 10.1186/s12933-014-0148-1.
 15. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018 Aug;85:32-37.
 16. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Jan 4;17(1):6
 17. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015 May;21(5):512-7
 18. Salem V, Izzi-Engbeaya C, Coello C. Et al. Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016. 18: 72–81,
 19. Ferrannini G, Hach T, Crowe S et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1730-5.
 20. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783-94
 21. Han JH, Oh TJ, Lee G. et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a western diet *Diabetologia* (2017) 60:364–376
 22. Tang L, Wu Y, Tian M, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;313(5):E563-E576.
 23. Ito D, Shimizu S, Inoue K et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017 Oct;40(10):1364-1372.

DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA OSTEOPOROZ

Prof. Dr. Refik TANAKOL
İstanbul Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Diabetes mellituslu hastalarda iskelet sistemi tutulumu önemli sonuçlara yol açar. Tip 1 diyabet (T1DM) ve Tip 2 diyabet (T2DM) fraktür riskini artırır. Bu sebeple osteoporoz bir diyabet komplikasyonu olarak kabul edilir. Vertebral fraktürler DM morbidite ve mortalitesinin bağımsız risk faktörleridir. Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar hastaların günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve hayat kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Charcot artropatisi, diyabetik ayak sendromunun yanı sıra osteopeni, osteoporoz ve kırıklar morbidite ve mortaliteyi artırır. İnsülin eksikliği direkt olarak kemik ve mineral metabolizmasını etkileyebildiği gibi, kemik matriks proteinlerinin glikozillenmesi, sitokin ve adipokinler kemiği etkilemektedir. Osteoporoz, diyabetes mellituslu hastalardaki en önemli metabolik kemik hastalığıdır. FRAX risk hesaplama motorunda diyabet yer almamaktadır. Diyabeti olanlarda bazı düzeltme faktörleri kullanılmaktadır. Tip 2 Diyabette kemik yoğunluğu artmakla birlikte kemik kalitesi bozulmuştur. Kemik kalitesinin bozulduğunu gösteren çok daha sofistike yöntemler kullanılabilir. Mikroindentasyon yöntemiyle diyabetiklerde kemiğin dayanıklılığının azaldığı, HR-pQCT ile kortikal porozitenin arttığı gösterilebilir. Örneğin, DXA normal olduğu halde HRpQCT ile kemik yoğunluğu düşük bulunmaktadır.

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM başladığı andan itibaren kemik kaybı da ortaya çıkmaktadır. Çünkü insülin kemik için anabolik bir hormondur.

Tip 1 DM'un başlama yaşı dikkate alındığında bu çocuklar ve gençlerde kemikler gelişmemekte ve doruk kemik kütesine ulaşamamaktadır. Osteoporoz genellikle tanı konulduğu sırada saptanmakta, tanıdan itibaren 2-5 yıl içinde kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalabilmekte, fakat daha sonra zaman içinde kayıplar durmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda diyabet süresinin KMY ile ilişkili olduğu, zamanla KMY'nin gittikçe azaldığı ileri sürülmüştür.

Deneysel osmolarite artışı (hiperglisemi, mannitol uygulanması) Tip 1 kollajen sentezini 12 kat ve alkali fosfatazı %50 azaltmaktadır. Bunun sonucunda mineralizasyon defekti meydana gelmektedir. Tip 1 DM'da osteoklast fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir. Hiperglisemi durumunda osteoklastların kazdıkları rezorpsiyon çukurlarında azalma görülmektedir. Hayvan çalışmalarında streptozosin ile diyabet oluşturulan farelerde kemik mineralizasyonu gecikmekte, kemik yakıldıktan sonra kalan kemik külünde kalsiyum-fosfat oranı azalmakta, hidroksi-apatit kristalleri hatalı oluşmaktadır. İskelet büyüme odaklarında IGF-1, IGF-1 reseptörü, insülin reseptörü azalmaktadır. İnsülin tedavisi ile bu bozukluklar kısmen düzelmektedir. İnsülin reseptörü knock-out farelerde de kemik mineralizasyonu yetersiz olmaktadır. IGF-1 eksikliği bilhassa trabeküler kemik volümünü azaltmaktadır. İnsandaki veriler de tip 1 DM'ta osteoblastik fonksiyonların bozulduğuna işaret etmektedir. Tip 1 DM'lu çocuklarda IGF-1 düzeylerinin ve osteokalsin gibi kemik yapım belirteç-

lerinin, yaşlılarından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Serum IGF-1 düzeyleri ile alkali fosfataz, osteokalsin, prokollajen tip 1 propeptidleri arasında pozitif korelasyon vardır. Öte yandan tip 1 DM'de azalan amilinin de kemik kaybından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Streptozotosin ile diyabetik yapılan farelere amilin verilmesi ile KMY korunmuş, kemik döngü belirteçleri baskılanabilmiştir. Bunun yanı sıra insülin eksikliğinde 25OHD metabolitini 1,25(OH)2D vitaminine çeviren 1 α -hidroksilaz enziminde de yetersizlik olmaktadır. Diyabetiklerde insülin tedavisi 1 α -hidroksilaz aktivitesini düzeltir. Tip 1 DM'lu çocuklarda KMY z-skorlarının ortalama -1,1 kadar azaldığı gözlemlenmiştir. KMY ile HbA1c düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 20 yaşından büyük tip 1 DM'lu kadın ile genç sağlıklı kadınlar karşılaştırıldığında ilk grupta vertebra KMY %5,6 ve femur boynu KMY %8,7 oranında azalmış olarak bulunmuştur. Ancak bazı eski çalışmalarda tip 1 DM'un çocukların kemikleri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı iddia edilmiştir. Bu çalışmalarda kemik büyüklüğünün dikkate alınmadığı ve küçük sayıda hasta grubunun izlendiği, bu yüzden de bu çalışmaların güvenilirliğinin düşük olduğu bildirilmektedir. Tip 1 DM'lu hastalar, genç erişkinlik dönemine ilerledikçe kemik kayıpları artmaktadır. Bir Hollanda çalışmasında 9 yıl takip edilen erkek hastaların %14'ünde osteoporoz bulunmuştur. Finlandiya çalışmasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksine göre eşleştirilmiş kontrol grubuna nazaran 60'lı yaşlara erişen ve 18 yıldır takip edilmekte olan kadın tip 1 DM'lu hastaların femur boynu KMY ölçümleri %6,8 ve erkek hastaların ise %7,6 daha düşük bulunmuştur. Yoğun insülin tedavisi yapılan ve 7 yıl takip edilen hastalarda KMY'nun stabil kaldığı, kemik rezorpsiyonunu gösteren tartrat rezistan asit fosfatının (TRAP) %38 azaldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi ile KMY'nun ciddi

şekilde düştüğü gösterilmiştir. Retinopatisi olanlarda osteopeni %72 oranında bildirilirken, retinopatisi olmayanlarda bu oran %53 bulunmuştur. HbA1c düzeyi %11.5 olanlar ile HbA1c düzeyi %5.5 olanlar karşılaştırıldığında, kemiğin kalsiyum alımının ilk grupta daha düşük olduğu belirlenmiştir. Diyabetik retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar hastaların aktivitesini azaltarak kemik kaybına yol açmaktadırlar. Mikroalbuminüri bulunan erkeklerde osteopeni daha sık bulunmaktadır. Bunun ötesinde komplikasyon gelişen hastalarda düşme eğilimi artarak kırık riski çoğalmaktadır. Kadınlarda östrojen kullanımının kemik kaybını azalttığı, sigara içiminin arttırdığı bildirilmiştir. Bu hastalarda osteoporozu hızlandıran ek faktörler, renal hastalık, hipogonadizm, D vitamini eksikliği olabilir.

