



# TÜRK DİYABET YILLIĞI 2020-2021

Year Book of  
Turkish Diabetology  
2020-2021

Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı  
tarafından hazırlanmıştır



TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2020-2021

TÜRK DİYABET YILLIĞI  
2020-2021  
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDITÖR  
(Writer, Editor)

*Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR (56. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)*

YAYIN YÖNETİM KURULU  
(Executive Editorial Board)

*Prof. Dr. Hasan İLKOVA (Türk Diyabet Cemiyeti Başkanı, 2020 Yılı UDDK Koordinatörü)*  
*Prof. Dr. M. Temel YILMAZ (Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı)*

BİLİMSEL YAYIN KURULU  
(Scientific Editorial Board)

- Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR*  
(56. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)  
*Prof. Dr. İlhan Yetkin (Editör)*  
(57. 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. Mehmet SARGIN*  
(57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)  
*Doç. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN*  
(57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

Yayına Hazırlık ve Grafik-Tasarım: Tuna Yıldırım

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

ISBN: 978-605-74449-1-2

Baskı: Şanofset Hamidiye Mah. Anadolu Cad. No: 50 34408 Kağıthane / İstanbul  
Tel: 0212 289 24 24 Matbaa Sertifika No: 45170

İstanbul, 2021

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	5
Diabetes Mellitus ve Covid-19 <i>Uzm. Dr. Afruz Babayeva, Prof. Dr. İlhan Yetkin</i>	9
Diyabette Bariatrik Cerrahinin Yeri <i>Prof. Dr. Asım Cingi</i>	15
SGLT2 İnhibitörü Tedavisi Alan Tıp 2 Diyabetlide Beslenme Tedavisi <i>Uzm. Hemş. Behice Kahraman</i>	19
Süt Ürünleri Diyabet ve Kardiyovasküler Sağlık: Düşük Yağlı ve Fermente Ürünler, Tüm Yağlı ve Fermente Ürünler, Tam Yağlı ve Fermente Olmayanlara Göre Daha İyi Bir Seçenek mi? <i>Dr. Dyt. Beyza Eliuz Tıpıcı</i>	31
COVID-19 ve Diğer Endokrin Bozukluklar <i>Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy</i>	37
Sirkadiyen Ritim Beslenme Metabolizma İlişkisi <i>Prof. Dr. Candeğer Yılmaz</i>	45
İnsülin Kullanan Diyabetlinin Beslenmesi <i>Uz. Diyetisyen Ceren Yolaçan İşeri</i>	59
Transplantasyon Sonrası Diyabet (NODAT) <i>Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin</i>	63
Diyabetin Akut Komplikasyonlarından Laktik Asidoz <i>Doç. Dr. F. Ela Keskin</i>	73
Sülfonilüreler <i>Prof. Dr. Engin Güney</i>	77
GLP-1 Reseptör Agonistleri: Renal Çalışmaların Sonuçları <i>Prof. Dr. Ersin Akarsu</i>	83
İnsülin Uygulamaları Paneli -Hekim Gözüyle İnsülin- <i>Dr. G. Gonca Öruk</i>	87
Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları ve Diyetisyenin Rolü <i>Dr. Öğr. Üyesi Gözde Artıncı Çolak</i>	91
Obezite ve Diyabet Tedavisinde Kronunutrisyon Uygulanabilir mi? <i>Prof. Dr. Gül Kızıltan</i>	95

Glukokortikoid Kullanan Hastalarda Hiperglisemi Yönetimi <i>Dr. Hakan Doğruel, Prof. Dr. Hasan Ali Altunbaş</i>	101
Diyabetik Ayak Ülseri Tedavisinde Vasküler ve Diğer Cerrahilerin Yeri <i>Prof. Dr. Hakan Uncu</i>	107
OAD - İnsülin Kombinasyonunda İnsülin Kullanımı <i>Prof. Dr. Kamile Gül</i>	111
Diyabet ve Özel Durumlar <i>Uzm. Dr. M. Emre Urhan</i>	115
Prematür Adrenarş ve Kardiyometabolik Risk <i>Prof. Dr. Mehmet Ali Eren</i>	121
D Vitamini Desteğinin Kardiyometabolik Risk Faktörleri Üzerine Etkisi <i>Doç. Dr. Mehtap Evran</i>	125
Diyabetik Ayak Yarası Nedir? Risk Faktörleri, Sınıflandırma, Charcot Ayağı <i>Prof. Dr. Murat Sert</i>	131
Lipoatrofi <i>Hemş. Neşe Koçakgöl</i>	137
Diyabetik Ayağın İnfeksiyon Yönünden Tedavisi <i>Prof. Dr. Neşe Saltoğlu</i>	139
Diyabetli Çocuk ve Adölesanların Sosyal Yaşamda Karşılaştıkları Güçlükler ve Hakları <i>Uzm. Hemşire Nurdan Yıldırım</i>	143
Hipoglisemi <i>Prof. Dr. Okan Bakner</i>	145
Antidiyabetik İlaçların Kalp Yetmezliği ile İlgili Çalışma Sonuçları <i>Prof. Dr. M. Sait Gönen, Uz. Dr. Serdar Şahin</i>	159
Bariyatrik Cerrahi Sonrası Diyabet Yönetimi <i>Doç. Dr. Seda Sancak</i>	155
İnsülin Pompası ve Sürekli Glukoz Ölçüm Sistemleri (CSII, CGMS) <i>Prof. Dr. Şevki Çetinkalp</i>	157
Pompa Hastasında Beslenme <i>Dr. Dyt. Simge Yılmaz Kavcar</i>	169
Minör ve Majör Cerrahi Protokoller Öncesi Diyabetli Hastanın Değerlendirilmesi ve Yönetimi <i>Uzm. Dr. Sinem Kargün</i>	173
Çinko Desteğinin Kardiyometabolik Risk Faktörleri Üzerine Etkisi <i>Doç. Dr. Soner Cander</i>	179
Diyabetin Önlenmesinde Hemşirelerin Rol ve Sorumlulukları <i>Uzm. Hemş. Sultan Yurtsever Çelik</i>	183

Glukagon Benzeri Reseptör – 1 Agonistleri ve Obezitedeki Çalışma Sonuçları <i>Taner Bayraktaroğlu, Ömercan Topaloğlu, Sakin Tekin</i>	193
Karbonhidrat Sayımı Yaparken Yağ ve Protein Sayımı Yapılmalı mı? <i>Dr. Dyt. Yasemin Atik Altınok</i>	205
Haşimoto Troidi ve Diyabet <i>Uzm. Hemş. Yeliz Erdem Demirhan</i>	209
GLP1 Reseptör Agonistleri: Fizyolojik Etkiler ve Yan Etkileri <i>Prof. Dr. Zeynep Cantürk</i>	211





# ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 57.'sini düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir. Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti'nin bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türk Diyabet Cemiyeti

Türkiye Diyabet Vakfı



## DİABETES MELLİTUS VE COVID-19

Uzm. Dr. Afruz BABAYEVA\*, Prof. Dr. İlhan YETKİN\*

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

SARS-CoV2 enfeksiyonu ilk kez Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen, COVID-19'a neden olan RNA yapısında yeni bir koronavirüsdür. Yapılan çalışmalar sonucunda virüsün spike proteininin ACE2 ve DDP4 reseptörüne bağlanarak hücre içine girişinin sağlandığı gösterilmiştir. İki bin yirmi yılının başından itibaren başlayan pandeminin oluşturduğu sağlık sorunları, hastaneye yatış ve ölüm oranları değerlendirildiğinde eşlik eden hastalık varlığı özellikle diyabet ve hipertansiyonun tüm risklerde artışa neden olduğu görülmüştür. Özellikle diyabetli hasta popülasyonunda ölüm oranlarının diyabeti olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1D) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2D) oldukça farklı antitelerdir. Bu nedenle tedavisi farklı olmakla beraber, eşlik eden komorbiditeler de benzer değildir. Diyabetli hastalarda viral, bakteriyel, mikotik ve parazitik enfeksiyon riskleri artmaktadır. Bilindiği gibi enfeksiyon varlığı gliseminin yükselmesine neden olmakta, yüksek glisemik değerler de sonuç olarak enfeksiyon şiddetini artırmaktadır. Dolayısı ile diyabetli hasta grubunun eşlik eden enfeksiyon varlığında daha fazla risk altında olduğu düşünülmektedir. Diyabetli hastalarda humoral ve hücrel immunitenin kısıtlı olduğu, nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarının bozuk olduğu bilinmektedir. COVID-19 ile enfekte diyabetlilerde adaptif immünite ve sitokin yanıtı bozuk ve şiddetlidir. COVID-19 ile enfekte diyabetlilerde, IL-6, TNF-alfa, CRP ve diğer inflamatuvar sitokinler yüksek olarak bulunmuştur. SARS-

CoV-2 enfekte konağın hücresine girdiğinde inflamatuvar yanıt başlar, T helper hücrelerinden interferon gamma önderliğinde sitokin fırtınası tetiklenir. Diyabet varlığında TLR4 sinyallemede aşırı aktivite ile IL-6 üretimi önemli ölçüde artar. IL-6, COVID-19 pnömonisi kaynaklı ölüm oranlarının artmasına neden olan sitokin fırtınalarının baskın belirteçidir. Sonuç olarak, COVID-19 ile enfekte olan kontrolsüz diyabetlilerde ARDS ve pnömoni daha ağır seyretmekte, hastane yatışları fazla olmaktadır. Hiperglisemi artıktıca akciğer sekresyonunun konsantrasyonu artar, bu durum diyabetlilerde pulmoner yapının değişmesine, ağır pulmoner yetmezlik gelişimine neden olur. Hiperglisemi virüsün patojenitesini artırır, enfeksiyona interlökin yanıtını azaltır, nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarında bozulma, nötrofil kemotaksisinde, adheransında, fagositozunda ve süperoksit formasyonunda azalmaya neden olur. Genel olarak bakıldığında intrasellüler fagositoz ve öldürme kapasitesinde azalma ve polimorfonükleer lökositlerin azalmasına yol açar. Post-mortem histolojik incelemede COVID-19 ile enfekte hastalarda mikro ve makro-tromboz'lar: dissemine intravasküler koagülopati (trombozis) görülmektedir. Bu respiratuvar sistem dışında da (distal parmak, Kawasaki hastalığı) görülebilir.

Diyabetlilerde COVID-19 seyrine gliseminin etkisi. Akut ve kronik hipergliseminin kazanılmış ve adaptif immün sistem sistemler üzerine çok önemli olumsuz etkileri vardır. Akut hipergliseminin COVID-19'a bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuş, sepsise yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Kronik hiperglisemi sonucu proteinlerin glikozillenmesi atar, mikrovasküler dolaşımın bo-

zulmasına neden olur. Kronik hiperglisemisi varlığında ise enfeksiyona bağlı olarak akut solunum sıkıntısı, akut kardiyak hasar ve akut böbrek hasarı geçirme ihtimali daha yüksektir. Ağır COVID-19 pulmoner enfeksiyonu bulunan «yoğun sitokin ve adezyon molekülleri pulmoner endotel hücrelerinden salgılanır ve alveol içine kontrolsüz lökosit sızması» solunum fonksiyonunu ağır düzeyde bozulmasına neden olur. Glisemik varyabilitenin artması prognozun daha fazla kötüleştirir. Ağır enfeksiyonu olan hastalarda hipoglisemi nedeni ile sirkülasyondaki stres hormonları (kortizol, katekolaminler, glukagon) artar. Hipoglisemi, kişide endotoksemik immün reaksiyonların şiddetlenmesine ve proinflamatuar monositlerin mobilizasyonu yoluyla kardiovasküler mortalitenin artışına neden olur.

COVID-19 hastaları klinik olarak komplikasyon durumuna göre 3 evrede sınıflandırılır. Evre 1 komplike olmamış hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu gruba ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyonu olan, 50 yaş altı, eşlik eden komorbiditesi olmayan, solunum sıkıntısı olmayan hastalardan oluşmaktadır. PA akciğer grafisi veya BT normal, kötü prognostik göstergeler yoktur ( Lenfosit<800, CRP>40mg/l, ferritin>500 ng/ml ve D-Dimer>1000 ng/ml varlığı kötü prognostik belirteçler). Evre 2 pnömonisi/ağır pnömonisi olan hasta grubunu oluşturur. Evre 2A-Pnömoni bulgusu olan, semptomları olan, solunum sayısı: <30/dk, oda ortamında SpO<sub>2</sub>:>%90, co-morbiditeleri olmayan, kötü prognostik veri bulunmayan, radyolojik olarak hafif pnömonisi olan hastalar; evre 2B-Ağır pnömoni bulgusu olan, semptomları olan, oda ortamında SpO<sub>2</sub>:<%90, kötü prognostik testleri olan, radyolojik olarak bilateral yaygın pnömonisi olan hastalardan oluşmaktadır. Evre 3 yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları içermektedir. Bu grup dispne ve solunum stresi olan, solunum sayısı >30/dk, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300, O<sub>2</sub> ihtiyacı izlemde artış gösteren, 5 L/dk O<sub>2</sub> tedavisine rağmen SpO<sub>2</sub><90 ve PaO<sub>2</sub><70 mmHg olan, hipotansiyon (Sistolik:<90 mmHg, veya olağan kan basıncında 40

mmHg'dan daha fazla düşüş, ortalama arter basıncı <65 mmHg, nabız:>100/dk), akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi vs, troponin yüksekliliği ve aritmi, laktat >2 mmol/L, kapiller geri dönüş bozukluğu ve kutis marmaratus vs cilt bozukluğu olanlardan oluşmaktadır. Bu evreleme diyabetli COVID-19 hastalarının medikal tedavi düzenlenmesi sırasında önem arz etmektedir.

### **COVID-19 tanısı alan T1D'li ve T2D'li hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi**

T1D hastalarda COVID19 pozitifliği tespit edildiği andan itibaren ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile değerlendirilme, COVID-19'a özgü laboratuvar tectiklerin yanısıra mutlaka idrar tectiki (keton pozitifliği açısından) bakılmalı, ateş varlığına göre hasta değerlendirilmesi yapılmalıdır. T1D'li hastalar tercihen insülin infüzyonu ile takip edilmeli, insülin pompası varsa devam edilmeli veya 4'lü insülin tedavisi ile izlenmelidir. Hipoglisemi ve hiperglisemilerden kaçınılmalı, glisemik hedef belirlenerek uygun aralıkta tutulmaya çalışılmalıdır. Diyabeti olan COVID-19 pozitif hastalarda tedavide belirlenen hedefler yaş, komorbidite ve enfeksiyon durumuna göre bireysel olarak belirlenmelidir. Yaşlı olmayan diyabetik hastalarda orta düzeyde enfeksiyon varlığı durumunda açlık kan şekeri (AKŞ): 110 mg/dl altında, postprandiyal kan şekeri (PKŞ):140 mg/dl altında tutulması hedeflenmelidir. Yaşlı diyabetiklerde ise orta düzeyde enfeksiyon varlığında AKŞ:140 mg/dl altında, PKŞ:180 mg/dl altında tutulması yeterlidir. Yaşlı diyabetik hastalarda AKŞ: 180 mg/dl üzeri, PKŞ: 250 mg/dl'a kadar kabul edilebilir. Genel hali ile bakıldığı zaman hafif seyreden COVID-19 pozitif diyabet hastalarında yüksek hedefler (80-110 mg/dl); yaşlı, hafif/orta seyreden hastalarda veya glukokortikoid kullanan hastalarda orta hedefler (110-140mg/dl); ciddi kritik veya hipoglisemiye tolere edemeyen veya organ hasarı olan hastalarda düşük hedefler (140-180mg/dl) belirlenmesi uygun olabilir. Özellikle yoğun bakımda izlemi yapılan hastalarda

glisemik kontrolün sağlanması için mümkünse sürekli glukoz monitorizasyonu veya saatlik kapiller glukoz ölçümü yapılması gerekmektedir. Hafif ve orta ağır seyirli enfeksiyon varlığında günlük 7 veya 9'lu glukoz ölçümü yapılarak glisemik dalgalanmanın azaltılmasına çalışılmalıdır. Hastanın beslenme durumu iyi değerlendirilmeli, kalori takibi yapılmalı, tedavi düzenlenmesi bu şartlar altında gözden geçirilmelidir. Enfeksiyon seyri sırasında glukokortikoid kullanımı veya tip 1 interferon kullanımı gliseminin bozulması beklenir. Ateşi olan ve steroid tedavisi verilen diyabetli hastalarda tedavide öncelikle insülin tercih edilmelidir. Kritik hastalarda ise ilk tercih olarak intravenöz insülin kullanılmalıdır, hastanın klinik durumu değerlendirilerek uygun görülürse 4'lü insülin tedavisine daha sonra geçilmelidir.

T2D'li hastaların bireysel olarak değerlendirilerek tedavi düzenlenmesi yapılması gerekmektedir. Aktif enfeksiyonun devam ettiği sürede fiziki muayenede ve laboratuvar takibi sıkı yapılmalıdır. Evre 1 olarak değerlendirilen komplike olmamış, hafif olgularda glisemi ayarı iyi sağlanmışsa uygulamakta olan tedaviye devam edilmesi uygundur (OAD'ler dahil olmakla). Evre 2A orta ağır enfeksiyonu olan hastalarda ise genel değerlendirilme yapıldıktan sonra OAD ilişkili komplikasyon riski yoksa (özellikle metformin ) tedaviye devam edilmeli, risk varsa OAD'ler kesilerek insülin tedavisi başlanmalıdır. İnsülin tedavisi başlanması gerekirse öncelikli olarak ihtiyaca göre belirlenmiş (0.2-1.5 Ü/kg/gün) dozda bazal insülin tercih edilmelidir. Evre 2B olan ağır enfeksiyon nedeni ile yoğun bakımda takibi yapılan hastalarda yoğun insülin tedavisi kullanılmalıdır.

### **T2D'li COVID-19 pozitif hastalarda**

#### **OAD tedavisi özeti:**

**Sülfonilüre:** SÜ'ler ve Glinidler: Evre 1 ve Evre 2A düzeyine kadar kullanılabilmeyle beraber oral alımı kısıtlı hastalarda kesilmelidir, devam ediliyorsa hipoglisemi açısından yakın takip yapılmalıdır. Metformin: COVID-19 klinik sürecinin ileri evresinde

hipoksi varlığı, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik durumlarında kontrendikedir. Evre 1 ve 2A düzeylerinde devam edilebilir. Laktik asidoz açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.

**Alfa Glukozidaz inhibitörleri:** Sistemik dolaşıma girmez, yan etkileri olmadığı sürece kullanılabilir, GIS yakınması olursa kesilmesi önerilir. Ağır enfeksiyon varlığında kullanılmaz.

**Pioglitazon:** ACE-2 ekspirasyonunu artırır. Sıvı/elektrolit denge sorunu olanlarda dikkat!!! IL-6 sekresyonunu azaltır. Ödem, kalp yetmezliği, hepatik, renal yetmezlikte kontrendikedir. COVID-19 klinik evre 1 ve 2 düzeylerinde kullanılabilir. COVID-19 aktif enfeksiyonvarlığında yeni alanlara başlanmaz.

**DPP-4 İnhibitörleri:** DPP-4 enzimi tip 2 transmembran glikoproteini olması, bir çok doku ve immün sistem ile solunum sisteminde bulunur. Bu enzim SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişinde kullanabildiği gösteren veriler vardır. Farklı çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu azalttığını ve artırabileceğini düşündüren verilerle beraber, immün sistemi olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır. COVID-19 (+) diyabetli olgularda akut respiratuvar komplikasyon risklerin azalmasında veya ilerlemesinde ya da önlenmesinde etkili olabileceği tartışılıyor. DPP4'i kullanan diyabetlilerde ağır enfeksiyon yoksa tedaviye devam edilebilir.

**SGLT-2 İnhibitörleri:** diyabetik ketoasidoz (DKA) riski nedeni ile aktif enfeksiyon sırasında kullanımı riskli sayılabilir. Sıvı dengesi bozukluğu, renal fonksiyon bozukluğu varsa kullanılması önerilmez. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu varlığında tedavinin kesilmesi önerilir.

**GLP-1 analogları:** COVID-19'da olumlu etkilerinin olabileceği tahmin edilmekle birlikte ağır hastalığı olanlarda tedavinin kesilmesi gerektiği önerilmektedir. Evre1 ve evre 2A'da kullanımına devam edilebilir. COVID-19'lu yeni diyabet tanısı alanlarda başlanmamalıdır.

Diyabetli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksi-

yonu hiperkoagülasyon ve fibrinolizis düzeylerinde önemli artışa neden olmaktadır. Artmış tromboz riski nedeni ile bu hastalarda risk durumuna göre antikoagulan tedavi başlanması önerilmektedir. Hastaların mevcut antihipertansif tedavileri devam edilmektedir (ACE inhibitörleri ve ARB dahil). Kritik hastalarda hedeflenen sistolik kan basıncı 125-140 mmHg, diastolik kan basıncı 85 mmHg'dır. Statin kullanılan hastalarda CK düzeyi normal olarak ölçülmüşse tedaviye devam edilmelidir.

### **COVID-19'lu diyabetik hastalarda artmış komplikasyonlar**

DKA enfeksiyon varlığı ile diyabetli hastalarda görülen akut komplikasyondur. ACE2 akciğer, pankreas, böbreklerde yüksek oranda eksprese edilir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında virüsün hücre içine girmesi ile ACE2 üretiminin azalması pankreatit gelişimine sebep olabilir, aynı zamanda pankreas beta hücrelerinde insülin üretiminin azalmasına ve DKA gelişim riskinin artmasına neden olabilir. DKA hastanede uzamış yatış süresi, artmış ARDS riski, yüksek mortaliteye sebep olmaktadır. Bu nedenle diyabetli COVID-19 ile enfekte olanlarda DKA tedavisine hızlıca başlanarak yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak diyabetli hastalarda immün sistem zaafiyeti bilinmektedir. Hiperglisemi ve hipoglisemi immün sorunu artmasına neden olur. COVID-19 pozitif diyabetli hastalarda evre 1, 2A'da OAD tedavisine devam edilebilir, ihtiyaç varlığında bazal insülin başlanmalıdır. Evre 2B ve evre 3'de insülin tedavisi başlanmalıdır (kritik hastalarda i.v. insülin tercih edilmelidir). Hastanede yatan hastalarda 70 mg/dl altında ve 200 mg/dl üzerinde prognozu kötüleşmesine neden olur. DKA varsa mutlak kısa veya hızlı etkili insülin, sıvı tedavisi, gerekirse antikoagulan tedavi verilmelidir. Glisemik dalgalanma enfeksiyon seyrini kötüleştirir, komplikasyon riskini artırır. Bu nedenle, diyabetli hastalarda COVID-19 enfeksiyonu varlığında glisemik stabilizasyonun sağlanması önerilmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/endo-2020-011. PMID: 32294179; PMCID: PMC7184382.
2. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 May 1;318(5):E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
4. Fadaei R, Bagheri N, Heidarian E, Nouri A, Hesari Z, Moradi N, Ahmadi A, Ahmadi R. Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6. *Cytokine.* 2020 Jan;125:154832. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154832. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479874.
5. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature.* 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.
6. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334395; PMCID: PMC7162793.
7. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning

- G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes*. 2020 May;12(5):417-419. doi: 10.1111/1753-0407.13036. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32285556.
8. Brikman S, Denysova V, Menzal H, Dori G. Acute pancreatitis in a 61-year-old man with COVID-19. *CMAJ*. 2020 Jul 27;192(30):E858-E859. doi: 10.1503/cmaj.201029. PMID: 32719021; PMCID: PMC7828919.
  9. Yılmaz T et al., COVID-19 PANDEMİ. Dİ-YABET İZLEM VE TEDAVİ KRİTERLERİ UZLAŞI RAPORU. 2020.
  10. “Türk Diyabet Cemiyeti :: Ayar Hayat Sağ-lar.” <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabette-covid-19-yonetimi> (accessed May 20, 2021).
  11. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf> (accessed May 21, 2021).