Tip 1 diyabette kemik metabolizmasını etkileyen faktörler:

- İnsülin yetersizliği,
- 25OHD \rightarrow 1,25 OH2D dönüşümü bozulması
- Glukoz toksisitesi,
- AGEler,
- Proinflamatuvar sitokin ve adipokinler,
- wnt yolu baskılanması,
- Kemiğin mikrovasküler hastalığı,
- Osteositin mekanostat fonksiyonlarının bozulması,
- Kemik turnover etkilenmesi,

Tip 1 DM'da kollajenin niteliklerinin bozulması osteoporotik kırıklar için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmeli, osteoporozu engellemek için uygun önlemler alınmalıdır. Ailedeki kırık öyküsü, hastanın beslenme durumu, laktoz intoleransı dikkatle sorgulanmalıdır. Retinopati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonları olanlar ve Çöliak hastalık, otoimmün tiroid ve gonad hastalıkları görülenler osteoporoz yönünden daha dikkatli değerlendirilmelidir. Fiziksel aktivitenin artırılması, sigara ve diğer risk faktörlerinin azaltılması önemlidir. İyi metabolik

kontrolün kemik kaybını önlediğini gösteren çalışmalar vardır. 62 Tip 1 DM'lu hastanın 7 yıllık takibinde, mikrovasküler komplikasyonların azalması ile kemik mineral yoğunluğunda artış olmuştur. Mens bozuklukları olan Tip 1 DM'lu kadın hastalarda oral kontraseptifler osteoporozdan koruyucu rol oynamaktadır.

Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabete özgü bir kemik hastalığının varlığı son yıllarda yapılan araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Tip 2 DM'lu hastalarda kemik mineral yoğunluğu normalden daha yüksek bulunmaktadır. Buna rağmen kırık riskinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Histomorfometrik çalışmalarda kortikal porozite artışı, kortikal alanda azalma görülmektedir. Trabeküller kemikler daha iyi korunmuştur. Tip 2 DM'lu hastalarda obezite ve insülin direnci sıklıkla birlikte bulunan bir durumdur. Hayvan modellerinde insülin rezistansı oluşturulduğunda kemik döngüsü baskılanır. T2DM'de osteokalsin ve C-telopeptid azalmıştır. T2DM'nin tabii seyriyle zamanla insülin eksikliği meydana gelmekte, IGF-I eksikliği ile birlikte osteoblast fonksiyonlarında azalma ortaya çıkmakta ve osteokalsin daha da azalmaktadır. Kemik döngüsünün azalması yaşlanmış kemikte hasar birikimine yol açmaktadır. Glukozürinin sebep olduğu hiperkalsüri, diyabete bağlı olarak meydana gelen düşük dereceli inflamasyon ve artmış sitokinler, renal fonksiyonlarda azalma, mikrovasküler komplikasyonlarla ilgili kemik kaybı ve frajilite artışı kemik-mineral metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Diyabetik kemirgenlerde KMY azalmaksızın kemik kalitesinde azalma, torsiyonel dayanıklılığı ve angüler deformasyonu azaltmaktadır. İleri glikozillenme ürünleri (AGE), Tip I kollajenin fiziksel yapısını bozmakta, kemiğin dayanıklılığını kısıtlamaktadır. En önemli AGE'lerden biri olan pentosidin kemik kollajeninde birikir ve kemiği kırılgan hale getirir. Kemik pentosidin artışı non diyabetiklerde bile

kalçada kırılganlığa yol açmaktadır. Ayrıca AGE'ler osteoblast ekspresyonunu azaltır, osteoklastik rezorpsiyonu artırır, ayrıca IL-6 artar. Osteoporotik diyabetlilerde AGE-RAGE (AGE reseptörü) etkileşimi mezenkimal hücrelerin apoptozunu artırır. Mezenkimal hücrelerin kartilaj ve kemik hücrelerine farklılaşması azalır. Tip 2 DM'lu hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile KMY arasında ters korelasyon bildirilmiştir. Adiponektin hücre kültürlerinde osteoblastogenezini inhibe etmektedir. Rezistin osteoklastogenezini uyarmaktadır. Serum leptin düzeyleri KMY ile pozitif korelasyon göstermektedir. Glukagon benzeri peptid- 2 (GLP-2), gastrik inhibitör peptid (GIP) osteotropik etkiler gösterir. Osteoblastlarda GİP reseptörü bulunur. GİP tip 1 kollajen sentezini ve ALP yapımını artırır. Osteoblast apoptozunu önler. PTH ile indüklenen kemik rezorpsiyonu azalır. Exenatide, streptozotosin ile diyabetik yapılmış farelerde wnt yolağı üzerinden osteojenik aktivite artışı yapar. Osteoklastlar üzerinde GLP-2 reseptörleri bulunmakta, GLP-2 kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır. Sonuç olarak T2DM'de azalan GLP'ler kemiğin yoğunluğundan bağımsız olarak kemik kalitesini azaltır ve kemik kırılganlığını artırır. Bunun yanı sıra Tip 2 DM'lu hastaların düşme riskinin yüksek olması kırık riskindeki artımayı açıklamaktadır.

Diyabetiklerde düşme riskini artıran faktörler:

- Düşük serum 25OHD düzeyleri
- Görme kusuru, baş dönmesi atakları
- Periferik nöropati, inme, insülin tedavisine bağlı hipoglisemik ataklar
- Algılama kusurları
- BMİ düşüklüğü, dengesizlik
- Yürüme güçlükleri, basınç hissini kaybı
- Hiperglisemi sebebiyle noktüri ve bu sırada düşme
- Üriner inkontinens
- Otonom nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon, tansiyon düzensizlikleri

- Alt ekstremitte ağırları ve güç kaybı
- Retinopatiye bağlı görme kaybı
- Ayak şeklindeki değişiklikler (Charcot eklemi)
- Çok sayıda (>4) ilaç kullanıyor olmak

Diyabetes mellitusa yol açan Cushing sendromu, hemokromatoz gibi durumlarda ise daha ciddi kemik kaybı meydana gelmektedir. Tip 2 DM’de yapılan “Rotterdam Study”de 792 yaşlı hasta incelenmiştir. Tip 2 DM’ta kemik yoğunluğunun, 5863 non-diyabetik kontrol vakasından daha yüksek olmasına rağmen kırık riskinin 1,33 kat arttığı gösterilmiştir. Alt grup incelemesinde bozulmuş glukoz toleransı olanlarda kırık riskinin artmadığı ortaya konulmuştur. SOF Çalışmasında tip 2 DM’lu 9704 kadın, 9.4 yıl takip edilmiştir. DM’lu 629 hastanın diyabet süresi 9.2 yıl olarak bildirilmiştir. Hastaların %16’sının insülin kullanmakta olduğu, BMI ve yaş düzeltilmesi yapıldıktan sonra dahi KMY’nin kontrollara göre yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Bu hastalarda düşme RR:2,78 bulunmuştur. Napoli ve ark.larının yaptığı meta-analizde düşmeden bağımsız kırık riski 2.7 olarak bildirilmektedir. Görme azalması, düşme, egzersiz, nöropati, benzodiazepinlerden kaynaklanan fraktürlere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile diyabetin fraktür riskini artırdığı anlaşılmıştır. Diyabette kullanılan tiazolidinedionların da kemik üzerine olumsuz etkileri olduğu anlaşılmıştır. Bu ilaçlar, PPAR- γ üzerinden osteoblastogenesi azaltıp, adipogenezisi indüklerler. Roziglitazon, IGF-1, IGF-2, IGF-4, IGF-1R yi azaltır. 4 yıl takip edilen 3075 erişkinde (yaş >70) troglitazon, pioglitazon ve roziglitazon BMD’yi azaltmıştır. Bir meta-analizin sonuçlarına göre 16 hafta ile 3.5 yıl arasında pioglitazon kullanımı 8157 hastada %2,6 kırığa sebep olurken, 7442 kontrol vakasında %1,7 kırık meydana gelmiştir (p<0,05). Pioglitazon alan her 52 hastadan 1’inde, buna karşılık plasebo alan her 90 hastadan 1’inde kırık olduğu görülmüştür. En sık kırıklar distal alt ve üst ekstremitede, kal-

ça ve vertebrada oluşmuştur. Erkeklerde kırık riski artışı olmamıştır. T2DM’de bazı belirteçler kırık riskini öngörmeye yardımcı olabilir. Serum ve idrar pentosidin düzey artışı T2DM’de vertebra kırık artışı ile koreledir. Serum endojen solubl RAGE artışı vertebra fraktürleri ile ters korelasyon gösterir. T2DM’de serum sklerostin kırıklarla pozitif korelasyon, T1DM de negatif korelasyon gösterir. Osteosit markeri periostin de gelecekte belirteç olarak kullanılabilir.

Diyabetlide osteoporoz tedavisi

Sıkı glisemik kontrolün kırıkları arttırıp arttırmadığı sorgulanmaktadır. İnsülin kullanan kadın ve erkeklerde düşme riskinde artış bildirilmektedir. İnsülin tedavisi erkeklerde kırık riskinde artışa yol açar. Burada bir bias söz konusu olabilir. Çünkü insülin kullananlarda uzun süreli diyabet ve buna bağlı mikrovasküler komplikasyonların gelişmiş olması kırık riskinde artışa yol açıyor olabilir. Fakat 3 yıldan sonra insülin kullanımı kırıkları arttırmamaktadır. ACCORD çalışmasında intensif (HbA1c %6.4) ve standart glisemik kontrol (HbA1c %7.5) grupları arasında kırık bakımından fark bulunmamıştır. Intensif tedavinin kırıkları arttırmadığı savunulmaktadır. Amsterdam çalışması ise kontrolsüz Tip2DM de HbA1c > %7.5 olanlarda kırık riskinin HbA1c<%7.5 olanlara göre %62 fazla olduğunu göstermiştir. Metformin osteoblastik aktiviteyi artırarak osteogenesi artırır. Metformin kullanan hastalarda kırık riskinin %20 azaldığı ileri sürülmüştür. Sülfoniürelere kemik üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir. Buna karşılık tiazolidinedionlar kemik üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Tüm tiazolidinedionlar nonvertebral ve kalça kırık riskinde 3 kat artışa sebep olurlar. Pioglitazon 6 ayda osteokalsinde düşme ve femur boynu, distal radius kemik mineral yoğunluğunda azalma yapar. DPP-4 inhibitörleri ile ilgili 28 çalışmanın meta-analizinde 11880 hasta ve 9175 va-

kalık kontrol grubu karşılaştırılmış, relatif kırık riskinde azalma görülmüştür. SAVOR-TIMI çalışmasında saxagliptinin kırık riskini artırmadığı belirlenmiştir. Buna karşılık Hirsberg ve ark.larının yaptığı bir çalışmada saxagliptinin kırıkları artırdığı sonucu çıkmıştır. Vildagliptin AGE-RAGE etkileşimini azaltarak KMY üzerine olumlu etki yapmıştır. Liraglutidin 52 haftalık LEAD-3 çalışmasında kemikler üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. GLP-1 reseptör agonistlerinin kemik formasyonunda %16 artış yaparak kemik kaybını önledikleri bildirilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinden canagliflozinin kemik kırıklarını artırdığı bilinmektedir. Dapagliflozin ve empagliflozin ile anlamlı olmasa da kırık riskinde artış vardır. Diyabet ve osteoporoz birarada olduğunda verilebilecek antidiyabetik ilaçlar, metformin, sülfonilüre, DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1R agonistleri olabilir. Kemiklerin korunmasında yaşam tarzı değişiklikleri ve diyabet yönetimi çok önemlidir. İyi metabolik ve glukoz kontrolü, orta derece kilo kaybı (sarkopeniyeye dikkat), uygun protein alımı, Akdeniz diyeti, monounsatur yağlar, fındık, tohumlar, uygun kalsiyum alımı (1000 mg tercihan diyetle), hedef kan düzeyini 30 ng/dl seviyesine getirecek ölçüde D vitamini alımı 1000-1500 IU, haftada 150 dakika egzersiz (denge, düşmeyi önleme) ve ağırlık çalışmaları, sigara içilmemesi, sodyum ve alkol kısıtlaması (<3 ünite/gün), kalsitriol ve magnezyum eksikliği olanlarda yerine koyma tedavisi, ilaçların gözden geçirilmesi (glukokortikoid, antihipertansif), görme bozukluklarının düzeltilmesi, kardiyovasküler değerlendirme (düşmelere karşı tansiyon, aritmi kontrolleri) tedavinin ana unsurlarıdır.

Bisfosfonatlar: FIT çalışmasında 54-81 yaşlarındaki 6458 kadın (297 DM) 3 yıl takip edilmiş, çalışmanın sonunda alendronat alan diyabetli kadınlarda lomber vertebrada %6.6, kalçada %2.4 artış sağlanmıştır. Bu sonuç non-diyabetik 6161 kadından daha farklı değildir. Daha ilginç olan plasebo grubunfaki DM lilerin daha

hızlı kemik kaybediyor olmasıdır.

Raloksifen: MORE çalışmasında DM olsun (2300 hasta) veya olmasın (2311) raloksifen kullanan DM'lu kadınlarda vertebral frx riski: 0.70 olarak bulunmuştur.

D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN SEKRESYONU VE İNSÜLİN HASSASİYETİNE ETKİLERİ

Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların 25 OHD düzeylerinin sağlıklı kontrollara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Yeni Zeland'a'da 5677 kişide yapılan bir çalışmada yeni Tip 2 DM tanısı konulanlarda 25OHD düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Daha ilginç 75-g oral glukoz tolerans testinde total insülin konsantrasyonları ile 25OHD düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmış olmasıdır. Pankreas β - hücreleri üzerinde D vitamini reseptörleri (VDR) bulunduğu gösterilmiştir. Pankreas β -hücreleri 1- α hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Bu sayede 25OHD metaboliti, 1,25(OH)2D3 vitaminine dönüşebilmektedir. İnsan insülin geninin promoter bölgesinde D vitaminine cevap elemanı bulunmaktadır. İnsanda 1,25(OH)2D3, insülin reseptör geninin ve peroksisom proliferatör aktivatör reseptör- δ 'nın transkripsiyonunu indüklemektedir. D vitamini eksikliği olan farelerde insülin sekresyonu bozulmuştur. D vitamini suplementasyonu ile bu durum düzeltilenmektedir. VDR mutasyonu olan farelerde insülin sekresyonu ve glukoz toleransı bozulmaktadır. Sıçan pankreas adacık hücrelerinde in vitro olarak 1,25(OH)2D3, insülin sentezini aktive etmektedir. Aynı zamanda 1,25(OH)2D3, serbest yağ asitlerinin meydana getirdiği insülin direncini azaltmaktadır. D vitamini eksikliğinde PTH artmakta, böylece intrasellüler kalsiyum düzeyleri yükselmektedir. Artmış intrasellüler kalsiyum, insülinin post-reseptör etkilerini ve GLUT-4'ü azaltmaktadır. Devamlı olarak artmış kalsiyum, hedef hücrelerde insülin etkisinin azalmasına sebep olur. Pankreas β -hücreleri de insülin salgılamak için akut intrasellüler kalsiyum artışına ihtiyaç duyarlar. Halbuki sitozolik