## DİYABETTE BARIATRİK CERRAHİNİN YERİ

Prof. Dr. Asım CİNGİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Obezite ve obezitenin tetiklediği hastalıklar önünü alamadığımız bir salgın olarak modern toplumu tehdit etmektedir. 2014 yılında 18 yaş üstü 1.9 milyar insan fazla kilolu ya da obez olarak belirlenmiş ve bu alanın en olumsuz bulgusu olarak 5 yaş altı 41 milyon çocuk bu gruba girmiştir (1). Ciddi obezite; Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >35 kg/m<sup>2</sup> ve eşlik eden hastalıklar beklenen ortalama hayat süresini 5 ila 20 yıl arasında kısaltmaktadır. Elele giden ve salgın bir hastalık gibi seyreden obezite ve tip 2 diyabet açısından soruna ışık tutabilecek “hastalık kontrol ve önleme merkezi” verilerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde obezite oranı %39.8 (2015-2016), obeziteyi içeren fazla kiloluluk oranı %71.6 (2015-2016) ve diyabet oranı %16 olarak bildirilmektedir (2).

Tip 2 diyabet, hipertansiyon, yağlı karaciğer, dislipidemi gibi yandaş hastalıkların tedavisi obez bireylerde planlanan cerrahi tedavilerin amacını genişletmiş ve tedavinin metabolik olumlu sonuçları en az kilo vermek kadar önem kazanmıştır.

Hayat tarzı değişikliği, planlı beslenme programları ve egzersiz reçeteleri ile donatılmış tedavi planlarının bariatrik /metabolik cerrahi öncesi denenmesinin faydalarına rağmen morbid obez bireylerde en etkin ve kalıcı tedavi seçeneği hala cerrahidir. Bu nedenle bariatrik /metabolik cerrahi sayılarında ki artış hem dünyada hem de ülkemizde devam etmektedir. Obezite ve en önemli yandaş metabolik hastalıklardan biri olan diyabetin cerrahi tedavisi güncel çalışma konularından biridir. Bu tip cerrahiler için sınırların iyi belirlenmesi ve gerçekten ihtiyacı olan ve fayda görecektir hastaların cerrahi için seçilmesi önem kazanmaktadır.

Günümüzde bu konuda hazırlanmış kılavuzlar bulunmaktadır. Bunların arasında en kabul görenlerinin başında bu konuda etkin bir çok derneğin ve temsilcilerinin altına imza attıkları “interdisciplinary guidelines on obesity metabolic surgery” adlı kılavuz gelmektedir (3).

Standart bilgilerimize göre VKİ 40 üstü yada VKİ 35 üstü en az bir yandaş hastalığa sahip bireyler cerrahi aday olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet, hipertansiyon, yağlanmış karaciğer ve dislipidemi gibi metabolik hastalıklara sahip bireyler VKİ gruplarına göre iyi analiz edilerek cerrahi aday olabilmektedir.

Vücut kitle endeksi 30-35 aralığında olan ve standart antidiyabetik tedavilerle hastalığı kontrol altına alınamayan bireylerde cerrahi yaklaşımda, endokrinog kararı olması şartı ile metabolik cerrahi endikasyonları arasına girmiştir (4). IFSO 2018 yılı kayıtlarına göre bariatrik cerrahi geçiren hastaların yaklaşık %20 sinde tip 2 diyabet eşlik etmektedir (5). Tip 2 diyabet varlığında yapılan bariatrik cerrahinin etkinliğini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde öncü çalışmalardan birinde konvansiyonel tedavi ile günümüzde popülaritesi azalmış olan laparoskopik ayarlanabilir mide bandı karşılaştırılmış ve vücut kitle endeksi 30-40 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan, tip 2 diyabet süresi 2 yılın altında olan hastalarda, 2 yıllık takip sonucunda cerrahi grupta hastaların %73’ünde diyabet remisyonu bildirmiş ve kontrol grubu sonuçlarına (%13 remisyon) göre belirgin üstün olduğunu göstermiştir (6). Obezite ve diyabet birlikteliğinde en sık kullanılan cerrahi yöntemlerden biri olan laparosko-

pik gastrik bypass yöntemini konvansiyonel tedavi ile karşılaştıran ve hedef olarak HbA1 C düzeyini %7, LDL kolesterol düzeyini 100 mg/dL, sistolik kan basıncını 130 mmHg ve altına indirmek olan randomize kontrollü çalışmada 1 yıl takip sonucunda hedefe ulaşma cerrahi grupta %49 iken, kontrol grubunda %19 seviyesinde kalmıştır(7). Laparoskopik sleeve gastrektomi ve laparoskopik gastrik bypass cerrahisini, randomize kontrollü olarak konvansiyonel tedavi ile ve birbirleri ile karşılaştıran alanın önemli çalışmalarından birinde Schauer ve arkadaşları her iki cerrahi yönteminde tip 2 diyabet remisyonunda belirgin avantajlı olduğunu, orta dönem 5 yıllık sonuçlarda da kısmen remisyon oranlarında düşüş olsa da konvansiyonel tedaviye halen üstün olduklarını ortaya koymuşlardır (8,9). Cerrahi ile erken dönem sonuçlardaki başarı uzun dönem sonuçlar konusundaki etkinliğin sorgulanmasına neden olmuştur. Bu konuyu aydınlatabilecek çalışmalardan birinde RYGB sonrası 12 yıllık sonuçların verildiği makalede hastaların %51'inin remisyonda kaldığı ve bunda en önemli belirleyicinin diyabetin erken döneminde cerrahi seçeneğin uygulanması olduğunu ortaya koymuşlardır (10).

Diyabetin kontrolünün yaşam üzerine olumlu etkilerini inceleyen çalışmalarda ise bariyatrik cerrahi yapılan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının azaldığı, hem diyabet ve komplikasyonlarına bağlı hem de tüm nedenlere bağlı mortalitede belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (11,12).

Cerrahiye bağlı bu olumlu gelişmelerle beraber cerrahinin zamanlaması da tartışılmata başlanmıştır ve cerrahi endikasyonu olan hastaların diyabetin ne kadar başlangıç aşamalarında opere edilirse sonuçların o kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır (13,14). Prediyabetik fazdaki hastalar opere edildiğinde her 1.3 operasyon 1 hastada diyabet gelişimini önleyebilmektedir (14). Tip 2 diyabete yönelik metabolik cerrahi yöntemlerin retinopati, nefropati, periferik damar hastalığı, miyokard enfarktüs, inme gibi diyabete bağlı komplikasyonların gelişimini azaltmakla kalmayıp gelişen erken

dönem sorunları da kısmen geri döndürme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir (15). Ancak önemli bir nokta diyabetin ileri evre komplikasyonları gelişen hastalarda metabolik cerrahinin etkinliğinin yetersiz kaldığının belirlenmiş olmasıdır (16).

Sonuç olarak cerrahi kriterlere uyan diyabetik hastalarda bariyatrik cerrahi yapılması hastalara uzun dönem remisyon şansı sağlamakta ya da antidiyabetik ilaç kullanımını azaltmakta, diyabete ait komplikasyonları azaltmakta, diyabetik hastalarda mortaliteyi azaltmaktadır. Eldeki kanıtlar ışığında tip 2 diyabetin erken aşamalarında hatta prediyabetik fazda uygulanan bariyatrik cerrahi en etkin sonuçları sağlamaktadır.

Giderek endikasyon yelpazesinin genişlediği, bariyatrik/metabolik cerrahiden fayda görecektir hasta gruplarının daha net belirlendiği bu alanda, doğru hasta seçimi, doğru endikasyon ve doğru zamanlama için, obezite ve tip 2 diyabet birlikteliği olan hastaların tedavisinde rol alan tüm gruplara her zamankinden daha fazla görev düşmektedir.

## Kaynaklar

1. WHO Obesity fact sheet 2016
2. Hales CM, Carroll DM, Fryar CD, ve ark. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. NCHS Data Brief; No. 360,2020
3. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, ve ark. International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24:42-55.
4. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, ve ark. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg.* 2017 ;27:2-21.
5. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, ve ark. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg.* 2019; 29:782-795.

6. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, ve ark. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:316-23.
7. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, ve ark. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309:2240-9.
8. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, ve ark. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567-76.
9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, ve ark. ; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 ;376:641-651.
10. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, ve ark. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143-1155.
11. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S, ve ark. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 ;3:847-54.
12. Lent MR, Benotti PN, Mirshahi T, ve ark. All-Cause and Specific-Cause Mortality Risk After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:1379-1385.
13. Busetto L. Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. *Ann Transl Med*. 2015;3:94.
14. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-34.
15. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, ve ark. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg*. 2013;216:545-56; discussion 556-8.
16. Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:453.



# İNSÜLİN UYGULAMA TEKNİKLERİ: SUBKUTAN UYGULAMA

Uzman Hemşire Behice KAHRAMAN  
Türk Diyabet Cemiyeti Eğitim Koordinatörü

## ÖZET

Diabetes Mellitus tüm dünyada ve ülkemizde salgın şeklinde artış gösteren, bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet ile mücadele konusunda en büyük sorumluluklardan biri biz sağlık profesyonellerine düşmektedir. Diyabetli bireylerin özellikle kendi kendilerine uygulamaları gereken bir tedavi olan insülin tedavisinde başarıya ulaşabilmeleri için hem diyabetli bireylerin hem de toplumun sağlık profesyonelleri tarafından bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarda kullanılan insülin tipi ve dozunun yanı sıra, enjeksiyonun doğru şekilde uygulanıyor olmasının da insülin tedavisinde kritik önem taşıdığı kanıtlanmıştır. Ülkemizde insülin enjeksiyonu ve infüzyonunda yapılan yanlış uygulamaların düzeltilerek kan şekeri kontrolünün sağlanması ve daha doğru diyabet yönetimi, doğru enjeksiyon ve infüzyon teknikleri konusunda hasta ve sağlık profesyonellerinin bilinçlendirilmesi ve doğru uygulamaya yönlendirilmesi ile mümkün olacaktır. Bu sayede hasta sağlığının korunmasını sağlarken; yapılan sağlık harcamalarının, toplum ve sağlık otoriteleri üzerindeki yükün azalmasına katkı sağlayacaktır. İnsülinler, deri altı, kas içine veya damar içine uygulanabilir. Bu makalede derialtı insülin uygulama teknikleri anlatılacaktır.

## Giriş

Diabetes mellitus (DM), tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan önemli kronik hastalıklardan biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), dünya genelinde 382 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğunu tahmin etmektedir. Yaşlanan nüfus, kentleşme ve değişen yaşam tarzları diğer kronik hastalıklarla birlikte diyabet epidemisini de hızla artırmaktadır ve 2035 yılına kadar diyabetli sayısının 592 milyon olması beklenmektedir. Yine, IDF tarafından diyabet prevalansı hakkında yayımlanan güncel veriler, Türkiye’de 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası olduğunu ve bu rakamın toplam yetişkin nüfusun yaklaşık %15’ine denk geldiğini göstermektedir (1)

Yarımlar kuralı tedavi süreçlerinde kaçırılan fırsatları ve diyabet sorunu ile mücadelede mevcut girişimlerin yetersiz etkinliğini düşündürmektedir. Tüm diyabet hastalarının %50’sine tanı konması halinde bile çoğu uy-

gun tedavi görmemekte ve birçoğu tedavi hedeflerine ulaşmamaktadır; bunun sonucunda çok az diyabet hastası hayatlarını komplikasyonlarla karşılaşmadan sürdürebilmektedir. Yarımlar kuralının ülkemize uyarlanması durumunda: Tüm diyabet hastalarının yaklaşık sadece %55’ine teşhis konmuştur (3,9 milyon kişi). Diyabet teşhisi konan tüm bireylerin %91’i (3,5 milyon kişi) tedavi görmektedir. Teşhis edilen diyabet hastalarının %50’si (1,9 milyon kişi) tedavi hedeflerine ulaşmakta ve toplam diyabet hastalarının sadece %11’i (0,8 milyon kişi) hedeflenen tedavi sonuçlarına ulaşarak komplikasyonsuz bir hayat sürmektedir (2). Yani hastaların %89u hedeflenen değerlere ulaşmamaktadır. Bu durum diyabetin ciddi komplikasyonlarını da beraberinde getirmektedir.

Diyabetin kötü kontrolünün çok çeşitli nedenleri olabilir. Bunların Başlıcaları:

- **Tanı Konmasında Gecikme:** Her türlü teknik gelişmeye rağmen diyabet tanısında

gecikmeler olmaktadır. Önceki araştırmalar, diyabet başlangıcının klinik tanıdan 4-7 yıl önceye dayandığını öne sürmüştü (3) Günümüzde tanı daha erken olmakla beraber benzer gecikmeler söz konusudur. Bu gecikmenin hastaya bağlı nedenleri olduğu gibi sağlık sistemi ve hekime de bağlı birçok nedeni olabilir. Tanıdaki gecikmenin mümkün olduğunca kısaltılması lazımdır zira, erken tanı ve tedavi ile komplikasyonları önlenmesi mümkün olabilir (4).

**- Tedaviye Ulaşmadaki Güçlükler:** Tanısal gecikmenin yanı sıra kullanılması gereken tedavinin zamanında ve doğru olarak elde edilememesi de glisemik kontrolün sağlanamamasına neden olur. İnsülinin keşfi üstünden 90 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen hala Dünyada insüline ulaşamayan büyük bir nüfus mevcuttur. İnsülinin pahalı olması bunun en önemli nedenlerindedir. Bir çalışmaya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde bile 2018 yılı içinde katılımcıların %36'sı finansal nedenlerden dolayı en az bir defa insülinine ulaşamamıştı. Kuveyt, Kırgızistan, Laos, Lübnan, Mauritius, Meksika, Nikaragua ve Vietnam gibi ülkelerde insülin ücretsiz olarak diyabetik hastalara sağlanmamaktadır (5,6). Ancak Dünyanın geri kalanı için durum hala istenilen noktada değildir.

**- Tedavinin Doğru Kullanılmaması:** Öte yandan elde edilen tedavilerin doğru şekilde kullanılmaması da kötü glisemik kontrole neden olur. Bu durumda diyabet eğitimi ve diyabet hemşireliğinin rolü devreye girer. Diyabet ve tedavileri hakkında eğitim almış hastaların glisemik kontrolleri daha iyi olmaktadır (7).

Yetersiz enjeksiyon tekniği, yetersiz glisemik kontrolün önemli ve değiştirilebilir nedenlerinden biridir. İnsülin enjeksiyon tekniğinin iyileştirilmesi, daha iyi glisemik kontrol ile sonuçlanır. İnsülinin saklama koşulları da insülinin gücünü etkileyebilir. Ek olarak, diyabet yönetimi yoluyla üretilen sivri uçlu parçanın uygunsuz şekilde imha edilmesi, kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların bulaşma riski ile ilişkili olabileceğinden önemli bir sorundur. Hastalara insülinin depolanması, enjeksiyon yeri seçimi ve doğru enjeksiyon

yöntemi gibi temel bilgilerin sağlanması, hatalı enjeksiyon tekniğinin önlenmesinde etkili olabilir (8).

İnsülinler, klasik olarak deri altı, kas içine veya damar içine uygulanabilir. İnhalasyon ya da oral uygulama için de çalışmalar sürmektedir. Damardan uygulanan insülinler yalnızca berrak olan kısa etkili insülinlerdir. Ayaktan hastalara uygulanan insülinler sıklıkla cilt altına uygulanırlar. Uygulama sürecinde dikkat edilmesi gereken kurallar hayati öneme sahip olup her hastaya mutlaka detaylı olarak anlatılmalı ve hasta bu konuda eğitilmelidir. Bu eğitimlerin hedefi, doğru uygulama tekniği sayesinde insülin tedavisinden en uygun yarar sağlamak ve bu sayede uygun HbA1c hedeflerini sağlamak; yetersiz ya da fazla dozda insülin kullanımını azaltmak, klinik sonuçları iyileştirerek Diyabetin komplikasyonları önlemek ve lipohipertrofi insidansını azaltmak olarak özetlenebilir(9). Bu yazıda insülinler ve deri altı insülin uygulama teknikleri anlatılacak ve bu konudaki doğrular ve yanlışlar tartışılacaktır.

### İnsülin ve Türleri

İnsülinin keşfi, geçen yüzyılın en büyük tıbbi keşiflerinden biriydi. T1DM'li tüm hastalar ve uzun süredir devam eden T2DM'si olan birçok hasta, daha iyi glisemik kontrol elde etmek için insülin tedavisine ihtiyaç duyar. Erken insülinler, sığır ve domuz pankreasından elde edildi ve immünolojik reaksiyonlar, lipodistrofi ve deri altı dokulardan öngörülemeyen insülin emilimi ile ilişkilendirildi. Bu nedenle, araştırmalar insülinin saflaştırılmasına odaklandı ve uzun etkili insülin analogları gibi insülinlerin gelişiminde son elli yılda belirgin bir ilerleme olmuştur. İnsülinler birçok faktöre göre sınıflandırılabilir: Safılık derecesine göre: Günümüzde yalnızca saf insülinler kullanılmaktadır.

**Konsantrasyonlarına göre:** Kristalize (kısa etkili), tamponlanmış uzun etkili (NPH) ve hazır karışım (%30/70) insülinler şeklinde olabilirler.

**Etki biçimlerine göre:** Kısa ve orta etkili olanlar Etkilerinin başlama biçimi ve süresine göre: Bugün kullanımda olan insan insü-

linleri etkileri yönünden üçe ayrılır:

- Kısa etki süreli ve çabuk etki gösterenler (berrak görünümlü);
- Etkisi yavaş başlayıp orta derecede yavaş etki gösterenler (bulanık görünümlü);
- Kısa ve orta etkili insülinlerin belli oranlarda (%30/70) hazırlanmış karışımıdır, bulanık görünümlüdürler.

**Uygulama biçimlerine göre:** Deri altı, kas içine veya damar içine uygulanabilir. Damarlardan uygulanan insülinler yalnızca berrak olan kısa etkili insülinlerdir.

**İnsülinin etki gücüne göre:** İnsülin miktarını ünite ile ölçeriz. İnsülinin etki gücü kan şekeri düşürme miktarına göre belirlenmiştir; insülinler her bir mililitresindeki insülin miktarına göre adlandırılabilir. Enjektör veya kalemle uygulanan bütün insülinlerin (flakon veya kartuş) bir mililitresinde 100 ünite insülin vardır ve "U-100" insülin olarak adlandırılır. Kalem enjektörle yapılan bütün insülin (Penfil, Prefil, Flexpen, Solostar vb.) kartuşlarının bir mililitresinde 100 ünite insülin vardır. Her biri 3 ml'lik olduğundan 300 ünite insülin içerir. Kalem veya enjektör veya insülin pompası aracılığıyla cilt altına enjekte veya hastanede damar içine zerk edilerek kullanılabilir (10-12).

Burada subkutan insülin uygulamaları anlatılacaktır.

### İnsülin Enjeksiyonu:

Deri altına enjeksiyon klasik olarak insülin enjektörleri ya da insülin kalemleri ile yapılabilmektedir. Ülkemizde ayaktan takipli hastalara insülin kalemleri gittikçe yaygınlaşan biçimde kullanılmaktadır.

**İnsülin Kalemleri:**

Daha kolay ve daha pratik insülin uygulaması için insülin flakon, enjektör ve iğne ucunun bir arada bulunduğu, kalem şekli verilmiş setlerdir. Flakon ve şırınga kullanılarak yapılan insülin enjeksiyonları, insülin dozunun hesaplanmasındaki rahatsızlık ve yanlışlık nedeniyle sorunludur. Bu sorunların aşılması amacıyla yapılan çalışmalar insülin kalemlerinin gelişmesine yol açtı. İlk insülin kalemi 1985 yılında NovoNordisk tarafından üretildi. Bunu, son 30 yılda çeşitli ilaç firmaları

tarafından yapılan iyileştirmeler izledi. Daha yeni insülin kalemleri yeniden kullanılabilir, daha doğru ve doğruluğu artırmak ve insan hatası olasılığını azaltmak için her dozda sesli tıklamalar gibi güvenlik özellikleriyle donatılmıştır. İnsülin kalemindeki bir başka gelişme ise son 16 enjeksiyonun saat ve tarihinin hafızaya kaydedilmesidir (HumaPen® Memoir™). Son zamanlarda geliştirilen, NovoPen Echo® çocuklara ve ebeveynlere daha fazla güven vermek için tasarlanmıştır, yarım birimlik artışlarla dozlamayı basit, kullanımı kolay bir hafıza işlevi ile birleştirir. Bu tür insülin kalemleri daha doğru, kullanışlı, daha az ağırlı ve hasta dostudur, ancak flakon ve şırıngaya kıyasla daha yüksek maliyetlidir. Son zamanlarda geliştirilen kalem iğneleri daha kısa ve daha incedir (31-32 G × 4-5 mm), daha az ağırlıdır ve insülin enjekte etmek için daha az başparmak kuvveti ve zaman gerektirir ve bu da daha yüksek hasta memnuniyetiyle sonuçlanır (13). Daha yeni akıllı kalemler, insülin gerektiren insülin kullanan bireye insülin dozu (yerleşik hesaplayıcılar aracılığıyla), insülin dozajı miktarını ve zamanını hatırlamak için hafıza işlevleri ve Bluetooth teknolojileri aracılığıyla mobil kayıt defterine otomatik olarak insülin dozu iletimi konusunda rehberlik etmek üzere tasarlanmıştır (14).