kalsiyum zaten yüksek olunca insülin salgılanması yavaşlar. Yüksek intrasellüler kalsiyum düzeyleri, kalmodulinin IRS-1'e bağlanmasına yol açarak tirozin fosforilasyonu ve PI3-kinazın aktivasyonunu önler. Artmış PTH düzeyleri ile insülin hassasiyetinin ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) insülin salgılanması ile 25OHD düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OHD düzeyleri ile Tip 2 DM riski arasında ters korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Kan 25OHD düzeylerinin en yüksek olduğu vakalarda Tip 2 DM riski %64 azalmış bulunmuştur. Medikal Araştırma Konseyi Ely Prospektif Çalışmasında 10 yıla kadar takiplerde bazal 25OHD seviyelerinin açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR ile ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Mini Finlandiya Çalışmasında 75. persantil ve üzerindeki 25OHD düzeylerinin erkeklerde Tip 2 DM riskini %82 oranında azalttığı, kadınlarda anlamlı bir fark meydana gelmediği gösterilmiştir. Aktif D vitamini metabolitlerine göre konvansiyonel D vitamininin insülin sekresyonunu daha iyi düzelttiği anlaşılmıştır. Ancak bir kere β-hücreleri tükendikten sonra D vitamini etkisini kaybetmektedir. Toplam 3 yıl boyunca günde 700 İÜ D vitamini ve 500 mg kalsiyum sitrat suplementasyonu yapıldıktan sonra bozulmuş açlık glisemisi bulunan bireylerde HOMA-IR'nin düzeldiği gösterilmiştir. Genel olarak D vitamini eksikliği bulunan kişilere D vitamini suplementasyonu yapıldığında insülin sekresyonu ve insülin direnci iyileşmektedir. D vitamini depoları yeterli olan kişilerde ilave D vitamini verilmesi bir yarar sağlamamaktadır. Hemşireler Sağlık Çalışmasında 83779 kadın 20 yıl boyunca takip edilmiş, günde 1200 mg kalsiyum ve 800 İÜ D vitamini suplementasyonunun Tip 2 DM riskini %33 azalttığı ortaya konulmuştur. Mini Finlandiya Sağlık İzlem Çalışması 4097 kişide 17 sene içinde bazal 25OHD seviyeleri ile Tip 2 DM ortaya çıkma sıklığı arasında ters korelasyon

bulduğunu göstermiştir. Sonuç olarak hem tip 2 DM profilaksisinde, hem de diyabet ortaya çıktıktan sonra tedavisinde D vitamini ve kalsiyumun önemli rolü vardır diyebiliriz.

Sonuç

- T2DM de artmış BMD kemik yapının sağlam olduğu yanlış fikrini vermektedir.
- DM süresi uzadıkça ve diyabet kontrol altına alınmadıkça kemikteki bozulma o kadar fazla olmaktadır.
- β-hücre azalması, ROS, sitokinler, AGE kemik yapısını bozar.
- DM de kemik döngüsü yavaşlamıştır.
- Osteoporoz ilaçları diyabetiklerde nondiyabetiklerdeki kadar etkilidir.
- Osteoporoz ilaçları yeni diyabete yol açmamaktadırlar.
- Diyabet ve osteoporoz birarada olduğunda tercih edilecek antidiyabetik ilaçlar, metformin, sülfonilüre, DPP-4i, GLP-1RA olmalıdır.

Kaynaklar

1. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes mellitus –induced bone fragility. Intern Med 57: 2773-2785, 2018.
2. Starup-Linde J, Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis: cause for concern? European Journal of Endocrinology 173, R93–R99, 2015.
3. Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, et al. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition. Osteoporos Int 27:1931–1951, 2016.
4. Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes. Diabet Med 26: 45, 2009.
5. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Densitometry: Assessment and Management of Musculoskeletal Health, 20,(3), 432–443, 2017
6. Shah1 VN, Harrall KK, Shah CS, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. Osteoporos Int 28:2601–2610, 2017.
7. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality

- in patients with diyabetes mellitus. *Osteoporosis International* 29:1721–1736, 2018.
8. Kruse C. The New Possibilities from “Big Data” to Overlooked Associations Between Diyabetes, Biochemical Parameters, Glucose Control, and Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports* 16:320–324, 2018.
 9. Paschou S, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 Diyabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3621–3634, 2017.
 10. Saha MT, Sievanen H, Salo MK, et al. Bone Mass and structure in adolescents with type 1 diyabetes compared to healthy peers. *Osteopor Int*, 20: 1401, 2009.
 11. McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type 1 diyabetic bone loss. *J Cell Biochem*, 102: 1343, 2007.
 12. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diyabetes: update of a population based study. *J Bone Miner Res*, 23: 1334, 2008.
 13. Isanne G, William S, Leslie D. DXA-Based Measurements in Diyabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int* 100:150–164, 2017.
 14. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L., Diyabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in Type 1 and 2 diyabetes. *Calcif Tissue Int*, 84: 45, 2009.
 15. Angelo Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 23:293–302, 2018.
 16. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of of the metabolic syndrome versus bone mineral density in patients with type 2 diyabetes. *Bone*, 45: 124, 2009.
 17. Hofbauer LC, Brueck C, Singh S, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diyabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 22: 1317, 2007.
 18. Kemmis K, Stuber D. Diyabetes and osteoporotic fractures. *Diyabetes Educator* 31: 187, 2005.
 19. Napoli N, Chandran M, Dominique D. DD., et al. Mechanisms of diyabetes mellitus-induced bone fragility *Nature Reviews*, 13: 208, 2017.
 20. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 Diyabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int* 100:528–535, 2017.
 21. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N., et al. Diagnosis and management of bone fragility in diyabetes: an emerging challenge. *Osteoporosis International* 29:2585–2596, 2018.
 22. Schwarz AV. Efficacy of Osteoporosis Therapies in Diyabetic Patients *Calcif Tissue Int* 100:165–173, 2017.
 23. Anagnostis P, Stavroula A. Paschou SA, Gkekas NN, et al. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diyabetes mellitus: a systematic review. *Endocrine* 60:373–383, 2018.
 24. Lecka-Czernik B. Diyabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diyabetologia* 60:1163–1169, 2017.

ÖNERİLEN HEDEFLERE ULAŞMADA AVRUPA ÖZELİNDE DİYABET CAMİASININ YÜZLEŞTİĞİ SORUNLAR

Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ^{1,2}

¹ İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

² Florence Nightingale Hastaneleri, Uluslararası Diyabet Merkezi, İSTANBUL

ÖZET

Diyabetli hastalarda yoğun risk faktör kontrolünün olumlu etkileri küçük ve büyük çaplı çalışmalarda ortaya konmasına karşın, önemli bir soru bu yüz güldürücü sonuçların ne derecede hastaların gerçek hayatına yansıtıldığıdır. Diyabet ve diyabete bağlı uzun dönem organ hasarlarında tanı, takip ve tedavideki gelişmelere karşın, diyabetli kişi sayısındaki dolayısıyla yükündeki artış aslında bu konuda istenen seviyelerin çok daha gerisinde olduğumuzu göstermektedir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu Avrupa Bölgesi (International Diabetes Federation (IDF) Europe) bu konuyu irdelemek amacıyla bir rapor yayınladı. Rapor sağlık sistemi, sağlık çalışanları ve diyabetli hasta olmak üzere üç perspektifi kapsamaktadır. Yayınlanmış literatür ve sosyal medyanın gözden geçirilmesinin yanı sıra, Avrupa'daki IDF üye organizasyonlarına da anket uygulandı. 38 ülkedeki üye organizasyonlardan yanıt alındı. Sıklıkla belirtilen sorunlar aşağıdadır.