İnsülin kalemleri ile görsel ve işitsel olarak insülin dozunu ayarlamak mümkündür. Bu nedenle görme fonksiyonu zayıflamış kişilerde pratik kullanım olanağı vardır. Kullanılan insülinlerin oda ısısında daha uzun dayanması, özellikle her zaman soğutma sistemi bulunmayan durumlarda klasik insülin uygulamalarına göre kalemlere üstünlük sağlar. Taşıma kolaylığının olması ve hazır karışım insülinleri de kullanma olanağının bulunması, insülin kalemlerinin diğer avantajları içindedir (15).

İnsülin kalem cihazlarının kullanımı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Geri ödeme sorunları, hasta ve hekimle ilgili faktörlerin bir sonucu olarak Avrupa'da daha yüksek (yaklaşık %80) ve ABD'de daha az (yaklaşık %15) düzeyindedir (16).

### Subkutan İnsülin Uygulaması İnsülin Emilimini Etkileyen Faktörler

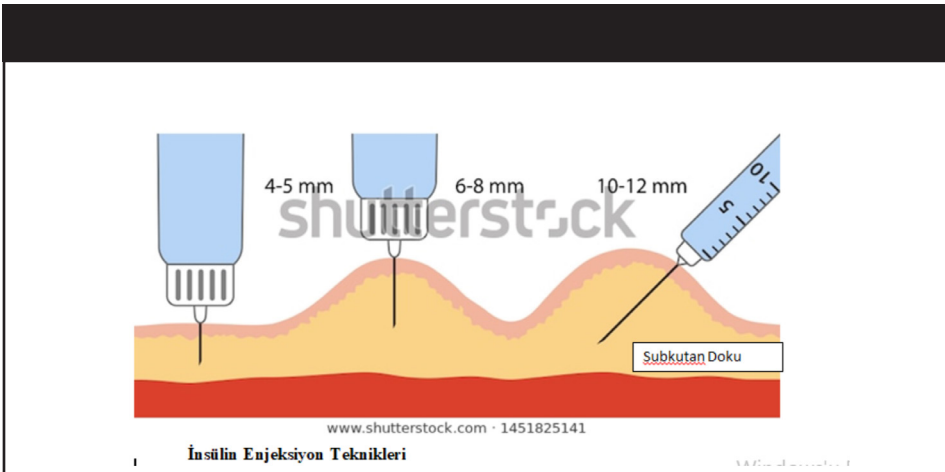
Günümüzde insülin ensik olarak subkutan (SC) olarak uygulanmaktadır. Normal deri altı anatomisi ve histolojisindeki değişiklikler insülin emilimi de etkilerler.

#### Deri Altı Bağ Dokunun Normal Yapısı:

Deri (epidermis ve dermis) ile kas arasında bulunan SC doku, esas olarak kolajen (öncelikle tip I, III ve V), elastin ve glikozaminoglikanlar (GAG'ler)'den oluşmuş olan bağ dokusu septaları tarafından lobüllere bölünmüş yağ dokusundan oluşur ve hem kan hem de lenf damarları içerir. Deri altı bölmeye enjekte edildikten sonra, insülin kan kılcal damarları ve / veya lenfatik kılcal damarlar tarafından emilebilir (17). Cilt kalınlığının; kişinin etnik kökeni, cinsiyeti, yaşı ve kilosundan bağımsız olarak tüm enjeksiyon bölgelerinde ortalama 2mm olduğu bilinmektedir. Deri altı kalınlığı ise ortalama 4 mm kadardır. İnsülin enjektörlerinin de 4 mm olduğunu hatırlarsak subkutan dokuya enjeksiyon tekniğinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Deri ve subkutan dokunun kıvrılması ve enjektöre 45 derece açı verilmesi ile SC dokuda iğne ucunun ilerleyebileceği alan 10-12mm'ye kadar yükseltilebilir (Şekil1). Subkutan dokuya yapılan insülin enjeksiyonunda emilim daha iyi ve az acı verir.

Bağ dokusu, hücre dışı matrisin (ECM) ço-

ğunluğunu temsil eder ve SC bölmesinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bağ dokusu, insülinin sistemik dolaşıma girmeden önce buradan geçmesi gerektiğinden, SC uygulamasından sonra insülin emilimi için fizyolojik bir engel oluşturur. Dahası, insülinin, kolajen gibi hücre dışı matrikste bulunan proteinlere bağlandığı ve dolayısıyla bunun da doku rezervuarı olarak işlev görebildiği bildirilmiştir. Ek olarak - asillenmiş insülin analoglarının SC dokusunda albümine bağlanabilmesi, SC dokusundan emilimi geciktirmede önemli başka bir mekanizmadır (17). Bağ dokusunda bulunan fibroblastlar, kolajen, elastin, proteoglikanlar ve GAG'ler dahil olmak üzere ECM'nin bileşenlerini sentezler. SC dokusunun yapısı esas olarak kolajen tarafından belirlenirken, elastin esneklik sağlar. Negatif yüklü GAG'ler ve proteoglikanlar, ECM'nin jel benzeri fazını oluşturmak ve interstisyel sıvı içeriğini kontrol etmek için su moleküllerini çekerler. Normal koşullar altında, fibroblastlar, adipositler ve makrofajlar bağ dokusunda bulunan birincil hücre tipleridir. Yanlış insülin uygulamaları sonucunda gelişebilen ve aşağıda detaylandırılacak olan lipohipertrofi durumlarında bu bölgedeki fibroblast ve bağ dokusunun ve dolayısıyla yapılarında bulunan kolajen ve proteinlerin artması, insülin emilimini belirgin ölçüde etkiler (17).



Şekil 1: Subkutan İnsülin Uygulama Teknikleri (18)



Yağ lobülleri, bağ dokusuna kıyasla daha az arteriyol ve venül içerir ve lenfatiklerden yoksundur. Bunun yerine, lenf kılcal damarları, interlobüler bağ dokusu septasında bulunan lenf damarlarına aktıkları dermis ve subkutis arasındaki bir pleksusta bulunur. Kan kılcal damarları ile karşılaştırıldığında, lenfatik kılcal damarların endotelial hücreleri sıkı bağlantılardan yoksundur ve daha büyük moleküllerin emilimine izin verir. Lipohipetrofil bir deride vasküler yatakta da bozulmalar ortaya çıkar ve buda insülin emilimini azaltan bir faktördür (17).

ECM'deki interstisyel sıvı, arteriyoller ve venüller arasındaki basınç farklılıklarına bağlı olarak kan kılcal damarlarından plazma sızıntısından kaynaklanır - venüller tarafından geri kazanılmayanlar lenfatik sistem tarafından emilir. Bu nedenle, interstisyel sıvının bileşimi, iyonik bileşim ve pH açısından plazmaya benzerdir. Bununla birlikte, önemli ölçüde daha düşük protein içeriğine (örneğin albümin ve globulin), proteine bağlı iyonlara (yani kalsiyum ve magnezyum) ve serbest katyonlara sahiptir (17).

Dermal yol aslında SC yoluna kıyasla daha hızlı bir insülin emilimi sağlasa da, dermal enjeksiyonların gerçekleştirilmesi geleneksel olarak daha zor olmuştur ve artmış bağışıklık tepkisi aktivasyonu, enjeksiyon ağrısı ve insülin sızıntısı ile sonuçlanabilir. Mikroigneler bu sorunların bazılarının üstesinden gelebilir, ancak artan doku yoğunluğu ve azalmış iğne çapının bir sonucu olarak hastalar yüksek iletim basıncı nedeniyle daha fazla ağrı yaşayabilir, bu da bu yolu daha büyük hacimli enjeksiyonlar için daha az uygun hale getirir (17).

İnsülinin Deri Altı Dokudan Emilmesi: Çözünür insan insülini, kimyasal bir dengede farklı oligomerlerden oluşur. Bunlar arasında moleküler ağırlığı sırasıyla 6 kDa, 12 kDa ve 36 kDa olan insülin monomerleri, dimerler ve heksamerler bulunur. Ayrıca, bazı insülin analogları, SC dokusunda bir uzatma mekanizması olarak diheksamerlerin ve multihexamerlerin oluşumuna da bağlıdır. SC dokusuna enjekte edildikten sonra, insülin monomerleri ve dimerleri kan kılcal damarları

tarafından kolaylıkla emilir. Bununla birlikte, insülin heksamerleri kılcal damarlar tarafından absorbe edilmezler, ancak büyüklüklerinden dolayı bir dereceye kadar lenfatik sistem tarafından absorbe edilebilirler. Saklama amaçlı, yardımcı maddeler genellikle insülin formülasyonuna eklenir ve bu, insülin oligomerlerinin dengesini KDH'yi artırarak heksamerlere doğru kaydırır. Bu yardımcı maddeler arasında, insülin heksamerleri oluşturmak için gerekli olan çinko ve heksamerleri stabilize eden fenol ve/veya fenol benzeri maddeler bulunur ve koruyucu görevi görür. SC dokusuna enjekte edildiğinde, fenol ve meta-kresol gibi lipofilik ekspananlar ve çinko, insülin deposundan adipoz dokuya dağılır, bu da KDM'yi azaltır, böylece insülin heksamerlerinin transkapiller taşınmadan önce dimerler ve monomere ayrılmasına izin verir (19). İnsülin analoglarının absorpsiyonu genellikle insan insülinine benzer bir model izler. Bununla birlikte, insülin molekülündeki modifikasyonlara bağlı olarak, bu analoglar, bir sonraki bölümde ana hatları çizileceği üzere, farklı farmakokinetik profillerle ilişkilidir.

Farmakokinetik değişkenliği değerlendirmek için, insülin emilimini etkileyen faktörlerin dikkate alınması gerekir. Bu faktörler öncelikle insülin preparasyonu (fiziksel-kimyasal faktörler), enjeksiyon bölgesi / hasta (fizyolojik / endojen faktörler) veya enjeksiyon tekniği ile ilgilidir (20-24). İnsülinin derialtı emilimini etkileyen hasta/enjeksiyon bölgesi ile faktörler Tablo I'de ve insülin ile ilişkili faktörler Tablo II'de özetlenmiştir.

Optimal glisemik kontrolü elde etmek için uygun bir enjeksiyon tekniği bir ön koşuldur. Sağlık uzmanlarının ve diyabetli kişilerin belirli kılavuzlara göre terapötik eğitimi bu nedenle son derece önemlidir. İnsülin emilimine ilişkin uluslararası öneriler böyle bir kılavuz sağlar ve öneriler bilimsel desteğin gücüne ve derecesine göre puanlanır. İnsülin farmakokinetiğini etkileyebilecek enjeksiyon tekniğiyle ilgili bazı faktörler, bu faktörlerin enjeksiyonlar arasındaki farmakokinetik değişkenlik üzerindeki etkisinin nasıl azaltılacağına dair önerilerle birlikte Tablo III'de

listelenmiştir. Bu faktörler arasında, kas içi enjeksiyon riskini azaltmak için uygun iğne boyutunun seçilmesinin önemi, kullanımdan önce insülin süspansiyonlarının nasıl yeterince karıştırılacağı ve kalem geri çekilmesi veya daha büyük hacimlerde enjeksiyonla ilişkili insülin sızıntısının nasıl önleneceği

yer almaktadır. Kılavuzlar ayrıca, enjeksiyon bölgeleri içinde doğru enjeksiyon yeri rotasyonu ve iğnelerin yeniden kullanımından kaçınarak, daha sonra daha ayrıntılı olarak gözden geçirilecek bir yağ dokusu bozukluğu olan lipodistrofi'den nasıl kaçınılacağına dair öneriler de sağlar (Şekil 1).

Faktör	İnsülin Farmakokinetiğine Etkisi
Enjeksiyon bölgesinde deri altı kan akışı	Artan deri altı kan akışı, insülin emilimini hızlandırır. Deri altı kan akışı birkaç faktörden etkilenir. Artan sıcaklıklar ve egzersiz deri altı kan akışını artırırken, obezite ve sigara kullanımı deri altı kan akışını düşürür. Deri altı kan akışı ayrıca karın ve kol / deltoidde uyluk ve kalçaya göre ve sırtüstü sırtüstü sırasında oturma pozisyonuna göre artmıştır.
Lipohipertrofi	Lipohipertrofi insülin emilimini geciktirir ve bu alanlara enjeksiyon, insülin farmakokinetiği ve enjeksiyonlar arasındaki farmakodinamik değişkenliği artırır ve bundan kaçınılmalıdır.
Cilt sıcaklığı	Artan cilt sıcaklıkları insülin emilimini hızlandırır
Lokal yıkım	İnsülinin lokal yıkımı insülin süspansiyonları ve bifazik insülin karışımları için çözünür insüline göre daha düşük olan insülinin biyoyararlanımını etkiler.
Lokal masaj	Enjeksiyon bölgesinin masajı, muhtemelen artan bir insülin deposu yüzey-hacim oranı ve artmış deri altı kan akımına bağlı olarak insülin emilimini hızlandırır.
Enjeksiyon bölgesi (i) Karın, kol / deltoid, uyluk veya kalça	İnsülin, uyluk ve kalçaya göre karın ve deltoid bölgeden daha kolay emilir. Uzun etkili insülin preparatlarının farmakokinetik profilinin, enjeksiyon yeri rotasyonu ile bağlantılı absorpsiyon hızındaki değişikliklere daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir.
Uygulama yolu (i) Deri altına karşı kas içi	İnsülin, SC enjeksiyonlarına kıyasla kas içinden sonra daha hızlı emilir. Hipoglisemi riskini artırdıkları için kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır, ancak bazı nadir durumlarda (örneğin ketoasidoz veya dehidratasyon durumunda) kullanıma alınabilir.
Kan Şekeri Düzeyi	Hipogliseminin sağlıklı ve diyabetik deneklerde insülin emilimini etkilemediği veya azaltmadığı bildirilmiştir.
Diyabete bağlı komplikasyonlar	Örneğin, ödemin SC emilimini geciktirdiği bildirilmiştir.
Obezite	Obezite, insülin emilim oranının azalmasına neden olur. Hastalar arasında deri kıvrımı kalınlığındaki yüksek varyasyon, diyabetli kişiler arasındaki yüksek farmakokinetik değişkenliğe katkıda bulunabilir.
Egzersiz ve aktivite seviyesi	Egzersiz, insülin emilimini hızlandırır ve bu nedenle, iyatrojenik hipoglisemi riskini azaltmak için insülin dozu buna göre ayarlanmalıdır.
Sigara içmek	Sigara içmek periferik vazokonstriksiyona neden olur ve insülin emilimini geciktirir
Vücut pozisyonu	Sırtüstü pozisyonla karşılaştırıldığında, oturma pozisyonu azalmış deri altı kan akımı ve gecikmiş insülin emilimi ile ilişkilidir.

**Tablo 1:** Derialtı İnsülin Farmakokinetiğini Etkileyen Enjeksiyon Bölgesi / Hastayla İlgili Faktörler (25)

<b>Faktör</b>	<b>İnsülin Farmakokinetiğine Etkisi</b>
<b>Fiziksel durum</b> <b>(i) Çözünür insülin</b> <b>(ii) İnsülin süspansiyonları</b> <b>(iii) Bifazik insülin karışımları</b>	İnsülin glarjin molekülü formülasyonda çözünür olmasına rağmen, nötr pH'ta azalan çözünürlük, SC enjeksiyonu üzerine mikroçökeltilerin oluşmasına ve sonuç olarak gecikmiş absorpsiyona neden olur [84]. İnsülin formülasyonuna protaminin eklenmesi, formülasyonda SC dokusuna enjekte edilen insülin kristallerinin oluşumuyla sonuçlanır, böylece NPH insülinin farmakokinetik profili (insülin süspansiyonu) uzatır. Süspansiyonlar ve bifazik insülin karışımları sıklıkla, homojen solüsyondaki insülin preparatlarına kıyasla enjeksiyon arasında daha büyük bir farmakokinetik değişkenlikle ilişkilendirilir.
<b>Konsantrasyon</b>	İnsülin konsantrasyonu ile SC dokusundan çözünür insülinin insülin absorpsiyonu arasında, artan insülin konsantrasyonu ile gecikmiş bir absorpsiyonla yansıtılan ters bir ilişki vardır. Konsantrasyonun insülin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, tüm çözünür insülin preparatları, örneğin 200 U insülin degludec ve insülin lispro için geçerli değildir. İnsülin süspansiyonlarının farmakokinetiği de insülin konsantrasyonundan etkilenir. NPH insülin için, insülin kristallerinin konsantrasyonu, sonuç olarak gecikmiş SC emilimi ile birlikte insülin konsantrasyonu ile artar. Son olarak, SC dokusunda çökelen çözünür insülin için, yani 300 U insülin glarjin formülasyonu için, konsantrasyonların artırılması, SC dokusundan gecikmiş absorpsiyon ile sonuçlanan çözünme ve absorpsiyonun meydana gelebileceği depo yüzey alanının azalmasına neden olacaktır.
<b>Enjeksiyon hacmi</b>	SC dokusunda çökelmeyen çözünebilir insülin, SC enjeksiyonu üzerine yayılacak ve hacimde artış gösterecek, bu da depo dilüsyonuna neden olacaktır. Depo hacmindeki nispi artış ve dolayısıyla depo seyreltme, büyük hacimli depolara kıyasla küçük için daha hızlı gerçekleşir. Daha küçük depolar ayrıca enjeksiyon deposunun difüzyon alanını artıran nispeten daha büyük bir yüzey-hacim oranına sahip olacaktır. Sonuç, daha küçük enjeksiyon hacimleriyle nispeten daha hızlı bir emilim olacaktır.
<b>Moleküler Boyut</b>	İnsülin monomerlerinin oluşumu gibi azalan moleküler boyut, emilim oranını artırır. PEGilasyon veya insülin moleküllerinin ikili veya multiheksamerler gibi daha büyük yapılara kendi kendine bağlanması yoluyla insülin molekülünün boyutundaki artışlar, SC dokusundan insülin emilimini geciktirir. Ayrıca, insülinin PEGilasyon veya albümine bağlanmasıyla elde edilen büyük insülin molekülleri, insülin klirens oranını düşürür ve ardından dolaşımdaki yarılanma ömrünü uzatır.
<b>Yardımcı maddeler</b>	İnsülinin farmakokinetik profili, formülasyona eklenen eksipiyenler ile değiştirilebilir. Niasinamid, BioChaperone, hyaluronidaz, sitrat ve treprostinil gibi yardımcı maddeler, insülinin ilişki durumu, deri altı kan akışı, vasküler geçirgenlik, insülin difüzyonu veya SC dokusunda depo dağılımı üzerindeki etkiler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla insülinin emilim oranını artırıyor iken, protamin, çinko ve fenol insülinin ilişki durumunu değiştirerek belirli insülin moleküllerinin emilimini etkilebilir.

**Tablo 2:** İnsülin Preparatıyla İlgili Faktörler Ve İnsülin Farmakokinetiğine Etkileri(17)

### **Lipodistrofi:**

Aynı cilt bölgesine tekrarlanan insülin enjeksiyonları, SC dokusunda lipodistrofik değişikliklere neden olabilir [160, 161]. Lipodistrofi, hem lipoatrofi hem de lipohipertrofi (LH)'yi içerir. Lipoatrofinin immünolojik faktörlerden kaynaklandığına inanılmaktadır ve - insülin antikorlarında olduğu gibi - daha saflaştırılmış insülin preparatlarının varlığı ve rekombinant insan insülini ve insülin analoglarının kullanılmaya başlanması nedeniyle prevalansı önemli ölçüde azalmıştır. Bu nedenle, bu bölümde sadece LH'nin klinik etkisini gözden geçireceğiz (17).

Dünya çapında 42 ülkede 13000 hastanın katılımı ile gerçekleştirilmiş olan çalışmaya göre Tip1 DM olgularında iki kata daha sık olmak üzere, ortalama %30 civarında LH saptanmıştır (25). Gestasyonel DM olgularında, muhtemelen kısa süre aralığından dolayı LH saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise, LH prevalansının sırasıyla tip 1 ve tip 2 diyabetli kişilerde %76 ve %56 gibi yüksek olduğu bildirilmiştir (26). LH %84 olguda hastalar tarafından fark edilebilirken %14 olgu LH kendileri tarafından fark edilmemiştir. Diyabet süresi, sık enjeksiyon LH için ana belirleyiciler olarak saptanmıştır. Hâlihazırda kullanılan tüm insülin aileleri LH ile ilişkilendirilmiştir (yani kullanıcıyı LH'den koruyan insülin yoktur). Bununla birlikte, herhangi bir tip insülinin daha yüksek riske sahip olup olmadığını belirlemek mevcut verilerle mümkün değildir. LH varlığı, daha yüksek HbA1c değerleri, yani daha kötü glisemik kontrol ile ilişkiliydi. LH, enjeksiyon yerlerinin yanlış rotasyonu, daha küçük enjeksiyon bölgelerinin kullanılması, daha uzun süreli insülin kullanımı ve kalem iğnelerinin yeniden kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kalem iğnesinin tekrar kullanılma sayısı arttıkça, LH daha sık rapor edilmiştir. LH olasılığını azaltmak için tek kullanımlık uçlar kullanılmalı ve sadece bir defa kullanılmalıdır.

Normal SC dokusuna kıyasla LH'li bölgelerdeki SC dokusu daha liflidir ve daha zayıf bir kan kaynağına sahiptir. Sonuç olarak, LH, gecikmiş insülin emilimi, azalmış biyo-

yararlanım (potansiyel olarak daha yüksek derecede lokal bozunma nedeniyle) ve enjeksiyonlar arasında artmış farmakokinetik değişkenlik ile ilişkilidir. Ayrıca lipohipertrofinin daha yüksek hipoglisemi prevalansı ve artmış glukoz değişkenliği (sırasıyla haftada en az üç kez 13.9 ve 3.3 mM'nin üzerinde veya altında kan şekeri okumaları) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (25). Bu nedenle, estetik bir problem olarak algılanmasının yanı sıra, lipohipertrofi, hastalar bu alanlara tekrar tekrar enjeksiyon yaparsa veya lipodistrofi etkilenmiş ve etkilenmemiş enjeksiyon yerleri arasında dönerse enjeksiyonlar arasındaki farmakokinetik değişkenliği artırabilir (17,25).