Sağlık sistemleri açısından ulusal diyabet programları/stratejileri, ulusal diyabet kayıtları, sağlık çalışanları ve hastaların görüşlerinin alınmaması ve kaynakların yetersiz ve düzensiz dağılımı önde gelen sorunlar olarak rapor edildiler. Sağlık çalışanları seviyesinde en sık karşılaşılan zorluklar yeterince desteklenmeyen ve implamante edilmeyen koruma programları, kısıtlı konsültasyon zamanı, sağlık çalışanları arasında yetersiz iletişimdir. Diyabetli hastalar tarafından en sık belirtilen engeller ilaç tedavisi veya yaşam tarzı değişikliklerine zayıf uyum, diyabet bakımı için hasta/aile becerisinin kısıtlılığı ve yetersiz aile hekimiydi. Gerek bu rapor gerek diğer başka çalışmalar, diyabet yükünde olumlu değişiklik yaratmak için yeni araştırmaların yanı sıra, kanıtı dayalı sonuçların hastaların gündelik hayatına uygulanmasına da odaklanmamız gerektiğini göz önüne sermektedir.

ABSTRACT

CHALLENGES FACED BY THE DIABETES COMMUNITY IN REACHING THE RECOMMENDED TARGETS WITH A FOCUS ON EUROPE

Small and large scale studies have clearly shown the favourable effects of intensified risk factor control in people with diabetes, but, an important question is, whether these favourable outcomes are translated into the real lives of people with diabetes. Despite the advances in the diagnosis, follow-up and treatment of diabetes and related long-term organ damages International Diabetes Federation (IDF) Europe has published a report to examine this. The report included three distinct perspectives: healthcare systems, healthcare professionals and people with diabetes. Besides reviewing the published literature and the social media, the IDF member organizations in Europe were surveyed as well. Member organizations from 38 countries have responded. Most common identified barriers were as below. From a healthcare system perspective, the member organizations reported that the most common barriers are related to problems with national diabetes programs/strategies, with national diabetes registries, lack of involvement from healthcare professionals and persons with diabetes; and ineffective or uneven distribution of resources. The most common barriers at the level of healthcare professionals identified were poorly supported and implemented prevention programs, limited consultation time, ineffective communication between healthcare professionals. The most common barriers at the level of the people with diabetes were expressed as poor adherence to medication or lifestyle change, limited patient/family skills to properly manage diabetes and poor family education. This report and other studies show that besides further research we should also focus on the translation of the evidence base into the real life of patients in order to create a favourable change in the diabetes burden.

Giriş

Diyabet halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızdadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) 2019 tahminlerine göre dünyada yaklaşık 351.7 milyon kişi diyabet hastasıdır, bunların 59.3 milyonu ise WHO Avrupa Bölgesi ile örtüşen IDF'in Avrupa Bölgesinde (IDF Europe) yaşamaktadır.

Üzücü olan 1990 ve 2000'lerde dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda, sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile %58'e varan rölatif risk azalmalarının sağlanmıştı. Bu sonuçlara rağmen, Avrupa'da erişkin popülasyonunda diyabet prevalansı 2000 yılında %4.9 iken, yaklaşık 20 yıl sonra bu oran %8.9'a çıkmıştır.

Daha da düşündürücü olan, Avrupa'da bile, diyabeti olan 2 kişiden biri halen hastalığının farkında değildir.

Diyabete bağlı uzun dönem organ hasarlarına gelince, görmeyi tehdit eden diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybı zamanında tanı ve tedavi ile önemli ölçüde önlenbilmesine karşın, halen gelişmiş ülkelerde dahi önde gelen önlenbilir körlük nedenleri arasında yer almaktadır.

Bu nedenden ötürü, IDF Europe 2017 sonunda güçlü bilimsel kanıtların gerçek hayata geçirilmesindeki zorlukları irdeleyen bir rapor yayınladı.

Avrupa'da var olan veya algılanan bariyerlerde güncel durum

IDF Europe raporda sorunu 3 farklı perspektiften incelemektedir: Sağlık sistemleri, sağlık çalışanları ve hastalar. Veriler ise literatür taraması, IDF Europe bölgesindeki üye organizasyonlardan elde edilen veriler ve sosyal medya analizi olmak üzere üç farklı kaynaktan elde edilmiştir.

IDF üye örgütlerinin bir kısmı sadece hastalardan, diğer bir kısmı sadece sağlık çalışanlarından büyük çoğunluğu ise hem hasta hem de sağlık çalışanlarını kapsadığından, Haziran 2017-Ağustos 2017 arasında yürütülen çalışmada üye organizasyonlara hastalar ve sağlık çalışanları için ayrı soru anketleri hazırlanarak gönderildi. IDF Europe bölgesindeki 47

ülkesinden 38 ülkedeki (ülkelerin %81'i) üye organizasyondan 56 cevap alındı.

Sağlık sistemleri

IDF Europe üye örgütlerinin en sık bildirdiği engeller ulusal diyabet programları/stratejileri, ulusal diyabet kayıtları, sağlık çalışanları ve hastaların sağlık sistemleri ile ilgili kararların verilme sürecine yeterli derecede yer verilmemesi, ve kaynakların yetersiz ve düzgün dağıtılmaması ile ilgiliydi.

Hem sağlık çalışanları hem de hastaların anketinde karşılaşılan en çarpıcı sonuçlardan biri organizasyonların günümüzde diyabeti ülkelerinde halen orta ölçekte önceliklerden biri olarak algılamalarıydı.

Sağlık sistemlerinin stabilitesi sorgulandığında yine her iki grupta orta derece olarak algıliyordu.

1990'lardan beri gerek Avrupa gerekse global düzeydeki IDF, Dünya Sağlık Örgütü,, Birleşmiş Milletler gibi uluslararası örgütler ulusal diyabet programlarının geliştirilmesi ve uygulanmasını önermelerine karşın, üye organizasyonlardan sadece 22'si (%58) ülkelerinde ulusal diyabet programı uygulandığını bildirdi.

Ulusal diyabet programlarının hedef kitleleri farklılık göstermekteydi; 10'u genel popülasyonu kapsarken, 19'u diyabet açısından riskli grupları, 22'si tip 2 diyabetli olan kişileri, 17'si gestasyonel diyabetli kişileri kapsamaktaydı. 22 ülkeden 13'ünde program/stratejilerin implamantasyonu izlenirken, yine 13 ülkede etkileri de değerlendirilmekteydi.

Sadece 15 ülkede (%39) ülkede ulusal diyabet kaydı bildirilmekteydi. Bunlardan 13'ünde sistem periyodik raporlar da yayınlıyordu. 15 ülkeden sadece 3'ünde hastalar kayıtlara ulaşabiliyordu. En az 6 ülkede kayıtlarla ilgili bilgiler halka açık değildi.