Tip 1 diyabetli kişilerde yapılan bir çalışma, insülin aspartın normal karn dokusuna enjekte edilmesine kıyasla, LH'li dokuya enjeksiyonunun, insülin Cmax ve 4 saatlik insülin maruziyetinde (AUC0-4 saat) sırasıyla %25 ve %22'lik bir düşüşle sonuçlandığını göstermiştir. Uyluk bölgesine enjekte edilen NPH ve karn, uyluk veya deltoide enjekte edilen insan insülini için benzer sonuçlar bildirilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin lispronun lipohipertrofik alanlara tekrar tekrar enjeksiyonunun, belirli farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerde enjeksiyonlar arasında artan değişkenlikle sonuçlandığı bildirilmiştir. Burada, AUC0-4h ve Cmax için varyasyon katsayıları (CV'ler), lipohipertrofik alanlara enjeksiyonda %52 ve %55'e kadar çıkarken, normal SC dokusuna enjeksiyonda %11 ve %15 idi. Sonuç olarak, 4 saatlik glikoz maruziyetindeki (AUCGIR0-4h) değişkenlik, lipohipertrofik alanlara enjeksiyonla, CV'ler tarafından yansıtılan %57'ye kıyasla normal dokudaki %23'e kıyasla daha yüksekti (17).

Lipodistrofi gelişimi için bildirilen risk faktörleri arasında vücut kitle indeksi, enjeksiyon tekniği, günlük enjeksiyon sayısı, tedavi süresi, genellikle enjeksiyon için kullanılan alanın boyutu ve değişen enjeksiyon bölgeleri ve iğnelerin sıklığı bulunmaktadır. Ne yazık ki birçok hasta, durumu kötüleştirmesine rağmen bu bölgelerde ağrı hissi daha düşük olduğundan, insülini lipodistrofik dokuya

Faktör Etkisi	İnsülin Farmakokinetiğine Etkisi	İnsülin Emilimi Üzerine Uluslararası Tavsiyeler
<b>İğne Çapı</b>	Örneğin, yaş ve cinsiyet, diyabetli kişilerde antropometri üzerinde önemli etkiye sahiptir ve bu nedenle, intramüsküler enjeksiyon riskini azaltmak için iğne uzunluğu ve doz stratejisi seçerken dikkate alınmalıdır.	En kısa iğnelerin kullanılması önerilir (4 mm kalem ve 6 mm şırınga iğnesi). Kas içi enjeksiyon riskini azaltmak için çocuklarda ve genç erişkinlerde 4 mm'lik iğne enjeksiyon için kullanılmalıdır. 45 ° açıyla enjeksiyon veya enjeksiyon öncesinde deri kıvrımının kaldırılması, kas içi enjeksiyon riskini daha da azaltabilir.
<b>Enjektörü geri çekmeden önceki zaman</b>	Hızlı geri çekme, insülin kaybına ve enjeksiyonlar arasında farmakokinetik değişkenliğin artmasına neden olabilir.	İnsülin kalemlerinin kullanılmasıyla, iğneyi deriden çıkarmadan önce pistonu tamamen basıldıktan sonra hastalar 10'a kadar saymalıdır.
<b>Dağılım</b>	Enjeksiyon hacminin dağılımı daha hızlı bir emilim sağlar	Daha büyük dozlar, insülin hacmini azaltmak ve sızıntıyı önlemek için, bölünebilir.
<b>Karıştırma</b>	Yetersiz yeniden süspansiyon, insülin süspansiyonları (örneğin NPH insülin) ile ilgili bir sorundur ve enjeksiyonlar arasındaki farmakokinetik değişkenliğe neden olabilir.	Kristaller yeniden süspansiyon edilinceye kadar (çözelti süt beyazına dönüşür), bulanık insülinin hafifçe yuvarlanması ve sallanması önerilir.
<b>İğnenin yeniden kullanımı</b>	İğnelerin yeniden kullanılması lipodistrofi riskini artırır	İnsülin iğnelerinin yeniden kullanılması optimal bir enjeksiyon uygulaması değildir ve hastalar bunu yapmaktan vazgeçirilmelidir.
<b>Rotasyon</b>	Enjeksiyon bölgeleri arasındaki rotasyon, lipodistrofi prevalansını azaltır, ancak bir kısım insülin preparatları için rotasyon ayrıca farklı farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar ortaya çıkarır.	Hastalar, lipohipertrofi bölgelerine enjeksiyon yapmaktan kaçınmaya teşvik edilmeli ve enjeksiyonlar, önceki enjeksiyondan en az 1 cm (yani aynı enjeksiyon bölgesi içinde) enjekte edilerek döndürülmelidir.

**Tablo 3:** İnsülin farmakokinetiğini etkileyen enjeksiyon tekniğiyle ilgili faktörler ve enjeksiyonlar arasındaki farmakokinetik değişkenliğini azaltmayı amaçlayan insülin emilimine ilişkin uluslararası tavsiyeler(24)

enjekte etmeyi tercih etmektedir. Enjeksiyon yerlerinin rotasyonu, lipodistrofi gelişiminde oldukça önleyici iken, bu prosedür, enjeksiyonlar arasındaki farmakokinetik değişkenliği artırır. Bu nedenle, hem lipodistrofi gelişimini önlemek hem de farklı bölgelere rastgele enjeksiyonla ilişkili farmakokinetik değişkenliği aynı anda azaltmak için bir bölge içinde sistematik rotasyondan oluşan bir uzlaşma önerilmektedir (Tablo III). Ek olarak, enjeksiyon sayısının azalması nedeniyle insülin emilimindeki bölgeler arası değişkenliği azaltmasına rağmen, insülin pompalarının kullanımı, enjeksiyon bölgelerini döndürme kapasitesinin azalması nedeniyle lipodistrofi insidansını artırabilir (25).

Sonuç olarak: Şu anda, tip 1 diyabeti olan ve çoğu tip 2 diyabeti olan tüm insanlar, glisemik kontrolü sağlamak için insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bununla birlikte, insülin emilimindeki değişkenlik, bu deneklerde glikoz değişkenliğinin önemli bir kaynağını temsil etmektedir.

İnsülin emilimiyle ilişkili değişkenliği değerlendirirken, birkaç faktörün dikkate alınması gerekir. Bu faktörler, insülin hazırlama, enjeksiyon tekniği ve kişi ile ilgilidir. İnsülin kullanan diyabetli kişilerde en iyi glisemik sonuca ulaşmak, uzun vadeli prognozu iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak için klinisyenlerin ve hastaların bu tür faktörler hakkında mevcut bilgilere göre eğitilmesi ve doğru öğretilmesi esastır. Bununla birlikte, bu değişkenliğe neden olan faktörlere ilişkin bilgiler eksiktir - özellikle hasta ve enjeksiyon bölgesi ile ilgili faktörler. Bu nedenle, insülin tedavisini daha da iyileştirmek için endojen faktörleri ve bunların insülin emilim sürecine katkılarını değerlendiren daha ileri çalışmalar gereklidir.

### Kaynaklar

1. <http://www.diabetcemiyeti.org/c/turkiye-de-ve-bolge-ulkelerinde-diyabet-sorunu> Son Erişim 4Mayıs2021
2. <https://sggm.saglik.gov.tr/TR-76887/dunya-diyabet-gunu-2020> Son Erişim 4Mayıs2021
3. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-819

4. Fraser LA, Twombly J, Zhu M, Long Q, Hanfelt JJ, Narayan KM et al. Delay in diagnosis of diabetes is not the patient's fault. *Diabetes Care*. 2010;33(1):e10. doi:10.2337/dc09-1129
5. Beran D, Ewen M, Pharm D, Laing R.I "Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective" *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00521-5.
6. Costs and rationing of insulin and diabetes supplies: findings from the 2018 T1International patient survey. T1International, 2019. [https://www.t1international.com/media/assets/file/T1International\\_Report\\_-\\_Costs\\_and\\_Rationing\\_of\\_Insulin\\_Diabetes\\_Supplies\\_2.pdf](https://www.t1international.com/media/assets/file/T1International_Report_-_Costs_and_Rationing_of_Insulin_Diabetes_Supplies_2.pdf) (accessed Aug 19, 2019).
7. Karaca S S, Ergün S. Diyabet Eğitimi ve Hemşirenin Rolü. Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt:2,Sayı:3, Sayfa: 25-36 25
8. Patil M, Sahoo J, Kamalanathan S, Selvi-ambigapathy J, Balachandran K, Kumar R, Vivekanandan M, Ajmal K. Assessment of insulin injection techniques among diabetes patients in a tertiary care centre. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov;11 Suppl 1:S53-S56. doi: 10.1016/j.dsx.2016.09.010.
9. Kehlenbrink S, Jaacks LM, on behalf of the Boston Declaration signatories. Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 590-92.
10. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 2020;41(5):733-755. doi:10.1210/endrev/bnaa015
11. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Jul 23;1(4):145-150. doi: 10.1016/j.jcte.2014.07.006.
12. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1224-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.012.
13. Rubin RR, Peyrot M. Factors affecting use of insulin pens by patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:430-2.
14. Hirsch IB. Does size matter? Thoughts about insulin pen needles. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:1081.

15. Aronson R, Gibney MA, Oza K, Bérubé J, Kassler-Taub K, Hirsch L. Insulin pen needles: Effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clin Ther.* 2013;35:923–33. e4.
16. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Investig.* 2016;6(1):1-9. doi:10.4103/2230-973X.176456.
17. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1205121.. doi:10.1155/2018/1205121
18. <https://www.shutterstock.com/tr/search/subcutan+insulin>
19. J. Gupta, E. I. Felner, and M. R. Prausnitz, “Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 13, no. 4, pp. 451–456, 2011. [31] C. J. Rini, E. McVey, D. Sutter et al., “Intradermal insulin infusion achieves faster insulin action than subcutaneous infusion for 3-day wear,” *Drug Delivery and Translational Research*, vol. 5, no. 4, pp. 332–345, 2015.
20. C. H. Rasmussen, R. M. Røge, Z. Ma et al., “Insulin aspart pharmacokinetics: an assessment of its variability and underlying mechanisms,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 62, pp. 65–75, 2014.
21. I. Jonassen, S. Havelund, T. Hoeg-Jensen, D. B. Steensgaard, P. O. Wahlund, and U. Ribel, “Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin,” *Pharmaceutical Research*, vol. 29, no. 8, pp. 2104–2114, 2012.
22. T. Søeborg, C. H. Rasmussen, E. Mosekilde, and M. Colding-Jørgensen, “Absorption kinetics of insulin after subcutaneous administration,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 36, no. 1, pp. 78–90, 2009.
23. T. Søeborg, C. H. Rasmussen, E. Mosekilde, and M. Colding-Jørgensen, “Biosimulation of peptides and proteins,” in *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*, L. Hovgaard, S. Frokjaer, and M. Weert, Eds., pp. 323–338, CRC Press, Taylor& Francis group, USA, 2012.
24. Frid A. H., Kreugel G., Grassi G., et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(9):1231–1255. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010.
25. M. Blanco, M. T. Hernandez, K. W. Strauss, and M. Amaya, “Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin injecting patients with diabetes,” *Diabetes & Metabolism*, vol. 39, no. 5, pp. 445–453, 2013
26. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolfenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:737–41.





## SÜT ÜRÜNLERİ DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK: DÜŞÜK YAĞLI VE FERMENTE ÜRÜNLER, TAM YAĞLI VE FERMENTE OLMAYANLARA GÖRE DAHA İYİ BİR SEÇENEK Mİ?

Dr. Dyt. Beyza ELİUZ TİPİCİ  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Giriş

Süt ürünleri besleyici değeri yüksek olan bir besin grubunu temsil eder ve alımları yüksek diyet kalitesi ile ilişkilidir (1). Kanıta dayalı veriler makro ve mikro besin öğeleri açısından oldukça zengin bir kompozisyona sahip olan süt ürünlerinin, içerdikleri temel besin öğelerinin yanı sıra fosfolipidler, orta ve kısa zincirli yağ asitleri, dallı zincirli amino asitler, probiyotikler, filokinon (K1 vitamini), menakinon (K2 vitamini) gibi bileşenleri barındırmaları ya da fermentasyon yoluyla oluşturmaları sayesinde karmaşık kardiyometabolik etkilere sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 1) (1,2). Süt ürünlerinin sağlık üzerine etkileri incelendiğinde başta kemik sağlığı olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inme, tip 2 diyabet

(T2DM), obezite ve çeşitli kanserler üzerine yararlı etkileri gözlenmektedir (3).

Farklı süt ürünlerinin kardiyometabolik etkileri modern beslenme biliminin son yıllarda tartışmalı konularından birisi haline gelmiştir. Süt ürünleri ile ilgili yapılan beslenme önerilerine ilişkin (tam yağlı, yağ azaltılmış, yağsız) kılavuzlardaki farklılıklarda bu açıdan dikkate değerdir (4). Küresel olarak 1970'lerden bugüne tam yağlı süt ürünleri tüketimi azalma eğiliminde olup, yerine az yağlı süt ürünleri tüketiminin arttığı görülmektedir (5). Sağlıklı beslenmeyi anlatan rehberlerde genel olarak düşük yağlı ve yağsız süt tüketimi önerilmekle beraber (6,7), diyabetle ilgili rehberlerde bu öneriler özellikle KVH riski olan bireyler için ön plana çıkarılmıştır (8,9). Düşük yağlı ya da yağ-



Şekil 1: Süt ürünlerinin besin öğesi kompozisyonu

sız süt tüketimine ilişkin önerilerin, besinin bütünüyle sağlık üzerine etkilerini araştıran çalışmalardan çok; doymuş yağ, kalori vb. içeriklerinin teorik açıdan etkilerine dayalı olarak beyan edildiği belirtilmektedir (4). Süt ürünleri tüketiminin T2DM ve KVH açısından riskini değerlendiren araştırmaların, yağ içeriğine göre tutarlı bir farklılık göstermemesi de bu görüşü destekler niteliktedir. Örneğin süt değil ancak yoğurt alımı daha düşük diyabet insidansı ile ilişkilendirilirken, daha yüksek kalori, doymuş yağ ve sodyum içeriğine sahip peynir alımının da bazı çalışmalarda daha düşük diyabet riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10).

### **Süt yağı ve kardiyometabolik etkileri**

Süt ürünleriyle alınan doymuş yağ asitleri ve diyetteki tüm doymuş yağ asitlerinin sağlığa zararlı olduğuna dair geleneksel olarak kabul edilen görüşler son zamanlarda sorgulanmıştır. Süt ürünlerinden elde edilen yağ asitlerinin, diyabet ve kardiyovasküler olayların önlenmesinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmektedir (10). Süt ürünleri tüketimi ile KVH ilişkili inflamatuvar parametrelerin incelendiği klinik çalışmalar, tam yağlı süt ürünlerinin kardiyovasküler sağlık üzerine yararlı bir etkiye sahip olduğunu ve özellikle inflamatuvar belirteçler üzerinden değerlendirildiğinde düşük yağlı süt ürünleri tüketiminden daha faydalı olabileceklerini gösterme eğilimindedir (5).

Süt ürünleri, birçok ülkede önemli bir enerji ve besin ögesi kaynağıdır. Süt ürünlerinin T2DM ve KVH gibi önlenabilir hastalıklar üzerindeki etkisini değerlendirmek için, objektif alım parametrelerine ihtiyaç vardır. Tek zincirli doymuş yağ asitleri [pentadekanoik asit (C15: 0) ve heptadekanoik asit (17: 0)] süt yağının karakteristiğini yansıtan yağ asitleridir. Tek zincirli doymuş yağ asitleri insanlarda yağ dokusu ve serumda ölçülebilir ve yaygın olarak süt yağı alımının biyobelirteçleri olarak kullanılır (11). Serumda süt yağı biyobelirteçlerinin araştırıldığı klinik çalışma ve kohort sonuçları, daha fazla süt yağı tüketiminin daha düşük oranda diyabet ve kardiyovasküler olay-

larla ilişkili olduğunu göstermektedir. Süt yağı biyobelirteçlerinden pentadekanoik asit (15:0) ve heptadekanoik asitin (17:0) etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, süt yağı tüketiminin özellikle kadınlarda daha düşük bir ilk miyokard infarktüs geçirme riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12). Bir başka meta-analizde daha yüksek pentadekanoik asit (15:0), heptadekanoik asit (17:0) ve trans-palmitoleik asit (t16: 1n-7) seviyeleri, daha düşük T2DM riski ile ilişkilendirilmiştir (13). Tam yağlı süt ürünleri ile alınan yağların açlık plazma glukozu, insülin duyarlılığı, aterosjenik dislipidemi üzerine de pozitif etkileri çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (14, 15). İsveç'ten takip süresi 14 yıl olan bir kohort çalışmada, benzer şekilde yüksek yağlı süt ürünlerinin T2DM riskini azalttığı bildirilirken, özellikle yüksek yağlı fermente süt ürünleri ile T2DM riski arasında daha kuvvetli bir ters ilişki olduğu vurgulanmıştır (16). Bu bulguların tersine bir Hollanda kohort çalışmasında 10 yıl izlenen olgularda peynir hariç, diğer süt ürünlerinden alınan doymuş yağ asitleri ile T2DM riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (17). Farklı olarak, geçtiğimiz on yılda yapılmış kohort çalışmaların meta-analizini ve sistematik incelemelerini içeren güncel bir çalışmada günde 3 porsiyon süt ürünü alımının, tip 2 diyabet riskini azalttığına işaret edilmektedir ancak bu etki esas olarak az yağlı süt ürünlerine, özellikle de yoğurt ve peynire atfedilmiştir. Bununla birlikte, kohort çalışmalarında yüksek yağlı süt alımının herhangi bir zarar verdiğine dair bir kanıt rastlanmadığı da belirtilmektedir (4). Doz yanıt ilişkisinin araştırıldığı kohort çalışma sonuçları ise, toplam süt ürünleri (200-400 g) veya az yağlı süt ürünleri (200 g/gün) tüketimindeki her birim artışın T2DM riskini azalttığı yönünde bir doz-yanıt ilişkisini desteklemektedir (18).

Farklı süt ürünlerinin kan glukozu ile ilişkili parametreler üzerine etkilerini araştıran müdahale çalışmalarının sonuçlarında ise tutarlılık bulunmamaktadır. Araştırmalarda müdahale süreleri, kontrol grubunun diyeti, olgu özellikleri açısından heterojenite mev-

cuttur. Bu çalışmalarda süt ürünlerinin yağ içeriğine göre etkisinin incelenmesinden ziyade, süt ürünlerinin tüketim miktarıyla ilişkili olarak kan glukoz parametreleri üzerine etkileri irdelenmiştir (4).

Hipertansiyon ve süt ürünleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda da çelişkili sonuçlara rastlamak mümkündür. Takip süresi ortalama 12,2 yıl olan Fransa'dan büyük bir prospektif kohort çalışmada kadınların süt ürünü tüketimi ile hipertansiyon arasında hiçbir ilişki saptanmazken (19); takip süresi 2-15 yıl aralığında olan Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinden 9 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde düşük yağlı süt ve süt ürünleri tüketiminin hipertansiyonu önleyici etkisi olduğu saptanmıştır (20). Süt ürününün yağ içeriğine göre değil tüketim miktarı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen randomize, tek kör, çapraz kontrollü bir klinik çalışmada ise günde 3 porsiyon süt ürünleri tüketiminin endotelial fonksiyon üzerine yarar sağladığı bulunmuştur (21).

### **Fermente süt ürünleri ve kardiyometabolik etkileri**

Sütün uygun mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu ile pH değerinin pıhtılaşmaya yol açacak veya açmayacak şekilde düşürülmesi sonucu oluşan ve içermesi gereken mikroorganizmaları yeterli sayıda, canlı ve aktif olarak bulunduran süt ürünlerine fermente süt ürünleri denir (22). Yoğurt, ayran, kefir, kıymız, fermente süt ve peynirler fermente süt ürünleridir. Fermantasyon süreci, sütte bulunan lipid ve proteinlerin yapısal değişikliğine yol açar. Fermente süt ürünlerinde bulunan çeşitli biyoaktif peptidler ve fosfolipidler, fosfolipidlerin anti-inflamatuar etkileri ve plazmalojenlerin antioksidan özellikleri sağlığı koruyucu etkilere sahiptir. Örneğin süt yağ globül membranı plazma kolesterol seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar (5). Fermente süt ürünleri aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası üzerinden bağışıklık sistemini destekler ve mikrobiyotayı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* lehine düzenleyerek patojenik bakterilere (*Bactero-*

*ides fragilis* ve *Salmonella typhi*.) karşı bir koruma sağlar (1). Ek olarak, fermente süt ürünleri K vitamininin mükemmel bir kaynağıdır ve KVH ve insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (5).

Prospektif kohort çalışma sonuçları fermente süt ürünü alımı ile T2DM ve KVH üzerine olumlu sonuçlar vermektedir. İsveç'ten 29 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde, fermente süt ürünleri alımı ile mortalite ve KVH riski arasında ters bir ilişki olduğu saptanmış ve her 10g/gün peynir tüketiminin KVH riskinde %2'lik bir azalma sağladığı doz-yanıt ilişkisi ortaya konmuştur (23). Yedi günlük besin günlüklerinin incelendiği bir başka prospektif çalışmada düşük yağlı (<%3,9) fermente süt ürünlerinin (özellikle yoğurt) azalmış T2DM riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Aşırı tartılı erişkinlerde yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada ise, düşük yağlı süt ürünlerinin tam yağlı fermente süt ürünlerine kıyasla KVH riski açısından daha olumlu bir biyobelirteç profiline yol açmadığı bulunmuştur (25).

Tip 2 diyabetli bireylerde probiyotik ilaveli fermente süt ürünleri tüketiminin etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar, açlık kan glukozu, metabolik kontrol parametreleri (HbA1c, fruktozamin) ve lipid profili üzerine olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir (26-30).

### **Süt ürünleri ve vücut ağırlığı**

Vücut ağırlığının denetimi obezite, T2DM ve KVH'nin gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Tüm bu hastalıklar metabolizmaları, patolojilerindeki ve sistemik inflamasyonlarındaki benzerlikler nedeniyle birbirleri ile bağlantılıdır. Süt ürünlerinin vücut ağırlığı denetimindeki rolüne yönelik yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Kısa süreli planlanmış randomize kontrollü çalışmalarda enerji sınırlanması yapılarak diyetle eklenen süt ürünleri, yağsız vücut kütlelerini arttırırken, yağ oranını azaltmıştır. Ancak aynı etki ad libitum diyetlerde gözlenmemiştir. Uzun dönem etkileri ise daha değişken sonuçlar vermektedir. Az yağlı süt içen çocuklar, tam yağlı süt içenle-

re göre daha fazla kilo almıştır. Benzer şekilde tam yağlı süt ürünleri tüketimi küçük çocuklarda daha düşük beden kütle indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Erişkinlerde az yağlı ve tam yağlı süt ürünleri tüketiminin kronik kilo alımında önemli bir etkisi saptanmazken, yoğurt tüketiminin uzun vadede kilo alımına karşı koruyuculuğu gösterilmiştir (5, 10). Yakın geçmişte yapılmış 24 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, enerji sınırlaması yapılmış diyetlerle süt ürünlerinin daha fazla tüketiminin yağsız vücut kütlelerini denetleyerek, vücut ağırlığı ve yağ kütlelerinde önemli ölçüde azalma sağladığı gösterilmiştir (31).

### Sonuç

Güncel kanıtlar T2DM riski açısından düşük yağlı fermente süt ürünlerinin tam yağlı fermente süt ürünlerine kıyasla daha üstün olduklarını sunmazken (32), meta-analizler ve kohort çalışmaların sistematik incelemeleri, toplam süt ürünü tüketimi ile azalmış T2DM riskinden söz etmekte, özellikle az yağlı süt ürünleri ve fermente süt ürünlerinden yoğurt ve peynirle daha kuvvetli ilişkileri ortaya koymaktadır (4). Tam yağlı süt ürünlerinin daha yüksek bir KVH riski ile ilişkili olduğunu öne sürmek için ise literatürde belirgin bir kanıt eksikliği olduğu görülmektedir (32).

Genel çerçevede bakıldığında çalışmalarda kesin sonuçlara varmayı engelleyen metodolojik heterojenlik dikkati çekmektedir. Bazı çapraz tasarım müdahale çalışmalarında arınma süresinin olmaması, müdahale öncesi diyet faktörlerinin etkilerinin çalışmaya aktarılıp aktarılmadığının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu durum, uzun süreli çalışmalarda azalmaktadır (4, 32). Özellikle az yağlı süt ürünlerini tercih eden ve toplam süt ürünü alımı fazla olan bireylerde aynı zamanda diyetlerinin posa ve tam tahıllardan zengin olması ya da daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ve daha düşük sigara içme prevalansı gibi diğer sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının bulunması karıştırıcı faktörler olarak süt ürünlerinin kardiyometabolik etkilerini irdelemeyi zorlaştırmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda süt ürününün içeriğinin

deki bir ya da birkaç besin ögesinin etkilerine odaklanmak yerine besinin tüm içeriğinin (food matrix) gözönüne alınmasının süt ürünlerinin sağlık üzerine etkilerinin daha doğru bir değerlendirmesi olabileceğine dair artan kanıtlar göze çarpmaktadır. Farklı süt ürünleri yapıları ve işleme yöntemleri, süt ürünleri içeriğindeki besin öğeleri ve bileşenleri arasındaki etkileşimi arttırabilir ve bu da süt ürünlerinin kardiyometabolik etkilerini değiştirebilir (32, 33). Bununla beraber diyetin sağlık üzerindeki etkisine yönelik yeni yaklaşımlar, bireyler arasındaki fenotipik farklılıkları da dikkate almaktadır. “Bir bireyin yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, hastalık durumu, metabolik durumu ve bağırsak mikrobiyotası gibi fenotipik özellikleri, farklı süt ürünleri tüketimine karşı glukoregülatör cevabı nasıl etkiler?” sorusu gelecekteki çalışmaların konusu olacaktır (2).

Sonuç olarak, tam yağlı süt ürünleri tüketimini sınırlama ya da diyetten çıkarma önerisi, kardiyometabolik hastalık riskini azaltmak için en uygun strateji olmayabilir ve son kanıtlar ışığında yeniden değerlendirilmeye muhtaçtır (32).

### Kaynaklar

1. Aslam H, Marx W, Rocks T, et al. The effects of dairy and dairy derivatives on the gut microbiota: a systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1799533.
2. Guo J, Givens DI, Astrup A, et al. The Impact of Dairy Products in the Development of Type 2 Diabetes: Where Does the Evidence Stand in 2019? *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(6):1066-1075.
3. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res*. 2016 Nov 22;60:32527.
4. Mitri J, Mohd Yusof BN, Maryniuk M, Schragar C, Hamdy O, Salsberg V. Dairy intake and type 2 diabetes risk factors: A narrative review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Sep-Oct;13(5):2879-2887.
5. Lordan R, Tsoupras A, Mitra B, Zabetakis I. Dairy Fats and Cardiovascular Disease: Do We Really Need to be Concerned? *Foods*. 2018 Mar 1;7(3):29.

6. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov.
7. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006 Oct;26(10):2186-2191.
8. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan, 44(1):S125-S150.
9. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi -2019. Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş. Yayın No: 3. Nisan 2019, İstanbul.
10. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016 Jan 12;133(2):187-225.
11. Risérus U, Marklund M. Milk fat biomarkers and cardiometabolic disease. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(1):46-51.
12. Warensjö E, Jansson JH, Cederholm T, et al. Biomarkers of milk fat and the risk of myocardial infarction in men and women: a prospective, matched case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jul;92(1):194-202.
13. Imamura F, Fretts A, Marklund M, et al. Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Fatty acid biomarkers of dairy fat consumption and incidence of type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2018 Oct 10;15(10):e1002670.
14. Kratz M, Marcovina S, Nelson JE, et al. Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not  $\beta$ -cell function in humans. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jun;99(6):1385-96.
15. Mozaffarian D, Cao H, King IB, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010 Dec 21;153(12):790-9.
16. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2015 May;101(5):1065-80.
17. Liu S, van der Schouw YT, Soedamah-Muthu SS, Spijkerman AMW, Sluijs I. Intake of dietary saturated fatty acids and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort: associations by types, sources of fatty acids and substitution by macronutrients. *Eur J Nutr*. 2019 Apr;58(3):1125-1136.
18. Alvarez-Bueno C, Caverro-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, Sotos-Prieto M, Ruiz JR, Gil A. Effects of Milk and Dairy Product Consumption on Type 2 Diabetes: Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl\_2):S154-S163.
19. Villaverde P, Lajous M, MacDonald CJ, et al. Dairy product consumption and hypertension risk in a prospective French cohort of women. *Nutr J*. 2020;19(12).
20. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1131-7.
21. Drouin-Chartier JP, Gignoux I, Tremblay AJ, Poirier L, Lamarche B, Couture P. Impact of dairy consumption on essential hypertension: a clinical study. *Nutr J*. 2014;13:83.
22. Türk Gıda Kodeksi. Fermente Süt Ürünleri Tebliği. Tebliğ No: 2009/25. Resmi Gazete. 2019 Şubat; Sayı: 27143.
23. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DJ, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2017 Apr;32(4):269-287.
24. O'Connor LM, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia*. 2014 May;57(5):909-17.
25. Nestel PJ, Mellett N, Pally S, et al. Effects of low-fat or full-fat fermented and non-fermented dairy foods on selected cardiovascular biomarkers in overweight adults. *Br J Nutr*. 2013 Dec;110(12):2242-9.
26. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients.

- Nutrition. 2012 May;28(5):539-43.
27. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci.* 2011 Jul;94(7):3288-94.
  28. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid AZ, Mohammadi F, Shirbeigi E. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014 Jun;19(6):531-6.
  29. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):85-92.
  30. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 2015 Feb;44(2):228-37.
  31. Stonehouse W et al. Dairy Intake Enhances Body Weight and Composition Changes during Energy Restriction in 18-50-Year-Old Adults-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016 Jul 1;8(7):394.
  32. Astrup A, Geiker NRW, Magkos F. Effects of Full-Fat and Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Disease: Food Is More Than the Sum of Its Parts. *Adv Nutr.* 2019 Sep 1;10(5):924S-930S.
  33. Thorning TK, Bertram HC, Bonjour JP, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr.* 2017 May;105(5):1033-104.

# COVID-19 VE DİĞER ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

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

## ÖZET

Korona virüs 2019 hastalığı (COVID-19) akut respiratuvar sendrom korona virüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olan kişilerde görülür. SARS-CoV-2 hücrelere girerken anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi reseptör olarak kullanır. ACE2 reseptörleri endokrin organlarda yaygın olarak bulunduğu için endokrin sistem SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenir. Endokrin sistem ile ilişkili en önemli tartışma noktaları SARS-CoV-2'nin doğrudan viral ya da otoimmün aracılı etki ile endokrin organ hasarına yol açıp açmadığı veya mevcut endokrin organ hastalığının ya da tedavisinin enfeksiyonunun seyrini etkileyip etkilemediğidir. Bu yazıda, diabetes mellitus ve obezite dışında kalan endokrin bozukluklarla COVID-19'un ilişkisi güncel literatür verileri doğrultusunda tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, hipofiz, adrenal, tiroid, gonad, vitamin D

## Giriş

Korona virüs 2019 hastalığı (Corona virus disease-2019: COVID-19) akut respiratuvar sendrom korona virüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olan kişilerde görülür. SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş için kullandığı reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'dir. ACE2 reseptörleri farklı organ ve dokuların yanı sıra endokrin organlarda da yaygın olarak bulunur. Bu durum endokrin organları da SARS-CoV-2 etkisine açık hale getirir (1). SARS-CoV-2'nin hastalık mekanizmalarını daha iyi anlamak ve olası etkilerini incelemek için şiddetli akut solunum sendromu korona virus (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu korona virus (MERS-CoV) ve influenza gibi diğer viral hastalıklardan elde edilen klinik veriler ve tecrübelerden yararlanılmaya çalışılmaktadır. COVID-19 ile ilişkili gözlemsel veriler ve vaka bildirimlerini içeren literatür sürekli olarak güncellenmektedir.

SARS-CoV-2 ile ilişkili en önemli tartışma noktaları SARS-CoV-2'nin doğrudan viral ya da otoimmün aracılı etki ile endokrin organ hasarına yol açıp açmadığı ya da mevcut

endokrin organ hastalığı ve/veya buna yönelik kullanılan tedavilerin SARS-CoV-2'ye yakalanma riskini artırıp artırmadığı veya enfeksiyonunun seyrini etkileyip etkilemediğidir. Bu sorulara yanıt arayışı hala sürmektedir.

Bu yazıda, diabetes mellitus ve obezite dışında kalan endokrin bozukluklarla COVID-19'un ilişkisi literatür verileri doğrultusunda tartışılacaktır.

## COVID-19 ve Hipofiz

Hipotalamus ve hipofiz bezinde ACE2 ekspresyonu edilmektedir ve hipotalamopitüiter aksın portal dolaşımı, virüsün hematojen yolla yayılımı için uygundur. 2003 yılında görülen SARS salgını sonrası otopsi serilerinde, beyinde korteks ve hipotalamusta nöron sitoplazmalarında SARS genom sekansları saptanmış ve virüsün nöroinvasiv olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde COVID-19 olgularında tat ve koku almada azalma ve dopaminerjik yolların inhibisyonuna bağlı gelişen solunum yetmezliğine yönelik veriler SARS-CoV-2'nin de hipotalamus üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 hipotalamus ve hipofiz aksını doğrudan veya dolaylı olarak immün aracıları hipofiz ile etkileyebilir (2,3).

SARS enfeksiyonunda hipotalamopitüiter aksların tutulumunun olabileceği ilk kez biyokimyasal ölçümlerle 61 hastada gösterilmiştir. Hastalar iyileştikten 3 ay sonra ve sonrasında periyodik olarak değerlendirilmişlerdir. Değerlendirme sonucunda hastaların % 39.3'ünde hipokortizolizm (%83.3'ü sekonder, çoğu bir yıl içinde düzelen) ve % 5'inde santral hipotiroidizm görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda SARS enfeksiyonunda geçici hipotalamopitüiter fonksiyon bozukluğu geri dönüşümlü hipofizit veya hipotalamik hasar olasılığı ile ilişkili olabilir kanatine varılmıştır (2).

SARS enfeksiyonunda virüsün immünoinvaziv mekanizmlarla, konağın kortizol stres yanıtını bozabildiği ortaya konulmuştur. SARS-CoV'un konak adrenokortikotropik hormon (ACTH) molekülüne benzerlik gösteren bazı amino asit dizilimlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle virüse karşı üretilen antikorlar, kişinin kendi ACTH'sını yıkabilir ve kortizol artışı beklenen düzeyde olmayabilir. Bu durum konakta azalmış stres yanıtı ile ilişkilidir (4,5).

### COVID-19 ve Adrenal Bezler

ACE2 reseptörlerinin adrenal bezlerde bulunduğu gösterilmiştir. SARS salgınında SARS-CoV virüsü otopsi serilerinde adrenal kortekste tespit edilmiştir ve bu bulgu virüsün sitopatik etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 olgularında akut adrenal yetersizlik gelişiminin diğer olası nedenleri viral sepsis sonucu adrenal bezde hemoraji, nekroz veya tromboz gelişimidir. Vücuttaki kortizol dinamikleri SARS enfeksiyonunda olduğu gibi COVID-19'da da etkileniyor olabilir ancak COVID-19 hastalarında serum ACTH ve kortizol düzeyleri hakkında henüz yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Primer veya sekonder adrenal yetmezliği olanlarda COVID-19 dikkatli izlenmelidir (4-6).

Primer ve sekonder adrenal yetmezlikte doğal bağışıklık sisteminin baskılandığı, viral enfeksiyonlara erken immün yanıtın sorumlu olan doğal öldürücü (NK) hücre sitotoksininde azalma olduğu ve viral enfeksiyon görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (7). Adrenal yetmezliği olan kişilerde geçirilmekte olan COVID-19'un semptom ve bulgularına göre glukokortikoid tedavi ve genel yaklaşım önerileri tablo 1 ve 2'de verilmiştir (8-10).

Hidrokortizonun sürekli intravenöz infüzyo-

COVID-19 ilişkili klinik durum	Semptom ve bulgular	Glukokortikoid Tedavi önerisi
Asemptomatik	Yok	Doz artışı önerilmez
Hafif seyirli	Boğaz ağrısı, burun akıntısı, hafif öksürük, yorgunluk, iştahsızlık, hafif bulantı veya ishal, baş ağrısı, kas ağrısı, <38°C ateş, pnömoni bulgusu yok	Günlük doz 2 katına çıkılabilir ya da Günlük kullanılan doza 20-40 mg hidrokortizon eklenebilir
Pnömoni şüphesi	Sürekli öksürük, solunum dakika sayısı > 30, oda havasında SO <sub>2</sub> < %93, ateş ≥38°C, hipotansiyon	Hidrokortizon dozu 100 mg/gün'e çıkılmalı Parenteral tedavi (IV) Hospitalizasyon
Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)'na bağlı solunum yetersizliği	Görüntülemelerde pulmoner infiltrasyon, SO <sub>2</sub> düşüklüğü, şiddetli hipotansiyon, adrenal kriz bulguları	100 mg hidrokortizon IV bolus sonrası 200 mg/gün IV infüzyon Hospitalizasyon

**Şekil 1:** COVID-19 sırasında adrenal yetmezlik tedavisi



Klinik Durum	Önerilen yaklaşım
Hastanede	
Serviste veya yoğun bakım ünitesinde, desteksiz solunum veya sürekli pozitif hava yolu basıncı ya da mekanik ventilasyon ile desteklenen solunum olup olmamasına bakılmaksızın	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yetişkinlerde 100 mg hidrokortizon iv, ardından 200 mg hidrokortizon/ 24 saat sürekli iv infüzyon uygulanmalı (alternatif olarak her 6 saatte bir iv veya im 50 mg hidrokortizon)</li> <li>• Fludrokortizona ara verilmeli</li> <li>• Yeterli sıvı replase edilmeli; düzenli olarak üre ve elektrolit takibi yapılmalı</li> </ul>
İyileşme, solunum fonksiyonlarında düzelme, vücut sıcaklığında normalleşme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stres doz hidrokortizon kademeli olarak azaltılmalı, taburculuk öncesi idame dozun 2 katına indirilerek taburculuk planlanmalı</li> </ul>

**Şekil 2:** COVID-19 ve adrenal yetmezlikte tedavi yaklaşımları

nu majör stres altındaki adrenal yetmezlikli hastalarda önerilen uygulamadır. Adrenal yetmezlik dışı nedenlerle 4 haftadan uzun ve  $\geq 5$  mg/gün prednizolon veya eş değeri kortikosteroid tedavi alan hastalarda aynı kurallar uygulanmalıdır. Kritik hastalarda günlük 50 mg üzerinde hidrokortizon gereken mineralokortikoid etkiyi sağlar, ek mineralokortikoid tedavisi gerekli değildir. Şiddetli hipotansiyonda fludrokortizon dozu 100  $\mu$ g/gün artırılmalıdır. ARDS'li hastalarda yüksek doz glukokortikoid kullanımı endotel disfonksiyonu yapabilir, erken evrede antitrombotik tedavi başlanmalıdır. İhtiyaca göre değişmekle birlikte önerilen tedavi 12 saatte bir 4000 ünite SC düşük molekül ağırlıklı heparindir (8-11).

### COVID-19 ve Hiperkortizolizm

Kanda sürekli yüksek glukokortikoid konsantrasyonunun varlığı immünosupresif etki yapar, enfeksiyonlara karşı immün yanıt bozulur, B ve T lenfositlerin sayısı ve T helper hücre aktivasyonu azalır. Sonuç olarak fırsatçı veya sekonder bakteriyel enfeksiyon riski artar, viral enfeksiyonların süresi uzar (12,13). Aktif Cushing sendromunda görülen hiperkortizolizme bağlı olarak; düşük dereceli kronik inflamasyon ve bozulmuş immün yanıt enfeksiyona ateş yanıtını sınırlandırabilir, aşırı sitokin cevabı görülmez ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) şiddeti beklenenden hafif olabilir (12,14). Cushing sendromlu hastalarda COVID-19'un prognozunu etkileyen diyabet ve

hipertansiyon iyi yönetilmelidir. Hiperkortizolizme bağlı olarak COVID-19'da tromboembolik olay riski artar, düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antitrombotik profilaksi verilmelidir. Cushing sendromu yönünden cerrahi gerekiyorsa risk yarar oranı göz önüne alınmalı, pandeminin aktif dönemlerinde uygun olgularda medikal tedavi uygulanmalıdır (13,15).

### COVID-19 ve Tiroid Bezi

SARS hastalarında akut ve iyileşme dönemlerinde, serum T3 ve T4 düzeyleri kontrole göre düşük bulunmuş, bu durum ötiroid hasta sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan tiroid boyutu ve ortalama ağırlığının azaldığı gösterilmiştir. Otopsi çalışmalarında tiroidin foliküler ve parafoliküler hücrelerinde belirgin yıkım olduğu saptanmıştır. Foliküler hücrelerin yıkımı düşük T3 ve T4 düzeylerine neden olabilir (16, 17).

SARS nedeni kaybedilen hastaların otopislerinde hipofiz incelemesinde daha düşük sayıda TSH pozitif hücre saptanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda virüsün hipofiz veya tiroid bezinde otoimmüniteyi tetiklemesi veya doğrudan hasar vermesi ve akut hastalık döneminde tiroid hormon metabolizmasındaki olası değişimler nedeniyle klinik düşündürüyorsa tiroid fonksiyonlarının monitorizasyonu önerilmektedir (6,18,19).

Retrospektif bir tek merkez çalışması olan Thyrcov çalışmasında klinik ve radyolojik olarak pnömoni bulguları olan, SARS-CoV-2 için polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction: PCR) (+), COVID-19 tanımlı, hospitalize edilmiş 287 hastada tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. 58 hastada (%20.2) TSH referans sınırın altında bulunmuştur. TSH 42 hastada 0.10-0.33 mU/L aralığında, 16 hastada <0.10 mU/L olarak ölçülmüştür. 31 hastada aşikar, 27 hastada subklinik tirotoksikoz saptanmıştır. Çalışmada TSH değeri düşük olanlarda mortalite daha yüksek, hastanede kalış süresi daha uzun olarak bildirilmiştir. Serum TSH değerleri yaş ile negatif korelasyon göstermiş (TSH <0.34 mU/L olanlar daha yaşlı), serum IL-6 değerleri TSH <0.34

mU/L olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-6 yüksekliği COVID-19 sırasında görülen geçici tirotoksikozun sitokin salınımı ile ilişkili inflamasyon sonucu geliştiği kanaatini uyandırmıştır. Hastanede kalış sırasında aralıklı TFT bakılan aşikar tirotoksikoz saptanan 7 hastanın serbest T4 değerleri kendiliğinden azalarak normal düzeylere yaklaşmıştır. Bu durum virüsün tiroid bezini doğrudan hasarladığı geçici tirotoksikoz lehine yorumlanmıştır (20).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında hastaların, primer veya sekonder hipotiroidizm veya hipertiroidizm ile ilgili almakta oldukları ilaçlarına aynı şekilde devam etmeleri önerilir. Antitiroid ilaç kullanan hastalarda agranülositoz riski vardır (%0.2-0.5) ve agranülositoz belirtileri sıklıkla COVID-19'la örtüşür, klinik olarak ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Agranülositozu düşündüren semptomlar varsa tam kan sayımı yapılmalı, tedavi sonuca ve klinik tabloya göre gözden geçirilmelidir (19,21).

Graves orbitopatisi nedeniyle glukokortikoid veya farklı immünosupresiflerin kullanımı, tiroid kanseri nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü gibi kemoterapötik ajanların kullanımı ve eksternal radyoterapi uygulanması SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin arttığı tiroid ilişkili durumlardır. Bunların dışındaki tiroid disfonksiyonlarında risk artışı bildirilmemektedir (19).

### COVID-19 ve Gonadlar

Erkek cinsiyette testiküler doku; Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve spermatogonia ACE2 eksprese eder. SARS-CoV enfeksiyonunun testisin lenfosit ve makrofajlarla infiltrasyonuna, seminifer tübüllerde spermatozoa sayısının azalmasına, germ hücrelerinde tahribat yaparak reproduktif fonksiyonların etkilenmesine sebep olduğu bilinmektedir. Orşitin SARS'ta bir komplikasyon olarak görülmesi tüm bu bulgularla uyumludur. Hayvan deneylerinde de, erkek farelerde SARS-CoV enfeksiyonunun serum testosteronunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (21-24).

COVID-19'lu erkek hastalarda yapılan bir

çalışmada, serum total testosteron düzeyinin yaş benzer sağlıklı erkeklere göre daha düşük, serum LH düzeyinin ise yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serum testosteron/ LH oranı COVID-19 olanlarda anlamlı düşük bulunmuş ve hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür. COVID-19 olan erkeklerde serum LH düzeyinin artmış olması, Leydig hücre hasarına yönelik bir bulgu olarak kabul edilmekte ve hipotalamopitüiter aksın baskılanmadığını düşündürmektedir. Erkeklerde testosteron azaldığında; kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etki, immün yanıtta bozulma, endotel disfonksiyonu, proinflatuar sitokin artışı ( IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) ve tromboz ve sistemik inflamasyona eğilim görüldüğü bilinmektedir. Erkek cinsiyet, kötü prognoz ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür (25). Kadın cinsiyette ACE2 over, uterus, vajina ve plasentada yoğun olarak eksprese edilmektedir. SARS enfeksiyonunda serum prolaktin, LH ve FSH düzeylerinde artış, estradiol ve progesteron düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. COVID-19'un kadın gonadal fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmemektedir. SARS-CoV-2'nin vajinal sekresyonda, amniyotik ve peritoneal sıvıda izole edildiğini gösteren veri yoktur (18,26,27).