Sonuçta gerek ulusal diyabet programları gerekse diyabet kayıtlarında iyileştirilmesi gereken birçok soruna işaret ediliyor. Ulusal diyabet programları/stratejileri ile ilgili başlıca problemler yapıları, uygulamaları, izlem ve değerlendirilmeleri olarak sıralanmaktaydı. Ulusal diyabet kayıtları ile ilgili sorunlarda da benzer olarak yapısal ve kul-

lanımları öne çıkmaktadırlar, IDF Avrupa'daki üye örgütler Avrupa ülkelerinde ilaçlara ve sağlık hizmetlerine adil ulaşım olsa da, ilaçlara ve tıbbi cihazlara ulaşımında düzensiz dağılımın ve hastaların ek ödeme yapmasının önerilen tedaviye uyumu azalttığını düşünüyorlar. Gelir seviyesi düşük ülkelerde ise fiyatlandırma, tıbbi malzemelerin yokluğu en sık karşılaşılan sorunlar olarak öne çıkıyordu.

Sağlık çalışanları

IDF Avrupa Bölgesi'ndeki üye örgütlerin sağlık çalışanlarına yönelik sorgulamasında öne çıkan engeller yeterince desteklenmeyen ve de uygulanmayan birincil, ikincil veya üçüncül korunma programları, kısıtlı vizite zamanı, sağlık çalışanları arasında yetersiz iletişim, entegre ve/veya ekip çalışmasının olmaması idi. Literatüre bakıldığında ise tedavi masrafları, hastaların insülin kullanımına direnci, medikasyon yükü ve komplikasyon korkusu en çok rapor edilenlerdi.

Sağlık çalışanları anketine yanıt veren üye organizasyonlarından %26'sı uluslararası rehber ve önerileri, %63'ü ulusal düzeyde geliştirilen rehberleri, %11'i ise local geliştirilmiş rehberleri takip ettiklerini bildirdi. Rehberlerin çoğu önerilerinde IDF, European Association for the Study of Diabetes (EASD), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) veya American Diabetes Association (ADA)'yı referans alıyor.

Hemen tüm ülkelerde ulusal diyabet rehberleri veya klinik protokoller olmasına karşın, bölgeler arasında yine uygulamada ve izlemde farklılıklar öne çıkıyor.

Ülke rehberlerinin %26'sı 2 yılda bir, %32'si 3 yılda bir gözden geçirilip gerekiyorsa güncelleniyor.

Ulusal politikalarla ilgili olarak, ankete katılan ülkelerden %37'sinde diyabet hizmetleri ile ilgili sağlık çalışanlarından geri dönüşü istendiği, %47'si yeni diyabet politikaları geliştirilirken konsülte edildiklerini bildiriyor.

Sağlık çalışanları açısından diğer belirtilen zorluklar diyabet rehberlerindeki ifade ve uygulama stratejileri, terapötik inertia ve yeter-

siz bağlamsal destek idi.

Hem literatür hem de IDF Europe anketi sağlık çalışanlarının mevcut diyabet rehberlerini tam olarak uygulamadığını düşündürmekteydi. Cevap verenlerin %35'i rehberlerin uygulanmasının izlendiğini bildirirken, sadece %25 verilen sağlık hizmetlerinin etkisinin değerlendirildiğini bildirmekteydi.

IDF Europe üye organizasyonların sorgulamasında katılanlardan sadece 4 ülkede hasta ve ailelerine yönelik fiziksel aktivite, diyet, metabolik kontrol, uyum ve ayak bakımına yönelik düzenli diyabet eğitimi vardı.

Yaklaşık %75 ülkede hasta veya yakınlarına yönelik sürekli eğitim önerilmemekteydi.

Diyabetli hastalar

IDF Europe üye anketine katılanlar hastalar açısından en sık karşılaşılan engelleri ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumsuzluk, diyabetin düzgün yönetimi için hastanın/ailesinin becerisinin olmaması, diyabetli hastanın yeterince cesaretlendirilmemesi ve aile eğitiminin yetersizliği olarak ifade edilirdi. Uyum diyabet yönetiminde en önemli bileşen olarak öne çıkmaktaydı. İlaç tedavisine düşük uyum literatürde de bildirilmektedir (bazı çalışmalarda %20'den az). Yaşam tarzı değişikliklerine uyum biraz daha yüksek görünüyor. Çalışmaya katılanlardan yarısı beslenmede değişiklik yaptıklarını söylerken, ankete katılanlardan %17 ila %70'i fiziksel aktivite önerilerine uyduklarını ifade ediyordu.

Sosyal medyada diyabetli hastalarla ilişkili en sık tartışılan başlıklar destek, eğitim ve bakım veya ilaca ulaşılabilirlik idi. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette en negatif duygular destek, eğitim ve maliyet ile ilişkiliydi.

Sosyal medya

Sosyal medya araştırmasında en sık tartışılan konular destek, eğitim ve ulaşılabilirlikti.

Diyabet kontrolünde en sık engel algısı destek, eğitim, diyabetin maliyeti ve ulaşılabilirlik alanlarındaydı. Paylaşımlar özellikle sağlık bakımı ve ilaçlar - reçetesiz ilaçlar veya düşük fiyatlı ilaçlar; eğitim atölyeleri/toplantıları, kamplar, aktiviteler veya programlar;

ilaçlara, destek veya bakıma ulaşım; uygun fiyatlı tedavi; hasta destek grupları; diyabette özbakım, diyabet bakımında çocuktan erişkin kliniklerine geçiş; diyabet eğitimi; diyabetin önlenmesi; psikolojik ve sosyal problemler ile ilişkiliydi.

Diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında diyabetle ilgili paylaşımların insidansı en yüksekti. Diğer kronik hastalıklarda ölüm korkusu en sık ele alınan konu iken, diyabetle ilgili olarak yaşam tarzının iyileştirilmesi idi.

Sonuç

Bilimsel çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar hastaların gerçek hayatına yansımada diyabet yükünde olumlu bir değişiklik beklentisi gerçekçi değildir. Bu rapor Avrupa genelinde hem hastalar hem sağlık çalışanları hem de sağlık sistemleri seviyelerinde ciddi sorunlar olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenle IDF Europe'un önerilerini şöylece sıralamıştır:

-Diyabet kanıtlarının uygulaması lokal şartlara göre şekillendirilmelidir.

-Sağlık hizmetlerinin verilmesinde, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde ve terapötik inertiayı azaltmada insan, finans ve diğer kaynakların etkin idaresi için stratejilere ihtiyaç

vardır.

-Öncelik sağlık çalışanlarının ve diyabetli hastaların eğitimine verilmelidir.

-Diyabet insidansının azaltılmasında uygun korunma stratejileri hayati önem taşımaktadır.

-Alışkanlıkları değiştirmede daha etkin yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

-Tüm paydaşlar diyabet yükünü ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik politika ve girişimlerde aktif olarak yer almalıdırlar.

Ülkemizde, Avrupa'da ve dünyada çeşitli programlar/modeller başarıyla uygulanmaktadır. Bu programların yaygın olarak paylaşılması ve lokal şartlara göre şekillendirilmesi bu engellerin aşılmasında daha çabuk yol almamıza yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. IDF Diabetes Atlas. 9th Ed, International Diabetes Federation 2019.
2. International Diabetes Federation European Region. Integrating diabetes evidence into practice: Challenges and opportunities to bridge the gaps. Eds: Khunti K, Andricic C, Karadeniz S, Lalic N, Makrilakis K, Pall N, Quinn L, Sarahemo M, Vlasenko I. International Diabetes Federation Europe 2017

DİYABETLİ BİREYİN SOSYAL YAŞAMDA KARŞILAŞTIĞI GÜÇLÜKLER: ERİŞKİN DÖNEMİ

Doç. Dr. Selda ÇELİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Hemşirelik Fakültesi

Diyabet, bireyi fiziksel, ruhsal, duygusal ve sosyoekonomik yönleriyle çok boyutlu olarak etkileyen kronik bir hastalıktır. Hem pratik olarak hem de duygusal açıdan hastalık yönetiminin sürdürülmesini gerektirdiği için sadece bireyi değil, aynı zamanda ailesi üzerinde de yaşam boyu bir yük teşkil eder. Diyabetli bireyler aile ve toplumda bilinmezlik, ön yargılar ve strigmadan dolayı iş yaşamı, evlilik gibi gelişimsel görevleri yerine getirmede ve sosyal yaşamlarında sorunlar yaşamaktadırlar. Bu sorunlarla etkili baş edememe diyabetli bireylerin hastalığın yönetimini istenen düzeyde gerçekleştirememelerinin bir nedeni olabilir. Diyabetli bireylerin psikososyal boyutlarını inceleyen 13 ülkede 5000 diyabetli birey ve 3000 diyabet sağlık bakım profesyonelleri ile gerçekleştirilen ülkemizin de içerisinde bulunduğu kapsamlı uluslararası çalışma DAWN çalışmasıdır. Çalışmanın ilk hedefi diyabet hastaları, aile üyeleri ve sağlık uzmanları arasında etkin ve başarılı bir diyabet tedavisine ulaşmak için potansiyel engelleri ve tedaviyi kolaylaştırıcı faktörleri değerlendirmektir. Çalışmada diyabetli bireylerin %41'inin psikososyal iyilik halleri yetersiz bulunmuştur. Bu sorunların bireylerin diyabet öz bakımını olumsuz etkilediği ve hastaların yalnızca %10'unun psikososyal bakım aldığı belirlenmiştir. Ayrıca, Türkiye'de tedavi alan Tip 2 diyabetlilerin %54'ü diyabetin kendileri için bir sorun teşkil ettiğini belirtmektedir. İnsülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda bu oran %80 olarak bulunmuştur.

Diyabet ve ruhsal hastalıklar; diyabetli bireylerde orta ya da ciddi düzeyde depresyon, anksiyete ve uyum güçlükleri en sık karşılaşılan ruhsal sorunlardır. Prevelans çalışmalarında diyabetlilerin bir yıllık izlemlerinde %10-15 oranında major depresyon görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca %40'ında anksiyete semptomlarının görüldüğü, %14'ünde ise genel anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmektedir.

İş yaşamı; diyabetli yetişkin bireylerin %48'i işsizdir. Diyabet iş sahibi olma ve çalışma yaşamının sürdürülebilmesinin önünde bir engeldir. Bazı diyabetliler işe alınmama endişesi nedeniyle diyabetli olduklarını iş başvurusu sırasında söylememektedir. Son yıllarda devletin iş yaşamında yaptığı yeni düzenleme gereği, artık diyabetliler de engelli kapsamına alındığından, bu bağlamda bir nevi pozitif ayrımcılıktan yararlanmaktadırlar. Kurumlar ve şirketlerin yasa gereği belirli bir oranda engelli çalıştırma zorunluluğu vardır. Bu durumda işveren, ileri derecede fiziksel engelli kişileri işe almak yerine genelde tip 1 diyabetli bireyleri işe kabul etmektedir.

.....İş yerimde hiç kimse hasta olduğumu bilmiyor, söylemedim. Hasta bir insanla kimse çalışmak istemez. İşimi kaybetmek istemiyorum. Ara öğün yemem gerekiyor ama karşıda kamera var. Yönetici sürekli izliyor, yiyemezsin. Hasta olduğumu öğrenirlerse işimi kaybederim..

Vardiyalı çalışma; ışık, sıcaklık ve beslenme dünyada 24 saatlik periyotta düzenlenmiş ve canlılar bu hayat döngüsü içindeki değişimlere adapte olmuştur. Normal bir günlük adaptif yaşamda gündüz saatlerinde beslenme, egzersiz ve çalışma hayatı varken gece bunların yerini uyku alır. Vardiyalı yaşamda biyolojik saat etkilenmekte; obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları içeren metabolik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Yeme alışkanlıklarının ve yeme zamanlarının değişmesi, fiziksel aktivite ve değişiklikler hormonlardaki dalgalanmalar, optimum insülin dozlarında sürekli değişikliklere neden olmakta ve diyabetlinin diyabet yönetimini zorlaştırmaktadır. Uyku süresinin bir gece azaltılmasının besin tüketiminde %22'lik artışa, ayrıca kahvaltıda ve akşam yemeğinden önceki açlığın daha şiddetli olmasına neden olduğu bildirilmektedir. Özellikle glisemik dalgalanmaları olan ve komplikasyonu olan diyabetliler için çalışma saatleri yeniden düzenlemeli, vardiya da sağlık hizmetlerine kolay ulaşılabilme için tedbirler alınmalıdır.

Sosyal güvence; ülkemizde onsekiz yaş üzerindeki kız çocuğu evlenene, erkek çocuk üniversiteyi bitirene kadar ailenin sosyal güvenecesinden yararlanmaktadır. Çocuk bu özelliklere sahip değilse 18 yaşına girdiğinde ilaçsız ve tedavisiz kalmaktadır.

Evlilik; toplumda diyabetle ilgili önyargı ve sitigmadan dolayı diyabetlilerde evlenme ile ilgili sorunlar görülmekte, hastalığı gizleme ya da karşı cinsle ilişki sorunu yaşayabilmektedirler. Aynı zamanda çocuk sahibi olabileme ya da engelli çocuk sahibi olma konusunda endişe duyabilmektedirler.

.....Nişanlıyım ve onu çok seviyorum. Hasta olduğumdan haberi yok. Beni normal bir insan sanıyor. Onun yanında o ne yaparsa ben de onu yapıyorum, yemek sınırı tanımıyorum, insülin yapmıyorum. Diğer zamanlarda da fark etmemesi için insülini bacağıma ve göbeğimden yapıyorum. Onu kaybetmekten korkuyorum.

....Evlendiğim zaman çocuğum sakat doğar ya da benim gibi hasta olur her gün iğne yapılmak zorunda olur diye korkuyorum. Bu nedenle karşı cinsle ilişkilerim iyi gitmiyor.

Sosyo ekonomik sorunlar; ekonomik sıkıntılarının olması ve bu nedenle gerekli olan beslenme, barınma, güvenlik ve konusunda yeterli olamama sosyo-ekonomik sorunlar arasında yer almaktadır. Özellikle il dışından hastanelere kontrollere gelmesi gereken diyabetlilerin ekonomik problemlerinden dolayı yol parası, izinler vb konularda sıkıntı yaşamaları kontrolleri engelleyebilmektedir. Araştırma sonuçlarına göre, yaşlı nüfusun yüzde 56'sı herhangi bir gelire sahiptir. Yaşlı kadınların sadece yüzde 6'sı kendisine ait emekli maaşına sahiptir. Kadınların yüzde 10'u yaşlılık aylığı almaktadır. Maddi imkanlar konusunda zorluk çeken yaşlı diyabetlilerde sağlıklı ortamlarda yaşam ve sağlık hizmetlerine ulaşım konusunda güçlükler oluşmaktadır.

Seyahat; diyabet seyahat için bir engel olarak görülmektedir. Yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği seyahatte glisemi düzeyini etkileyebilir. Yolculuk esnasında beklenmedik problemlerle karşılaşılması kan şekeri kontrolünü düzensiz hale getirebilir. Kısa bölgesel bir yolculukta problemler daha az iken, uzun yolculukların önceden dikkatlice planlanması gereklidir. Özellikle yaşlı diyabetlilerde çocuklarının yaşadıkları şehirlerde dönemsel ziyaretler diyabet tedavisine uyum ve düzenli kontrollerin yapılmasını engellenebilmektedir.