### COVID-19 ve Vitamin D

Vitamin D, enfeksiyon riskini birkaç farklı mekanizma ile azaltabilir. Vitamin D katekolisin ve defensinlerin indüksiyonu veya transkripsiyonu ile viral replikasyon hızını ve proinflatuar sitokin konsantrasyonlarını azaltırken, antiinflatuar sitokin konsantrasyonlarını artırır. Proinflatuar sitokin konsantrasyonlarının azalması inflamasyonu, akciğerlerin hasarlanmasını ve pnömoni gelişimini azaltır. Deneysel kanıtlar aktif vitamin D'nin, anjiyotensin dönüştürücü enzim I ve II ekspresyonunu modüle ederek akciğer hasarından koruyucu etkilere sahip olduğunu göstermektedir (28-31). COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyini araştıran bir çalışmada 107 hastanın verile-

ri değerlendirilmiştir. SARS-CoV-2 pozitif olan 27 hastanın 25(OH) vitamin D sonuçları negatif olan 80 hasta ile karşılaştırıldığında, pozitif olanlarda D vitamini düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. Yaşı >70 yıl olanlarda fark anlamlıdır (32).

COVID-19 hastalarında kalsiyum düzeyini araştıran bir çalışmada 531 hastanın verileri değerlendirilmiştir. İyonize kalsiyum düzeyi hastaların %82'sinde düşük bulunmuştur. Hospitalize edilenlerde edilmeyenlere göre anlamlı düşüktür. Hipokalsemi erkek cinsiyette ve yaşlılarda daha sık görülmüştür. Hipokalsemik grupta LDH ve CRP değerleri normokalsemiklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hipokalsemi varlığı yoğun bakıma yatış ve ölüm ile ilişkili olarak bildirilmiştir (33).

Vitamin D'nin SARS-CoV-2 enfeksiyon riskini azaltmak, olumsuz prognozu ortadan kaldırmak ve COVID-19 hastalarında gözlenen proinflatuar durumu veya sitokin fırtınasını yönetmek için yardımcı bir tedavi olabileceği düşünülmektedir ancak yeterli klinik kanıt ihtiyacı vardır (28,29,32).

### Sonuçlar

Eldeki veriler değerlendirildiğinde; SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrudan viral etki veya otoimmün aracılı etki ile endokrin organ hasarına yol açabilir. Mevcut endokrin organ hastalığı ve/veya buna yönelik kullanılan tedavilerin bazıları SARS-CoV-2'ye yakalanma riskini artırabilir veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyrini etkileyebilir. Daha kesin sonuçlar için daha fazla bilimsel kanıt ihtiyacı bulunmaktadır. COVID-19'un endokrin organlar üzerine kısa ve uzun vadede etkilerinin değerlendirilmesi önemlidir.

### Kaynaklar

1. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):495-507. doi: 10.1007/s11154-020-09569-2.
2. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory

- syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
3. Velayoudom FL, Alwis Wijewickrama PS, Ranathunga HI, Somasundaram N. Endocrine vigilance in COVID-19. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(Suppl 3)(5):S83-S86. doi: 10.5455/JPMA.16.
  4. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-62. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.009.
  5. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020;68(2):251-252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
  6. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1169-1170. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8.
  7. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, Arlt W. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):471-480. doi: 10.1530/EJE-16-0969.
  8. Sezer H, Deyneli O. COVID-19 ve adrenal hastalıkların yönetimi. Yılmaz MT, editör. *Endokrinoloji ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-11.
  9. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pofi R, Hasenmajer V, Venneri MA, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w.
  10. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G25-G32. doi: 10.1530/EJE-20-0361.
  11. Arlt W; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G1-G3. doi: 10.1530/EC-16-0054.
  12. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, Minnetti M, Isidori AM, Venneri MA. The Immune System in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(9):655-669. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.004.
  13. Pal R, Bhadada SK. Managing common endocrine disorders amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):767-771. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.050.
  14. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
  15. Yuen K CJ, Blevins Jr LS, Findling JW. Important Management Considerations In Patients With Pituitary Disorders During The Time Of The Covid-19 Pandemic. *Endocr Pract*. 2020;26(8):915-922. doi: 10.4158/EP-2020-0308.
  16. De Jongh FE, Jöbsis AC, Elte JW. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(3):221-6. doi: 10.1530/eje.0.1440221.
  17. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, Peh SC, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.
  18. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, McNutt MA, Korteweg C, Gu J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*. 2010;88(4):723-30. doi: 10.1139/O10-022.
  19. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G33-G39. doi: 10.1530/EJE-20-0445.
  20. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
  21. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-1031. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
  22. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary:

- Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020;108:154252. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154252.
23. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828.
  24. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, Peh S, Gu J. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.
  25. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, Zhang Y, Zhang M. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. Preprint from medRxiv, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
  26. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(6):367-373. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
  27. Mongioi LM, Barbagallo F, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, La Vignera S, Calogero AE. Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: lesson from the SARS model. *Endocrine*. 2020;68(3):467-470. doi: 10.1007/s12020-020-02349-7.
  28. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
  29. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113(4):58.
  30. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):7432-7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546.
  31. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli N, Accili D, Binkley N, Landry DW, Giustina A. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
  32. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.
  33. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, Zangrillo A, Giustina A. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020;68(3):475-478. doi: 10.1007/s12020-020-02383-5.



# SİRKADİYEN RİTİM BESLENME METABOLİZMA İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Candeğer YILMAZ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma  
Bilim Dalı Öğretim Üyesi (E)

“Ritim ve uyum ruhun iç mekanlarına doğru yol alır”  
(Platon, *The Republic*, c. 375 BC)

## ÖZET

Sirkadiyen (biyolojik) ritim; tüm canlıların, dünyanın 24 saatlik döngüsünde oluşturduğu, yineleyen fiziksel etkenlere karşı gösterdikleri ışıkla aktive olan endogen bir ritimdir. Birçok fizyolojik, metabolik, davranışsal olay ile ilaç metabolizmaları bu sistem tarafından düzenlenir. Sirkadiyen döngünün kesilmesi veya bozulması durumunda sağlıkla ilgili ciddi sorunlar ortaya çıkar. Diyabet pandemik ve sistemik bir toplum sağlığı sorunudur. Yeni çalışmalar sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açan yaşam biçiminin diyabet risk artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetin giderek artan sıklığında sirkadiyen bozukluk yer almaktadır. Son yıllardaki modern yaşam, toplumda %33 oranında vardiyeli çalışma, %69 oranında 6 saatten az uyku süresiyle bireylerin sosyal jet lag yaşadıklarını göstermektedir. Bu yazıda sirkadiyen ritim, bu ritmi bozucu örnekler ve ritmin bozulmasıyla ortaya çıkan metabolik sonuçlar aktarılmıştır.

## ABSTRACT

The circadian (biologic rhythm) system generates endogenous rhythms of approximately 24h, the synchronisation of which are vital for healthy bodily function. The timing of many physiological, psychological, behavioural processes, including glucose, lipid, energy, drug metabolism, are coordinated by the circadian system, and circadian disruptions that desynchronise or misalign these rhythms can result in adverse health outcomes. Diabetes mellitus is a pandemic disorder. New studies have demonstrated significant associations between circadian disruption-related lifestyles and increased risk of type 2 diabetes. The high and increasing prevalence of type 2 DM may be explained in part of lifestyle risk factors, such as physical inactivity, smoking and poor diet, poor sleeping rhythm. In recent years, an additional lifestyle risk factor has become common in modern society; circadian disruption. Notably, approximately 20% of individuals are involved in shift work, 33% sleep more than 6 h per night and 69% experience social jet lag. In this paper discuss the impact of circadian disruptions in glucose, lipid metabolism, virus infections, the results of sleep rhythm and understanding the mechanisms underlying of circadian disruption.

## Giriş

Yaşadığımız yüzyıl bilgi çağıdır ve bilgi üretiminin öneminin en yoğun yaşandığı bir dönemdir. Bilgiye erişim ve bilgi üretme ile üretimde sürekliliğin sağlanması konusu insanların yaşam ritimlerinde çok önemli değişiklikler yaratmıştır. Bir yandan gelişen teknolojinin oluşturduğu kolaylıklar, nüfus

artışı ile uzmanlaşmanın getirdiği nitelik arayışını sonucu iş kaybı kaygısı, öte yandan işe ve zamana ilişkin zaman kısıtlılığı, vardiyalı çalışma biçimi yanında, besin çeşitleri ve besine ulaşma zincirindeki endüstriyel kolaylıklar sonucu ayaküstü ve gece beslenme modelini geçerli hale getirmiştir (1,2,3). Elektrik ve aydınlatmanın yaygınla-

ğ çok ışıklı yaşam alanlarının artması, çok ışıklı şehirler; ileri teknoloji bilgisayarlar, TV, internet, akıllı telefonların hareketliliği azaltılması yanında ışığa maruz kalma süresini artırarak beslenme yanında uyku gibi temel yaşamsal ritimlerde de değişiklikler oluşturmuştur. Modern yaşam yapay ışığın yaygın ve gece boyunca kullanılması sonucunu yaratarak, sirkadiyen ritimimizi önemli oranda bozmaktadır. Yapılan değerlendirmeler, dünya nüfusunun %75' den fazlasının gece boyunca yapay ışık altında olduğunu, yeme davranışı ve besin tüketiminin değiştiğini göstermektedir (3). Hızlı ulaşım sistemleri uzakları yakın ettiğinden jet-lag olarak bilinen durumlar önemli sirkadiyen ritim değişiklikleridir. Ancak, bu durum sadece okyanus aşırı seyahatlerle sınırlı değildir artık. Çünkü, insanların %90'dan fazlası, gündüze göre daha az ışıklı olsa da gece boyunca ışık yayan cihazları kullanmaktadır (22). Yaşlılık ve düşmeye bağlı osteoporotik kırıkların azaltılması için zorunlu bir öneri olan gece mavi ışık kullanımı, yaşlı bakım evlerindeki gece kısılmış ışıklandırılmalar da aynı şekilde sirkadiyen ritim bozucuları olarak diğer etkileri yanında kognitif fonksiyon bozukluklarının önemli nedenidir. Sosyal jet-lag olarak adlandırılan, uyku ritmi, ışığa maruz kalma süresi ve beslenme ritimindeki kısa fakat sürekli olan bu gibi değişikliklerle sirkadiyen ritmin bozulmasının ciddi sonuçlar doğurduğu pek çok çalışmayla ortaya konmuştur. Bu sonuçlar; günümüzde salgın şeklinde yayılan, toplumsal-sosyal-ekonomik-bakım gereksinimi artışı-iş gücü kaybı gibi ciddi sorunlar oluşturan, diyabet, obezite, ateroskleroz, kalb damar hastalıkları, kanser, yaşlılık, nörovegetatif bozukluklar (depresyon, Alzheimer vb.), fertilizasyon bozuklukları, yeme davranışı bozuklukları gibi pek çok önemli sağlık sorunudur (1,2,3,4,5,6,7)

### **SİRKADİYEN RİTİM NEDİR?**

Sirkadiyen (biyolojik) ritim; tüm canlıların, dünyanın 24 saatlik döngüsünün oluşturduğu yineleyen fiziksel etkenlere karşı gösterdikleri ışıkla aktive olan, ana düzenleyicisi suprakiazmatik nükleus olan, döngüsel

bütün biyokimyasal, fizyolojik, immun, endokrin ve davranışsal yanıtlarla, hayatı değişikliklerin gerçekleştiği yaklaşık 24 saatlik süreçte tekrarlayan ritimleridir. Bu ritim sayesinde vücut; yaşadığımız evrendeki doğal zamanla ilintili biçimde dinlenme, yenilenme, tamir işlemleriyle yeni bir güne hazırlanmakta, aynı zamanda tüm işlevler hem kendi içinde ve hem de çevreyle belirli bir düzen ve uyum içinde normal düzeninde sürdürülmektedir. İnsanlar bu ritmi 24.8 saatte (24.11 saatte) tamamlar (13,14,15)

Sirkadiyen (biyolojik) saatin 3 önemli temel görevi vardır: a-Dış ortamdaki uyarıcıların algılanması, b-24 saatlik yaşamsal olan düzenli ritim oluşturulması, c-Tüm saatlerin bu ritme göre ayarlanması. Sirkadiyen ritim; günlük beslenme davranışı, uyku/uyanıklık ritminin düzenlenmesi, immun işlevler, büyüme faktörleri, sirkadiyen ritmi düzenleyen genler dahil olmak üzere pek çok genin ekspresyonu, doku büyümesi, DNA hasar tamiri, kan basıncı ve kalp işlevlerinin kontrolü, kan şekeri dahil glikoz ve enerji metabolizmasının ayarlanması, duyu durumunun sağlıklı sürdürülmesi, üreme fonksiyonlarının sürekliliği, mikrobiyotanın sağlıklı çalışması, nörovegetatif dengenin sağlanması gibi pek çok biyolojik işlev ile yakından ilgilidir. (16)

Bu nedenle biyolojik ritimle ilgili bilgilerimiz arttıkça modern tıbbın en büyük çalışma alanı olan bireysel tıp daha hızlı yol alacaktır. Böylece sirkadiyen ritim konusunda ilerleyen bilgilerimiz, chronobiology, chrononutrition, chronoexercise, chronopharmacology, chronotherapy gibi alanlarda araştırmaların ve yeni gelişmelerin olmasına büyük katkı sağlayacaktır (11,17)

### **SİRKADİYEN RİTİM NASIL ÇALIŞIYOR ?**

Sirkadiyen ritim tam bir algoritma ile çalışmaktadır. Sistemin işleyişi retinaya gelen gelen ışık ile başlar, retinohipotalamik traktus ile suprakiazmatik nükleus (SCN) uyarılır. SCN, yaklaşık 20.000-100.000 farklı hücre, nöron ve glial hücreden oluşur ve uyku/uyanıklık, beslenme, glikoz ve insülin me-



tabolizması, öğrenme, hafıza ve metabolik süreçleri yöneten merkezdir (8,13,15,18). Bu nükleus ventral ve dorsal subventriküler alanlara ve dorsomedial hipotalamusua doğrudan sinaps yapar. Bunun önemi dorsal bölgede termogenesis, ventral bölgede uyku/uyanıklık ritmini düzenleyen nöronların bulunması, lateral hipotalamusun beslenme ve uyanıklıktan sorumlu olmasıdır. SCN'nin beyin ve diğer organlara sinyal göndermesiyle günlük ritim düzenlenir. Ancak, görme engellilerde de sirkadiyen ritim 24 saat sürmektedir. Bu durum uyarıcı başka faktörlerin olmasını gerektirir. İnsan gibi mükemmel bir mekanizma sadece merkezi saatle yönetilemez. Karaciğer, pankreas, iskelet-kalb kası, barsak, yağ dokusu, immun sistem, böbrek.. de yer alan periferel zamanlayıcı olarak tanımlanan hücresel otonom saatlerle birlikte uyumlu bir düzende çalışma zorunludur (19) Hücresel otonom sirkadiyen saatler endokrinoloji ve metabolik homeostaz arasındaki asıl bağlantıdır. Otonom çalışan hücresel sirkadiyen saatler DNA sentezi ve tamirinde de önemlidir. Oksidatif stresin yüksek olduğu aktif periyotta tamir yüksek, uyku fazında ise DNA sentezi sınırlıdır. DNA hasar tamir mekanizmasının sirkadiyen ilişkisindeki yeni buluşları, Aziz Sancar, Thomas Lindahl ve Paul Modrich ekibinin 2015 Nobel Kimya Ödülü almasını sağlamıştır. Bu ödüle konu olan “DNA Nükleotid Koparmalı Onarım” ve “Yanlış Eşleşmeli Onarım” mekanizmalarını bulmalarıdır (20,21)

Biyolojik ritmin ayarlanmasında; ışık ana düzenleyici faktör olmakla beraber, uyku, ısı, beslenme biçimi ve zamanı, hormonlar, bazı besin öğeleri (glukoz, amino asitler, etanol, retinoik asit, kahve), açlık ve beslenme ritmi, uyku/uyanıklık ritmi, egzersiz, sosyal ve fiziksel aktiviteler de çok etkilidir. Bunlar sirkadiyen ritmin uyumlu sürmesi için periferel yolları tetikleyen uyanarlardır. Sirkadiyen saat değişiklikleri kilo artımı, glukoz homeostaz değişiklikleri, kan basıncı düzenlenmesi ve metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunur. Bu değişiklikler yüksek yağlı diyet, alkol alımı gibi çevresel

ve davranışsal değişikliklerle de başlayabilir Nedeni ne olursa olsun sirkadiyen ritmin kısa ya da uzun ama sürekli olarak bozulması sonucu metabolik, nörovegetatif sistem ve duyu durum bozuklukları yanında kanser ile ilgili olumsuz sonuçlar ortaya çıktığı çalışmalarla ortaya konmuştur. İnternet bazlı olarak yapılan çalışmalara göre %69 oranında en az 1 saatlik sosyal jetlag söz konusudur. Çalışma ve boş günler, sosyal ve biyolojik zaman arasındaki tutarsızlık ‘sosyal jet-lag’ olarak tanımlanabilir (11,22,23,24,25,27) Sürekli ışığa maruz kalanlarda çevresel siklusun bozulması suprakiazmatik nükleusta yer alan merkezi saatin (circadien pacemaker) elektriki aktivite ritmindeki dalgaların frekansı, uzunluğu ve amplitüdlerini bozarak santral nöronal aktiviteyi bozmaktadır. Işık en önemli uyarıcı olduğundan uzun süreli ışığa maruz kalmak, kaydırılmış sürelerle (vardiya çalışması) ışığa maruz kalmak, uyku düzensizliği, gece boyunca azaltılmış ışık ile birliktelik (huzur evleri ve gece uzun süreli aydınlık ortamda çalışma konusu gibi) asıl odakta (suprakiazmatik nükleus-SCN) sirkadiyen işlevleri bozarak etkilemektedir. Örneğin; uyku düzensizliği sirkadiyen ritmi bozucu etkisi sonucu olasılıkla endokannabinoid sistemin aktivasyonu, ghrelin düzeylerinin artmasıyla hedonik açlık yaratır. Vardiyalı çalışma sırasında yapılan gözlemsel ve diğer araştırma vardiyalı çalışanların yağ içeriği yüksek beslenme modeli tercihlerini, obezite, kolon, meme kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar, ruhsal ve davranışsal bozukluklara yakalanma riskinde artış eğilimini göstermiştir (11, 26, 27). Bu durum yüzyılın en büyük ölüm nedenleri olan obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlılık, kanser ve Alzheimer gibi çözüm bekleyen konular başarılı olmak için metabolik olaylar ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde sirkadiyen ritmin önemini daha iyi anlamamızı zorunlu kılmaktadır. 2000 yılından beri sirkadiyen ritim konusunda çok fazla çalışma yayınlanmaktadır. Günlük sirkadiyen ritmin bozulması sonucu: a- uyku / uyanma döngüsü, b- kan

basıncı değişikliği, metabolik hastalıklar, c- beslenme, enerji üretimi / depolanması, d- hafıza yeterliliğinin bozulması, e- hormon salınımı bozulması (melatonin, orexin, kortizon, insülin, serotonin.), f- hücre döngüsü bozulması, hızlı yaşlanma, g- kanser, h- davranış bozukluğu, nöro-psikiyatrik bozukluklar, iş yaşamı ilişkileri, verimlilik değişikliklerinin ortaya çıktığı oldukça iyi bilinmektedir. Bilgi toplumunda verimlilik giderek önem kazanan bir konudur. Biyolojik ritim ve verimlilik ilişkisi ekonomik boyutta da önem kazanmaya devam etmektedir. Verimlilik, kişilik tipi çalışmalarında gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalar bu beklentiyi haklı çıkarır sonuçlar vermiştir. Örneğin Japonya'da 27 yıldır çalışan işçiler gündüz çalışanlar ve vardiya ritminde çalışanlar olarak iki gruba ayrıldığında; vardiyalı çalışanlarda ve çalışma düzeni değiştirilenlerde obezite ve KVH oranının yükseldiği, sabit gece çalışması yapanlarda ise İKH riskinin artmadığı görülmüştür (28)

Biyolojik ritim alanında oldukça eski gözlemlere dayalıdır. 1729'da Fransız Astronom Jacques d'Ortour de Marian: "bitkiler (gözlediği bitki mimozadır) karanlıkta değişmeyen düzenli bir uyku ritminde, içlerinde zaman ölçer bir sistem vardır" şeklinde gözlemlerini aktarmıştır (78) 1997 Joseph Takahashi drosophilada (sirke sineği) clock genini buldu, geni kodlayan proteine CLOCK adı verildi. Daha sonraları yapılan çalışmalarla yeni genlerin bulunmasıyla bilgilerimiz giderek arttı. Jeffrey Hall, Micheal Rosbach, Micheal Young 1984'de PER (Period) geninin gece en yüksek olduğunu buldular. 1994'de M. Young ve arkadaşları (79) TIMELESS adında ikinci bir saat geni buldular. Bu genin kodladığı TIM proteini PER proteini ile birleşir ve hücre çekirdeğine girerek, biyolojik saate bağlı olarak ortaya çıkan gen ifadesini baskılar. Genler, gece boyunca ürettikleri proteinleri hücrede biriktirir, gün içinde azalarak kaybolur. Hücreler gen ifadelerini sirkadiyen zamana bağlı olarak düzenler. Sirkadiyen ritmi sağlayan genler Drosophila melanogaster üzerinde belirlendi (2017 Nobel Ödülü). Çalışma-

lar yeni genler bulmaya devam etmektedir. 2016 da biyolojik ritmi kodlayan gen sayısı 711 dir (26).

Memelilerde tüm saatleri; retinaya düşen ışığın şiddeti, frekansı, dalga boyu, suprakiazmatik nükleus ile merkezdeki ana saat ayarlar. 24 saatlik biyolojik ritim kontrolünü asıl olarak 4 gen sağlamaktadır. Bunlar CLOCK, BMAL1, KRİPTOKROM (CRY 1,2), PERİYOD (PER1,2,3). Transcription faktörleri: CLOCK, BMAL1, üç peryot geni (Per 1,2,3), iki cryptochrome geni (Cry1,2), üç orphan nükleer reseptörü Nr1d1, REV-ERB alfa ve ROR-alfa dr. CLOCK/BMAL1 ikilisi promotör bölgedeki E-kutusuna bağlanarak pozitif döngüyü oluşturur. CRY-PER ikilisi, CLOCK-BMAL1 ikilisi ile etkileşir gen ifadesini %35 baskılar.