Akut ve kronik komplikasyonların varlığı; gelişen akut komplikasyonlar bireyin günlük rutinini aksatmata, hastaneye yatışları ve acile başvuruları arttırmaktadır. Örneğin kişinin sık sık hipoglisemi atakları yaşaması iş veriminin düşmesine, işten çıkarılmasına, araç kullanamamasına vb. neden olabilir. Ampütasyon, böbrek hasarı veya körlük gibi diyabetle ilişkili komplikasyonlarla mücadele-

le etmek, kişinin duygusal ve psikolojik durumunun etkilenmesinden mali durumunun bozulmasına kadar birçok kişisel sonuca yol açabilmektedir. Yapılan çalışmaların yaklaşık üçte birinde “gelecekle ilgili ve olası diyabet komplikasyonlarıyla ilgili kaygılar” ciddi bir konu olarak bildirilmiştir.

Sosyal stigma; diyabette stigma özellikle şiddetlidir ve çeşitli olumsuz etkileri vardır. Diyabet ile ilişkili toplumsal damgalamanın yanı sıra kendi kendine damgalama, diyabetlilerin mental sağlığı ve sağlıklı yaşam hissi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Diyabetin bulguları, insülin enjekte etmekle ilgili yaygın endişe, sosyal utanç, toplum reddi, kendi kendine bakım ve diyabetli birey olmasından dolayı evlilik şansının düşük olması diyabetle ilgili damganın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerinden sadece bazılarıdır. Diyabetli kişilerde damgalanma nedenleri arasında suçlama, korku, tiksinti ve sosyal normlar sayılabilir. Diyabetle ilgili stigma, muhtemelen hem diyabetli kişiler hem de diyabeti olmayan insanlar adına korku ve tiksinti duyguları ve suçlamaların tutumları ile birlikte sosyal normları uygulama ihtiyacına bağlıdır.

.....*İnsanların bakışlarından rahatsız oluyorum, acıyarak bakıyorlar. Uyuşturucumu kullanıyorsun diyorlar. Buna çok üzülüyorum. Dışarıda olduğum zaman insülinimi yapmıyorum. Kimsenin hasta olduğumu bilmesini istemiyorum, “ay çok kötü” dediklerinde kendimi küçülmüş hissediyorum.....*

Yaşlı diyabetlilerin sorunları; ileri yaşlı diyabetliler tek başına kan glukozunu ölçmek, insülin yapmak, düzenli hastaneye gitmek vb. gibi tedavi ile ilgili uygulamaları yapmak konusunda güçlük yaşamakta çoğu zaman aile bireylerinden konu ile ilgili yardım almaktadır. Türkiye’de aile bireyleri arasındaki bağın halen güçlü olması, yaşlıların yaşam alanlarını belirlemedeki tercihlerinde zaman zaman olumlu yönde etkili olmaktadır. Aksine özellikle aile desteği eksik ve ba-

kım ihtiyacı olan grupta diyabet yönetiminin sağlanması oldukça zordur. Yaşlı diyabetliler hastanelerdeki gerek hasta yoğunluğu gerekse yaşlılık sorunları nedeniyle de güçlük yaşamaktadır. Bu bağlamda, evde bakım hizmetlerinin verilmesi ve bu hizmetlerin yaygınlaştırılmasına büyük oranda ihtiyaç vardır.

Huzurevlerine, ekonomik gücü yerinde olmayan, kanunen kendisine bakmakla yükümlü kimsesi bulunmayan ya da kanunen kendisine bakmakla yükümlü kimsesi olan fakat yükümlülerin ekonomik gücü yeterli olmayan yaşlılar ücretsiz, ekonomik gücü yerinde olan ancak sosyal yoksunluk içinde bulunan yaşlılar ücretli olarak kabul edilmektedirler Huzurevlerine alındıktan sonra zaman içinde bazı yaşlılarda bedensel ve zihinsel fonksiyon kayıpları nedeniyle sürekli yatağa bağımlı hale gelme veya kontrol altında bulundurulma sorununun ortaya çıkması, ayrıca, evlerinde bu duruma düşmüş, aile yanında bakımı güçleşen yaşlıların bakım ve korunmalarının sağlanması, özel bakım hizmetlerini gerekli kılmıştır. Bu nedenle, 60 yaşın üzerindeki yaşlıların bakım ve korunmalarını sağlamak amacıyla, huzurevleri bünyesinde özel bakım bölümleri açılmıştır.

Huzur Evlerinde Yaşayan Diyabetlilerin Hakları

- İnsülin, OAD (ŞEKER hapları) ve tüm diyabet ilaçları temini
- Uygun sıklıkta glisemi takibi yapılması
- Kurum çalışanları ve bakım sağlayıcıların diyabet eğitimi
- Acil durumlarda hastaneye/acil kliniğine sevk
- 3 ayda bir HBA1c ölçümü için sağlık kurumuna gitmesi sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ali S, Stone M, Skinner TC, Robertson N, Davies M, Khunti K: The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev* 2010, 26:75–89.
2. Celik S, Kelleci M, Satman I. The factors

- associated with disease mismanagement in young patients with Type 1 Diabetes: A qualitative study. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*, 3(2), 2015, 84-95.
3. Celik S, Kelleci M, Avcı D, Temel E. Tip 1 diyabetli genç yetişkinlerin hastalığa psikososyal uyumları ve stresle başa çıkma tarzları. *F.N. Hem. Derg.* 23(2): 2105, 105-115.
 4. Celik GS, Kelleci M. Diyabetli hastanın sosyal yaşamdaki görünümü ve problemleri. İçinde: Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. Editörler: Şazi İmamoğlu, İlhan Salman, Sema Akalın, Candeger Yılmaz, Serpil Salman. TEMD Diabetes Çalışma ve Eğitim Grubu, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Aralık Sayfa 237-41, Ankara, 2015.
 5. Karaca Sivrikaya S, Kaymak Özsezer G. Diyabet ve sitigma. *Hemşirelik Forumu, Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon*, 9(2), 2017, 67-73.
 6. Kelleci M, Gölbaşı Z, Çelik S, Aydemir E. Correlates and depression among married women outpatients with Type II diabetes: an exploratory study, *Cumhuriyet Medical Journal*, 38, 2016, 98-109.
 7. Kutlutürk F. Diyabet ve Vardiyalı Çalışma. *Türk Diyabet Yıllığı 2016-2017*, 73-5.
 8. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabetic Medicine* 2005; 22; 1379–85.
 9. Schiøtz ML, Bøgelund M, Almdal T, Jensen BB, Willaing I. Social support and self-management behaviour among patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2012, 29, 654–661.
 10. T.C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı. Türkiye’de Yaşlıların Durumu ve Ulusal Eylem Planı <https://sgb.saglik.gov.tr/Dkmanlar/T%C3%BCrkiye%27de%20Ya%C5%9F-%C4%B1lar%C4%B1n%20Durumu%20ve%20Ya%C5%9Flanma%20Ulusal%20Eylem%20Plan%C4%B1.pdf> Erişim tarihi: 06.12.2019
 11. Thorpe CT, Fahey LE, Johnson H, Deshpande M, Thorpe JM, Fisher EB. Facilitating healthy coping patients with diabetes: a systematic review. *The Diabetes Educator* 2013; 39:33-52.
 12. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler. Ulusal diyabet programı perspektifinde Türkiye’de diyabetin durumu. Yıllık Değerlendirme raporu 2012, 7-10

ISBN: 978-605-88293-4-3