Metabolik yolların ritmik aktivasyonu ve durdurulması asıl olarak Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2 gibi clock genlerin ekspresyonuyla ilişkilidir. Pozitif kol: BMAL1 ve CLOCK; negatif kolun, CCG, REV-ERB ve ROR transcriptional ekspresyonu sağlar. Negatif kol (geri besleme modeli): PER ve CRY proteinleri kendi CLOCK/BMAL1'in oluşturduğu transcription engeller. REV-ERB ve ROR, BMAL1 ekspresyonunu hem engeller hem de aktive eder. Sirkadiyen saatler transcriptional ve translational feedback kollarından oluşmuştur ve bu biçimde yaklaşık 24 saat uyumlu çalışır. Memelilerin sirkadiyen saatinde asıl mekanizma transcription/translation feedback halkalarının (TTFL) bir seri kilitlenmesi olgusudur. (11,26) Sirkadiyen saatler ve çevresel saatlerin otonom moleküler mekanizmaları seçici bir öngörü-sezme avantajı sağlayan mekanizmalardır. Böylece hücre, organ ve/veya organizmaya stres öncesi hazırlanması için bir avantaj sağlar. Zeitgebers (time-givers): zaman vericiler sirkadiyen saatlerin faz değiştirme anahtarlarıdır. Işık ana saat için en büyük zaman vericidir. Çevresel otonom hücre saatler beslenme, beden ısısı, fizik aktivite, alkol yanında ışık uyarandan etkilenir. Çevresel ışık kirliliği SCN nöronal aktivitesini bozar. Bunun sonucunda bozulmuş yollar baş edilmesi zor

klinik tabloları olarak ortaya çıkartır. Enerji metabolizmasında sirkadiyen değişiklikler ilk kez 1915’ de Francis G Benedict tarafından yazılmıştır (Benedict, Francis G. (1912). Oruçlu Bir Adam Üzerine Bir Deney . Bilim 35 (909): 865) (33) doi:https://www.jstor.org/stable.1637139).

Uyku, bazal metabolizma, vücut ısısı, fizik aktivite, yeme ritmi ve içeriği ve sirkadiyen ilişkiler enerji metabolizmasının asıl bileşenleridir. Sirkadiyen ritmin doğru çalışmasının anlaşılmasında vücut ısısı, kortizol, uyku ve yeme ritmi ile içeriği kullanılmaktadır.

Metabolizmada adı geçen pek çok hormon insülin, glukagon, adiponektin, kortikosterooid, leptin, ghrelin sirkadiyen osilasyonlarla salınır. Öte yandan sirkadiyen saat, vücutta metabolizmanın tüm yollarını etkileyebilir. Metabolizmanın ana işlem üniteleri olarak karaciğer ve yağ dokusundaki homeostazın ayarlanmasında, ana saat ile periferik saat bağlantılarının ve uyumlu çalışmalarının önemli rolü vardır.

Sirkadiyen sistem; metabolik enzimlerin, metabolizmada önemli metabolik yollarındaki enzimlerin (glukoz, lipid, amino asid metabolizmaları, glikogen lipid depolanmaları, ilaç ve toksinlerin metabolizması gibi), iyonların ve taşıyıcı sistemlerin yönetilmesinde etkilidir. Bu nedenle, merkezi ve periferik saatlerin yani biyolojik ritmin tümüyle birlikte uyumlu çalışması, gen ekspresyon ve aktivasyonlarının doğru, yeterli, yerinde yapılması sonucu sağlıklı bir vücuttan yani sirkadiyen (biyolojik) sistemin doğru işleyişinden söz edilebilir.

Negatif feedback mekanizmalarla sirkadiyen sistemin düzenli ve etkin çalışması sağlanır. Uzun yıllar, sistemin başlatıcı sinyallerinin ve işleyişinin çalışma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Daha sonra clock genler ve proteinler keşfedilmiştir. SCN, hormonlar ve otonom sistem yoluyla ritmik sinyalleri periferik ossilatörlere ulaştırır. Örnek; Clock Bmal1 sirkadiyen ritmin ana proteinleridir. Ritim bozulunca pankreasın sirkadiyen ritimle ilgili distal bölümü bozulur yani bozulmuş insülin sekresyonu

ve hipoinsülinemi oluşur (31,32). Sirkadiyen genlerle ilgili allelik varyasyonlar, clock genlerdeki polimorfizmler diabetes mellitus risk artışıyla ilişkili bulunmuştur.

Uyku uyanıklık ritmi sirkadiyen ritmin asıl düzenleyicilerinden biridir. Modern yaşam uyku süresinde önemli kısaltmalar yaratarak sirkadiyen ritmin bozulmasında önemli bir etken olmuştur. Örneğin; son 30 yıldır uyku süresinde toplumda 18 dakikalık azalma olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (33)

### **SİRKADİYEN RİTİM METABOLİK HOMEOSTAZİS**

Enerji metabolizması birçok hormon, enzim ve transport sistemi ile bunlar arasındaki yolların doğru işlemesi sonucu düzenli çalışır. Sirkadiyen ritim; hormon reseptörlerini (PPAR alfa, gama, REV-ERB alfa) hücre düzeyinde genleri (sirtuinler-SIRT), periferik dokulardaki genlerle intrasellüler oksidasyon ve reduksiyon olaylarını, bunların ekspresyon, sekresyon ve aktivasyonunu ayarlar (31). Clock genlerin aktivasyonu (Bmal1: lipogenik yollarla, Per1,2,3, Cry 1,2) karaciğer ve yağ dokuda metabolik yolları denetler.

Hormonların çoğu sirkadiyen bir ritim ile salgılanmaktadır. Metabolik homeostazis santral metabolik bir endokrin organ olarak yağ dokusundaki enerji metabolizmasında önemlidir. Adipositlerden salınan leptinin spesifik reseptörleri hipotalamustadır. Leptin salınımı sirkadiyendir ve gece pik yapar. Sirkadiyen dengenin bozulması sonucu leptin salgısının bozulması enerji dengesini etkiler, dolaylı olarak da leptin yollarını. Büyüme hormonu sabahın erken saatlerinde 02.00-04.00 de pik yaparak salgılanan bir hormondur ve uyku bozuklukları olan çocuklarda bu pik sağlanamadığından çocuklarda büyüme gelişme bozukluklarına yol açar. Kortizol salınımı da sirkadiyen ritim ile ayarlanır. Vücudu hipoglisemilerden korumak için insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonu besin alınmayan dönem olarak gece boyunca azalmıştır (dawn fenomeni).

Bu durum glikoz metabolizmasının kontrolünde çok önemlidir. Yani, sirkadiyen ritmin bozukluğu yeme bozukluklarından bağımsız olarak sabah hiperglisemilerinin sebebidir (33,34)

Lipid metabolizması sirkadiyen değişikliklerden etkilendir. Lipolitik aktivitenin artmasına bağlı olarak non esterifiye yağ asitleri gece artar. Karaciğer saati, ana düzenleyicilerin siklik ekspresyonunu ve hepatik metabolik çıktıların anahtarları olan hız-sınırlayıcı enzimleri yönlendirir, hepatik glikoz çıkışını ayarlar. Alkol yüksek yağlı diyet gibi karaciğer ve barsakta sirkadiyen ritim bozucudur. NASH ve ASH da karaciğer saati çevre saatlerle senkron çalışmaz.

Sabaha doğru miyokard infarktüslerinin, astma nöbetlerinin artışı sirkadiyen metabolizma ile ilgilidir. Metabolizmanın düzenli çalışması için, santral ve periferik saatlerin uyumlu birlikteliği şarttır.

Melatonin biyolojik saatin ve buna uygun olarak vücut ritminin ayarlanmasında sirkadiyen siklusun senkronizasyonunda önemli hormonlardandır. Santral saat doğrudan ışık ile uyarılır. Işık karanlık melatonin, orexin salınımı doğrudan etkiler. Santral saatin işlevleri melatonin, vücut ısısı ve cortisol ile ölçülür (30)

Santral saat (SCN), hormonlar ve sinaptik yollarla periferik saatlerin faz ve amplitüdlerini ayarlar. (35,36,37,38) Periferik saatler hem santral saatin uyarıları ve hem de dış uyarılarla düzenlenir. Periferik saatleri ayarlayan bir önemli uyarı beslenme ve yeme zamanı ve egzersizdir (39)

Periferik saatlerin ritmi ve işlevleri ya doğrudan saatle ilgili hücrenin fizyolojik değişiklikleriyle veya clock gen ekspresyonlarıyla ölçülür. (40)

## **SİRKADİYEN RİTİM VE DİYABET İLİŞKİSİ**

Fizyolojik olarak insülin salınımında, insülin sensitivitesinde ve glikoz toleransında diurnal bir değişim vardır: glikoz ütilizasyonu uyanırken en yüksek, REM periyodunda ise en düşüktür (40, 40a, 41,42)

Yaşam biçimi T2DM için önemli bir çevresel

risk faktörüdür. Yaşam biçiminin sirkadiyen ritmi bozucu özellikler göstermesi T2DM gelişme riskini artırıcıdır. T2DM'li hastaların adacık hücrelerindeki pankreatik saat, belirgin sirkadiyen amplitüd azalması ve senkronizasyon kapasitesinde azalma göstermiştir. Geçici insülin, glukagon salgı bozulmalarına dönük düzenlemelerde T2DM yönünde ilerleyici biçimde salgı dinamiğinin bozulması, pankreas otonom saatinin rolünü ortaya koyacak şekildedir. İnsan adacık hücrelerinde moleküler saatin bozulması bazal ve uyarılmış insülin salınımını bozar (43) Yani sirkadiyen saatin bozulması ve adacık hormon salınımı ilişkisinin bozulması T2DM patogeneğinde bir ilişkiyi ortaya koyar.

Kontrollü deneysel koşullarda, insanlarda kısa süreli bile olsa, sirkadiyen işleyişin bozulması glukoz intoleransı ve metabolik hastalıkların gelişimine yol açar (44)

Uyku süresi insülin sensitivitesinde en önemli belirleyicidir. Uyku süresi kısınınca IGT gelişir (45,46,47) Sağlıklı kişilerde, bir gecelik bile olsa 4 saatlik uyku kısıtlamasında insülin direnci oluşur. Birkaç gecelik uyku bozukluğunda glikoza akut insülin yanıtı %30-40 azalmıştır (47)

Sirkadiyen-kontrol genleri CRY2 ve MTRN1B (melatonin reseptör 1 beta) ile hiperglisemi ve T2DM arasında ilişki vardır. CRY2 ve MTNR1B gibi sirkadiyen kontrol genlerinin varyasyonlarında hiperglisemi ve T2DM sıklığı artar. Yaşamın sirkadiyen ritimde kısa ve/veya uzun kesilmeler oluşturması metabolik hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır (18,55). Bunu doğrulayan çalışmalar yapılmıştır. Nurse's Health Cohort çalışmasında, vardiya çalışmasının her 5 yılda %5 oranında diyabet risk artışının olduğu görülmüştür (48). Sirkadiyen ritmi bozan koşullar T2DM riskini %10-40 artırmaktadır (49, 49a, 50)

Günümüz koşulları nedeniyle insanların % 20'si vardiyalı çalışmaktadır. Bu durum NHIS 2010 verilerine göre % 9 DM risk artışı ve obezite ve BMI artışı ile birlikte (1, 2).

Uyku süresi; normal glikoz metabolizmasında çok önemli bir rol oynar (8, 9, 10) Günümüz yaşam biçimi uyku süresi, kalitesi ve ritminde büyük değişikliklere yol aç-

mıştır. Toplumda %33 kişi 6 saatten daha az uyumaktadır (8) Uyku bozukluğu olanlarda T2DM ve obezite siktir (51) Obezite, T2DM, insülin direnci, CLOCK genleri (CLOCK, BMAL1, PER2, CRY1) kromozom 4q bölgesiyle ilişkilidir (52).

Kuşkusuz uyku ritminde ve enerji metabolizmasında bireyin kişilik özellikleri önemli rol oynar. Geç kronotiplerin uyku süresinden bağımsız olarak 2-2.5 kat fazla DM riski taşıdıkları görülmüştür (53)

### MELATONİN DİYABET İLİŞKİSİ

Uyku ile ilişkisi en temel hormon olan melatoninin glikoz metabolizması ve beta hücreleri üzerindeki rolü 60 yıl önce öngörülmüştür (54), pinealektomi yapıldığında beta hücrelerinde işlev azalması ve hiperglisemi geliştiği de gösterilmiştir (53, 54, 55) Tip 2 DM'de melatoninin gece salınımının azalması ve ritminin bozulması; hiperglisemi, insülin direnci ve displipemiyle birliktedir. İnsülin azalır, glukagon artar, karaciğerde GLUT2 ekspresyonu azalır, leptin artar (56) Melatoninin glikoz metabolizmasına etkisi sabahları daha belirgindir. Bu etki genotipe özgü bir insülin salınım azlığıdır. IGT olanlarda gece melatonin düzeyi yüksektir. Melatonin reseptör gen varyasyonları da diyabet ile yakından ilişkilidir. MTNR1B (melatonin reseptör 1 beta) gen varyasyonu olanlarda T2DM riski yüksek bulunmuştur (57, 58, 59)

**MELATONİN İNTERVENTİON TRIAL (MIT);** 23 diyabetik olmayan risk allel taşıyıcı, 22 diyabetik olmayan allel taşımayan denek, 3 ay süreyle, yatmadan önce 4 mg melatonin verilerek incelenmiştir. Risk alleli taşıyıcılarında ilk faz insülin salınımında belirgin azalma bulunmuştur (29, 29a). İnsanlarda tip 2 diyabetlilerin %30 kadarında MTNR1B gen risk allel varyantı insülin salınımını etkiler. Diyabette melatonin azalmaktadır. Melatonin tedavisi, MTNR1B'de (rs10830963 G) risk alleli taşıyıcısı olanlarda (glikozu yüksek) insülin sekresyonunu engeller. Bu nedenle, özellikle günümüzde

kontrolsüz melatonin kullanımı söz konusu olduğundan bu konu göz önünde bulundurulmalıdır (60).

Glikoz metabolizması; melatonin, uyku/uyanıklık ritmi, kişilik tipi özellikleri ve uyku başlangıcı ve uyku süresiyle yakın ilişkilidir. Uyku süresiyle ilgili çalışmalar ve meta analizler diyabet ve obezite ilişkisini göstermiştir. Uzun uyku süresi ve geç uyku başlangıcı, ana saat ile iç saatler (yağ doku, kas doku) arasındaki uyumlu çalışmayı bozarak obezite, T2DM, metabolik sendroma yatkınlık yaratmaktadır. Son yirmi yıldır yapılan araştırmalar, kısa uyku süresi ile metabolik bozukluklar arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Genel popülasyonun %33'ü kısa (<6h) ve %18'i uzun süreli (>9h) uyumaktadır (61)

Uyku süresi ile obezite ve T2DM risk artışı arasında ilişki vardır. İsveç Kohort çalışması'nda: 20 yaşın üstünde olan 5000 kadın, 10 yıl izlendiğinde, uzun uyku alışkanlığı olanların %31.3'ünde obezite ve %38.1 T2DM olduğu bulunmuştur (62) 500.000 kişinin, 2.5-16 yıl süreyle izlendiği metaanaliz sonuçlarında; RR uyku süresi 7 saatten az olanlarda, her bir saat için %9 oranında T2DM riski artışı; uyku süresi 8 saatten fazla olanlarda ise her saat için %14 oranında T2DM riski artışı bulunmuştur (63). 55-83 yaşlarındaki 59.031 kadının değerlendirildiği bir metaanalizde de, günlük 2 saatten daha fazla uyku artışıyla birlikte 14 yılda T2DM görülme insidensi %15 den fazla artmış olarak bulunmuştur (64). 442.437 kişi, 20-45 yaşta, ortalama 7.8 yıl (2009-2017) izlenmiş (1797 diyabetik). 5,6,7,8 saatlik uyku ritmine göre değerlendirildiğinde tehlike oranı (hard ratio) 5 saatlik uyku grubunda 1.43; 6 saatlik uyku grubunda 1.17; 8 saatlik uyku grubunda 0.96'dır. Günlük uyku süresi ortalama olarak 7 saat alındığında, uyku süresi az olan grup için risk oranı 1.32; uyku süresi fazla olan grup için 1.33'dür. Düzeltme faktörleri kullanıldığında uyku süresi azalan grupta risk 1.24 oranındadır ve yüksek oranda kalmayı sürdürmüştür. Bu durum, uyku süresinin sürekli olarak azalmasının diyabet

riskini artırdığı lehine yorumlanmıştır (65). Beslenme periferik saatler için en önemli uyarandır. Öğün zamanı vücut ağırlığını etkiler. Endogen sirkadiyen sistemin etkisiyle akşam ve gece diyete bağlı termogenez (DIT), sabaha göre daha düşüktür. Erken saatlerdeki DIT de güçlü endogen sirkadiyen etki vardır. Kısa süreli sirkadiyen bozulması olanların ve vardiya çalışanlarının diyete bağlı termogenezde azalmanın olduğu dönemde daha yüksek karbohidratlı ve yüksek kalorili beslenme yöneldiğini göstermektedir. Bu durum sirkadiyen ritmin diyete bağlı termogeneze etkisini ve vardiya çalışanlarındaki obezitenin nedenini açıklayabilir (30) Beslenme ve ayak üstü beslenme modellerine açıklık getirici nitelikte bir gözlem ise, akut uyku kaybı ve kısa süreli uyku azalması olan gençlerde yemeği yönlendiren bölgeler olarak bilinen prefrontal cortex ve anterior cingulate cortex bölgesinde beyin aktivasyonunun arttığını bulunmasıdır (66, 67). Bu durum geç saatlerde yatan insanlarda ve özellikle gençlerde obezite sıklığının artışına çözüm arayışına ışık tutacak önemli bir bilgidir.

Uyku bozukluğu önemli bir sosyal jet-lag nedenidir. Sosyal jet-lag yaşayanlarda diyabet ve prediyabet prevalansı 1.75 kere fazla bulunmuştur. (DM: APG>6.5 mmol/L, A1c>%6.5) (prediyabet: APG>6.1 mmol/L, A1c>%6 veya 44mmol/mol olarak alınmıştır) (68,69,79) Toplum temelli Yeni Hoorn Çalışması'da (27) (1585 kişi, 60.8±6 yaş) özellikle 61 yaşından küçük olanlarda metabolik sendrom, diyabet ve prediyabet riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir.

İnsan adacık hücrelerinde moleküler saatin bozulması bazal ve uyarılmış insülin salınımını bozar (43) Yani sirkadiyen saat bozulması ve adacık hormon salınımı ilişkisinin bozulması T2DM patogenezinde bir ilişki ortaya koyar.

Tüm bu bilgiler aslında sirkadiyen saatin düzeltilmesinin veya düzeltilmesinin hastalıkların önlenmesi ve bozuklukların tedavisinde umut ışığı yaratmaktadır. Bu konuda çalışmalar sürmektedir. Örneğin; Nobiletin, ana saat proteinlerinin ROR alfa/gamma

agonisti olan ilaçtır ve T2DM adacık hücre saatinde hem sirkadiyen amplitüdü artıran hem de bu hücrelerde insülin sekresyonunu artıran bir saat düzenleyicisidir. İnsan T2DM adacık hücrelerinde sirkadiyen genlerin ekspresyonunu artırarak amplitüdlerinde önemli kapasite bir artımı yaratarak insülin sekresyonunu artırır.

Dönüşümlü olarak günün insülin ihtiyacı artan aktif zamanlarda ROR aktivatörü, istirahat zamanında ROR inhibitörü uygulanması T2DM de insülin sekresyonunu düzeltmek için umut verici bir tedavi stratejisi de olabilir (71).

## SONUÇ

Sağlık olmak ve sağlıklı kalmada rol oynayan birçok biyolojik olayda sirkadiyen ritim çok önemlidir. Sirkadiyen ritim; günlük beslenme davranışı, uyku/uyanıklık ritminin düzenlenmesi, immun işlevler, büyüme faktörleri, metabolik yollarda görevli genler ve sirkadiyen ritmi düzenleyen genler dahil olmak üzere pek çok genin ekspresyonu, doku büyümesi, DNA hasar tamiri, kan basıncı ve kalp işlevlerinin kontrolü, kan şekeri dahil glikoz ve enerji metabolizmasının ayarlanması, duygu durumunun sağlıklı sürdürülmesi, üreme fonksiyonlarının sürekliliği, mikrobiyotanın sağlıklı çalışması, nörovegetatif dengein sağlanması gibi pek çok fonksiyon ile ilgilidir (77). Sirkadiyen ritim bozucular sıklıkla önemli sağlık sorunu yaratırken, sirkadiyen ritmin düzenli çalışmasına ilişkin deneyimler geri dönüş sağlamaktadır. Bu konuda uyku ve beslenmenin ayarlanması çok değerlidir.

Son zamanlarda zaman kısıtlı diyetlerin etkili olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Çünkü değişik uygulama biçimleri olan bu tip beslenmelerde besin alımı saatleri sirkadiyen saat düzenine uyumlu görünmekte ve etkili olması doğal bir sonuç gibi durmaktadır. Ancak, bu beslenmede tek tip ve kalorisi çok düşük beslenme uygulamaları olanların zaman kısıtlı model olarak da olsa sağlıklı kilo kaybı yöntemi olmadığını hatırlamak gerekir. Ayrıca sağlıklı beslenme yönetiminde sirkadiyen sistemle çalışan mikrobiyota-

nın da unutulmaması gerekir. Bu konularda daha çok çalışmaya gereksinim vardır (72, 73, 77).

Biyolojik ritimle ilgili bilgilerimiz arttıkça modern tıbbın en büyük çalışma alanı olan bireysel tıp daha hızlı yol alacaktır. Böylece sirkadiyen ritim konusunda ilerleyen bilgilerimiz, chronobiology, chrononutrition, chronoexercise, chronopharmacology, chronotherapy gibi alanlarda araştırmaların artmasına ve bu konudaki yeni gelişmelere büyük katkı sağlayacaktır.

Yaşam dinamiğinde biyolojik ritmi bozucu olduğu bilinen koşulların günümüzde arttığı göz önüne alındığında, biyolojik ritim ve metabolizma ilişkisinde özellikle giderek sıklığı artan “sistemik metabolik durum-Circadien Syndrome” söz konusu gibi durmaktadır (72). Bu sendromda asıl olarak diyabet ele alındığında da daha cevaplanması gereken çok soru vardır. Bu sorular şunlar olabilir:

- T2DM patogeneğinde sirkadiyen ritmin yeni rolleri var mıdır? Bunlar nedir?
- Pankreatik saatin; günlük glikoz ve insülin değişimi ve glikoz homeostazisinde katkısı tam olarak nedir?
- Santral saat ve pankreatik saat ilişkisinde başka mekanizmalar var mıdır?
- Pankreatik saat ve SKN yetersizliği her zaman glikoz homeostazis bozukluğu ve diyabet oluşturur mu?
- Sirkadiyen ritmi bozan hangi dışsal faktörler, hangi mekanizmayla pankreatik saati etkiler?
- Uzun uyku süresi olanlarda öğün zamanlamasıyla sirkadiyen fazı düzeltmek obezite ve T2DM riskini azaltır mı? Etnik ve ırksal farklılıklar var mıdır?
- Clock proteinler hangi farmakolojik yaklaşımlarla düzenlenirse metabolik bozukluk tedavi edilebilir?
- Gebelikteki sirkadiyen ritim ve glikoz metabolizması güncel tedavi değişikliği gerektiriyor mu?
- Sağlıklı sirkadiyen ritme dönmek ve pankreasın normal metabolik ritmine ulaştırmak için hangi girişimler doğrudur? Günlük ya-

şam, beslenme/egzersiz zamanı, chronotherapy, chronoexercise..

- Yeni ilaç hedefleri ne durumdadır (REV-ERB agonistleri, ROR alfa agonisti-Nobiletin, ROR gama antagonistleri, CRY 1,2 agonistleri, agonist KL101 kullanımı hangi aşamadır vb...)?

Günümüzün önemli bir başka konusu SARS-COV2 salgınıdır. Tüm insanlık için en büyük salgın ve yaşam dramı haline gelen coronavirus hastalığı COVID-19 salgını başladığı birkaç ayda yarım milyondan fazla hayatın sonlanmasına yol açmış, açmaya devam etmekte ve halen tam bir başarıyla sonlandırılmamaktadır. İnsanların günlük sirkadiyen ritmi ve bağışıklık sisteminin ilişkisi nedeniyle gün içinde enfeksiyonlara yatkınlık zamanlarından söz edilebilir. Ayrıca, herpes ve influenza A gibi virütik enfeksiyonların gün içinde belli zamanlarda hastalık ilerlemesini etkilediği, sirkadiyen saat-enfeksiyon biyolojisi ilişkisinin olduğu bir çok makalede gösterilmiştir (74, 75)

Ayrıca sirkadiyen saatler ilaç metabolizmasında yer alan proteinler, enzimler, taşıyıcılar yanında hedef dokularda ilaç etkinlikleriyle de ilgilidir. Bu durum, biyolojik saat-enfeksiyon biyolojisi ilişkisini, bireysel tıp, kronofarmakoloji, kronoterapi konularını yeniden, daha hızlı ve daha çok araştırmaya açık hale getirmiştir. COVID-19 mücadelesinde olduğu gibi düzenli uyku uyanıklık takvimi, beslenme düzeni bağışıklık sisteminin sağlıklı olması için çok önemli bir koruyucudur. Hastalığın önlenmesi ve tedavisinde bu konu giderek önem kazanmaktadır (76) Platon “Ritim ve uyumun ruhun iç mekanlarına doğru yol aldığını” yazmıştır (Platon, The Republic, c. 375 BC). Ritmiklik ve senkronizasyonun insan sağlığına nasıl entegre edilebileceğini araştırmak bizim sorumluluğumuzdur.

### Kaynaklar

1. Cho N, Shaw, Karuranga S etal. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract.2018;138:271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2018.02.023>

2. Centers for Disease Control and Prevention. 2010 National Health Interview Survey (NHIS). Public-use data file and documentation. Available from [ftp://ftp.edc.gov/pub/Helth\\_Statics/NCHS/Dataset\\_Documentation/NHIS/2010/samadult\\_freq.pdf](ftp://ftp.edc.gov/pub/Helth_Statics/NCHS/Dataset_Documentation/NHIS/2010/samadult_freq.pdf). Accessed 17 May 2019
3. Nedeltcheva AV, Scheer FA. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(4):293
4. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(8):466-475. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>
5. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *J Biol Rhythm*. 2015; 30(2):84-94. <https://doi.org/10.1177/0748730414561638>
6. Qian J, Scheer FA. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(5):282-293
7. Qian J, Dalla Man C, Morris CJ, Cobelli C, Scheer FA. Differential effects of the circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(10):2481-2485. <https://doi.org/10.1111/dom.13391>
8. Sheehan CM, Frochen SE, Walsemann KM, Ailshire JA (2018) Are US adults reporting less sleep? Findings from sleep duration trends in the National Health Interview Survey, 2004-2017. *Sleep* 42(2):zsy221
9. Scheen AJ. The roles of time of day and sleep quality in modulating glucose regulation clinical implications. *Horm Res* 49:191,1998.
10. Knutson KL. Metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 11:163,2007
11. Gumz ML, editor. *Circadian Clocks: Role in Health and Disease*. Springer; 2016
12. Sözlü S, Şanlıer N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*. 2017; 2: 100–9. 40,41,42).
13. Haus E. Chronobiology in endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev*. 59:985-1014,2007.
14. Sukumaran S. Circadian rhythms in gene expression. Relationship to physiology, disease, drug disposition, and drug action. *Adv Drug Deliv Rev* 62:904,2010.
15. Welch DK. Welsh DK. Suprachiasmatic nucleus : cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 72:551-577,2010. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
16. Ramkisoensing A. Synchronisation of biological clock neurons by light and periferal feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Front Neurol* 2015;6:128(PMID:26097465)
17. Ray S, Reddy AB. Covid-19 management in light of the circadian clock. *Nature Rev. Molecular Cell Biology*, 2020; 21:495, <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0275-3>.)
18. Bass J. Sircadien integration of metabolism and energetics *Science* 330(6009):1349-54,2010) DOI: 10.1126/science.1195027 · Source: PubMed
19. Maury E. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010;106(3):447. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.208355
20. Edery I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics*. 2000;3:59-74 (Pub Med:11015601,
21. Brainhard J, Gobel M, Bartels K, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Circadian rhythm in anesthesia and critical care medicine. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 March ;19(1): 49–60. doi:10.1177/1089253214553066.
22. Wittmann M, Dinish J, Meroow M, Roenneberg T. (Social jet-lag: misalignment and social time. *Chronobiol Int* 2006; 23(1-2):497, <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>
23. Roenneberg T. Life between clocks. *J Biol Rhythms*. (2003) 18:80, DOI: 10.1177/0748730402239679
24. Roenneberg T. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007; 11:429. DOI: 10.1016/j.smr.2007.07.005
25. Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroow M, Vetter C. (2012) Social jetlag and obesity. *Curr Biol* 22 (10):939-43. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.038>
26. E. Viera et al. Rev-Erb diabetes, obesity, and metabolism. *Diab Obes Metab*. (2015) 17(suppl1):106-114, 2015). <https://doi.org/10.1111/dom.12522/111>
27. H-Koopman AD, Rauh SP, van't Riet et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 DM in the general population: the new Hoorn study. *J Biol Rhythm*. 2017; 32(4):359-368. <https://doi.org/10.1177/0748730417713572> 28-



- Kubo T et al. Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers finding from the industry – based shift workers Health Study Japan. *Japon Occup Environ Med* 68:327,2011. PMID: 20884794. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.054445>
28. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JS, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 DM risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism* 2015; 64(12):1650-1657. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.08.003>
  29. a- Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer FA. (2019) Melatonin effects on glucose metabolism. *Trends in Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011>
  30. Morris CJ, Garcia JJ, Myers S, Yang JN, Trienekens N, Scheer FA, Morris C. Role in causing the morning /evening difference in diet-induced thermogenesis *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(10): 2053–8. doi:10.1002/oby.21189 )
  31. Harada N, Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J Diabetes Investig.* 2016 Nov; 7(6): 822–3.
  32. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev.* 1997; 18(5): 716–738. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317>
  33. Serin Y et al. effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy metabolism . *Ann Nutr Metab* 2019;74:322-330, (DOI: 10.1159/000500071)
  34. Tek N. Effects of circadian rhythm on metabolic processes and regulation of energy balance <https://www.researchgate.net/publication/332595601>
  35. Schibler U. A web of circadian pacemakers. *Cell* ;111(7):919-22,2002.
  36. Eckel-Mahan K. Metabolism and circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013;93:107-35,
  37. Ü-Kohsaka A. High fat diets disrupts behavioral and molecular circadian rhythm. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(1):4-11.
  38. Huang W. J: Circadian rhythm, sleep and metabolism. *Clin Invest* ; 121(6):2133-2141
  39. Reinke H, Asher G. Circadian clock control of liver metabolic functions. *Gastroenterology* 2016;150:574-80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.043>
  40. Poggiogalle E. Circadian regulation of glucose, lipid, energy metabolism in human. *Metabolism Clin Exp.* 2018; 84:11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
  40. a- Van Cauter E. Modulation of glucose regulation and insulin secretion. *J Clin Invest.* 1991;88:934,
  41. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997; 18(5):716-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317>
  42. Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes.* 1996; 45(8):1044-1050. <https://doi.org/10.2337/diab.45.8.1044>
  43. Saini C. A functional circadian clock required for proper insulin secretion by human pancreatic beta cell. *Diab Obes Metab.* 2016;18:355-365
  44. D J Stenvers. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:75-89.
  45. Gottlieb DJ. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165:863.
  46. Yaggi HK. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diab Care* 2006; 29:657.
  47. Donga E. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2963.
  48. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of T2DM: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011;8(12):e1001141. <https://doi.org/10.1371/j.pmed.1001141>
  49. Vetter C. Night shift work genetic risk and diabetes in the UK Biobank. *Diab Care*;2018; 41(4):762. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>.
  49. a- Vetter C, Scheer FA. A healthy lifestyle-reducing T2DM risk in shift workers? *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(4):194-196. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0164-z>
  50. Gan Y. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med.* 2015; 2(1):72. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102150>.



- AD.2017
70. HoornStudy. *JBiolRhythm* 32(4):359 <https://doi.org/10.1177/0748730417713572>.
  71. Petrenko V. 2020; *PNAS*. 117(5):2484. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1916539117](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1916539117))
  72. Paul Zimmet et al. Proposing a Circadien Syndrome: a new entity. *J Intern Med (Rev)*. 2019; 286;181-191.
  73. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improve insülin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018; 27(6):1212-1221. e1213. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
  74. Edgar RS. Cell autonom regulation of herpes and influenza virüs infection by circadien clock. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113. 10085-10090,
  75. Borrmann H. Circadien clock and viral infections. *J Biol Rhythms*. 2021; 36(1):9-22. DOI: 10.1177/0748730420967768
  76. Rutters F. J Is social jet lag associated with an adverse endocrin, behavioral and cardiovascular risk profile? *Biol Rhythms* 2014; 29(5):377-83. doi: 10.1177/0748730414550199
  77. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C et al. Meal timing regulates the human circadien system. *Curr Biol* 27(12):1768-1775. e1763. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.059>
  78. De Mairan, 1733. *Traite physique et historique de l'Aurore Boréale*. Par M. de Mairan. Suite des Mémoires de l'Académie Royale des Sciences, Année M.DCCXXXI [Physical and historical treatise of the Aurora Borealis. By M. De Mairan. Series of the Memoirs of the Royal Academy of Sciences, for the year 1731]. Royal Printing Office, Paris, 1733. Second edition, 1754. A translation of his descriptions of nebulae, on pages 259-263. ([https://messier.obspm.fr/xtra/history/mairan\\_o.html](https://messier.obspm.fr/xtra/history/mairan_o.html)).
  79. Myers MP, Wager-Smith K, Rothenfluh-Hilfiker A, Young MW (March 1996). "Light-induced degradation of TIMELESS and entrainment of the *Drosophila* circadian clock". *Science*. 271 (5256): 1736–40. doi:10.1126/science.271.5256.1736. PMID 8596937



## İNSÜLİN KULLANAN DİYABETLİNİN BESLENMESİ

Uzm. Dyt. Ceren YOLAÇAN İŞERİ  
Diyetisyen

Diyabet hedeflerine ulaşabilmek için verilen diyabet öz yönetim eğitimi ve desteği; tıbbi beslenme tedavisini, düzenli fiziksel aktiviteyi, (ihtiyaç varsa) sigaranın bırakılması ile ilgili önerileri ve psikososyal bakımı kapsar (1).

Tıbbi beslenme tedavisi diyabet yönetiminin temel bileşenlerdendir.

Kılavuzlar, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin, tıbbi beslenme tedavisi için ekibin bir parçası olan diyetisyene yönlendirilmesini ve tedavi hedeflerine ulaşmayı kolaylaştıracak bu eğitimin tercihen diyabet konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından verilmesini önermektedir (2). Tıbbi beslenme tedavisi, HbA1c'de, tip 1 diyabetlilerde %1,9'a, tip 2 diyabetlilerde %2'ye varan azalma sağlayabilmektedir (1). Bir randomize kontrollü çalışma, tabak modeli ve karbonhidrat sayımı öğün planlama yaklaşımlarının, özellikle HbA1c'si %7 ve %10 arasında olan kişilerde hedefe ulaşmada yardımcı olduğunu göstermektedir. Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapan bireylerin, karbonhidrat ve insülini eşleştirmelerini sağlayacak yoğun ve devam eden bir eğitim almaları önerilmektedir (3). Yeme zamanı ve/veya karbonhidrat tüketimi değişken olan kişiler için karbonhidrat alımı ve insülin ihtiyacı arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak önemlidir. Postprandial kan glukozunun temel belirleyicisi, öğünde tüketilen karbonhidrat olduğundan, glukoz kontrolünü sağlayabilmek için temel strateji tüketilen karbonhidratı monitörize etmektir. Bu kişiler öğün planı yaparken karbonhidrat/insülin oranından yararlanabilirler (2, 4-8).

Karbonhidrat sayımı, öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarının ayarlanmasına, tüketile-

cek karbonhidrat miktarına uygun insülin doz ayarı yapılmasına, öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir (9).

Eğitim 3 temel basamaktan oluşur.

1. basamak (basit düzey) karbonhidrat sayma becerisinin kazandırılmasını,
2. basamak (orta düzey) yiyecek - kan şekeri-egzersiz ilişkisinin belirlenmesini,
3. basamak (ileri düzey) tüketilen karbonhidratın kullanılan insülin ile eşleştirilmesini içermektedir.

### **Karbonhidrat sayımı birinci basamak (basit düzey)**

Karbonhidratlar, postprandial kan glukozu yüksekliğinden sorumlu temel besin öğeleri olduklarından, karbonhidrat içeren besinler, bu besinlerin kan glukozuna etkileri, protein ve yağların kan glukozuna etkileri ile ilgili temel bilgiler verilir (10).

Diyet posası alımının tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma, artan glisemik yükün ise artan mortalite ile ilişkili olabileceğini ve Tip 1 diyabetlilerde aynı miktarda karbonhidratın, düşük glisemik indeksle %20 daha az glisemik yanıt oluşturabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Bu sebeple eğitimlerde şeker, nişasta, posanın glisemik yanıtlarının farklı olabileceği ve tercih yaparken karbonhidrat kalitesine özen gösterilmesi vurgulanmalı, posa, vitamin, mineralden zengin, ilave şeker, yağ ve sodyumdan fakir bir yeme modelinin benimsenmesi önerilmelidir (10).

Optimal postprandial glukoz kontrolünün sağlanabilmesi için, insülin ile tüm öğün kompozisyonunun uyumlu olması gerekmektedir (13).

Protein ve/veya yağ içeriği zengin bir öğün tüketildiğinde (bireysel farklılıkları göz önünde bulundurmak şartıyla) 3. saat veya daha sonrasında gelişebilecek hiperglisemi göz önünde bulundurulmalı, ilave insülin gereksinimi için sürekli glukoz ölçüm sistemleri veya glukometre ile glukoz takipleri yapılmalıdır (1).

Glukozun metabolize edilmesi, glukoneogenezin durdurulması, glikojenin glukoz dönüşümünün durdurulması ve insülin direncine karşı konulması için insüline ihtiyaç duyulmaktadır. Diyetle alınan karbonhidratlar emilip, hızlıca kan glukozunu yükseltirken, protein ve yağlar daha geç ve uzamış bir etki göstermektedir. Amino asitler glukoneogenez ile glukoz dönüşümüne ve glukagon, kortizol, İGF-1, ghrelin gibi birçok hormona etki ederek insülin direncini arttırmaktadır. Diyetle alınan yağlar da pek çok mekanizma ile gecikmiş bir glisemik yanıt oluşturmaktadır. Serbest yağ asitleri, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörler ve serbest yağ asidi reseptörlerini etkileyerek insüline karşı hücrel yanıtı azaltmakta ve insülin direncinde artışa sebep olmaktadır. Yağlar ayrıca glukoz regülasyonuna etki eden glukagon, GLP-1, gastrik inhibitör polipeptit ve ghrelin gibi hormonları da etkilemektedir. Yemeğe yağ ilave edilmesi gastrik boşalmanın gecikmesine de neden olmaktadır (14).

Pankowska denklemi ve besin insülin indeksi sadece karbonhidratların değil, protein ve yağların da öğün öncesi insülin dozu belirlemede hesaba katılmasına olanak sağlamaktadır.

Pankowska denklemi 100 kkalori enerjiden oluşan 'yağ protein ünitesi' hesabı ile ihtiyaç duyulan ilave yarma bolus dozunun belirlenmesine katkıda bulunurken, besin insülin indeksi tüketilen tüm besinlerin postprandiyal insülin etkisini değerlendirmektedir. Karbonhidrat sayımı, Pankowska denklemi ve besin insülin indeksi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, karbonhidrat sayımı ve besin insülin indeksinin yüksek yağ veya protein içeren öğünlerdeki sonuçlarında anlamlı bir fark görülmemektedir. Pankowska denklemi

ise postprandiyal hiperglisemide bir azalma olmakta fakat hipoglisemik olaylarda da anlamlı bir artış görülmektedir.

Hangi algoritmanın kullanıldığı gözetilmeksizin, diyabetlilerde proteinden zengin bir öğün sonrası postprandiyal hiperglisemi periyodu %18,6, yağdan zengin bir öğün sonrası %31'dir. Hala farklı makro besin ögesi içeriğine sahip öğünler için optimal insülin doz ayarı algoritmasına ihtiyaç duyulmaktadır (13).

Postprandiyal glisemik dalgalanmaları inceleyen bir çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise 75 g ve 100 g protein tüketiminin 20 g karbonhidrat içeren (insüliniz) içecek ile karşılaştırıldığında, benzer insülin yanıtı oluşturduğu görülmektedir. 75 gramdan fazla protein tüketiminin geç ve uzamış kan şekeri yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (15).

Tüketilen yağın türü ve miktarı ile glisemi arasındaki ilişkiyi ve optimal insülin dozunu inceleyen bir çalışmada ise doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış yağ türlerinin ihtiyaç duyulan insülin dozunda anlamlı fark yaratmadığı fakat yüksek yağlı öğünlerin (60 g yağ), insülin dozunda %20'ye varan bir artışa sebep olabileceği ve ikili yarma bolus türünün tercih edilmesinin glisemik yanıtı iyileştirebileceği belirtilmektedir (16).

Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda insülin dozu için optimal bir algoritmadan bahsetmek mümkün görünmemekte, önerilerin bireyselleştirilmesi önem kazanmaktadır (13).

### **Egzersiz**

Kan glukoz kontrolünü iyileştiren ve insülin duyarlılığını arttıran egzersiz de tıbbi beslenme tedavisi ile ilişkilendirilmelidir (17).

Özellikle egzersiz sırasında, sonrasında ve egzersiz yapılan gece boyu gelişebilecek hipoglisemi riski göz önünde bulundurulmalı, egzersiz öncesi, sırası, sonrası sık kan glukoz izlemi yapılmalı, egzersiz türüne, şiddetine ve insülin enjeksiyon zamanına uygun olarak (gerekliyse) ilave karbonhidrat alımı planlanmalı, egzersize başlamadan evvel kan glukozu

zu kontrol edilmeli ve 90 mg/dl'nin altında ise ilave karbonhidrat alınmalı, planlı bir egzersiz yapılacaksa insülin dozu azaltılmalı ve yatmadan evvel (gerekliyse) ara öğün alınması sağlanmalıdır (18).

Karbonhidrat sayımı 2. basamak (orta düzey) Diyabetlinin 2. basamak eğitime geçebilmesi için karbonhidrat alımının hedeflenmiş sınırlarda olması, besin porsiyonlarını ölçmeye istekli olması, karbonhidrat gram veya seçeneklerini sayabiliyor ve kayıt tutuyor olması, referans kaynakları kullanarak içerik ve porsiyon hesabı yapabiliyor olması gereklidir.

2. basamakta tutulan kayıtlar kullanılarak besin alımı, kan glukozu, aktivite düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmakta, günlük yaşam ile ilişkilendirilmektedir.

2. basamakta uzmanlaşan diyabetli, çoklu doz insülin enjeksiyonu veya insülin pompa tedavisi alıyorsa 3. basamağa geçebilir (10).

Karşım insülin tedavisi alan diyabetli bireylerin günden güne ve öğünden öğüne değişmeyen, benzer miktarda karbonhidrat alması ve öğünlerin benzer saatte yapılması glukoz kontrolüne fayda sağlamaktadır (1-10-19).

Karbonhidrat sayımı 3. basamak (ileri düzey) Diyabetli öğün öncesi ve öğün sonrası için hedeflenen kan glukoz düzeylerine ulaştığında, karbonhidrat insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü hesaplanabilmektedir. Kan glukoz kontrolü sağlanamayan ve karbonhidrat alımı öğünden öğüne veya günden güne farklılık gösteren diyabetli bireylerde karbonhidrat insülin oranı hesaplanmamalıdır (10, 20).

### **Karbonhidrat/insülin oranı (KH/İ):**

Tüketilen karbonhidrat (g) miktarı veya karbonhidrat porsiyon sayısı / kısa veya hızlı etkili insülin dozu veya

\*500 / toplam insülin dozu (TİD) ile hesaplanmaktadır (10).

\*Bu formül her diyabetli için geçerli olmaktadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Endokrinologları Derneği (AACE/ACE) tarafından 2014 yılında güncellenen 'İnsülin Pompası Uygulama Rehberi'nde, KH/İ oranının, obez veya in-

sülin direnci olan diyabetlilerde 300/TİD ve zayıf veya insüline duyarlı diyabetlilerde ise 450/TİD formülü ile hesaplanması önerilmektedir (20).

### **İnsülin Duyarlılık faktörü (İDF)**

1 IU hızlı veya kısa etkili insülinin azalttığı kan glukoz (mg/dl) miktarıdır.

İDF: 1500/TİD veya 1800/TİD formülü ile hesaplanmaktadır (10).

İnsülin duyarlılık faktörü, 'düzeltme faktörü', 'düzeltme bolusu' veya 'ekleme faktörü' olarak da isimlendirilmektedir. Karbonhidrat sayımının bu aşaması, kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlamaktadır.

AACE/ACE'nin 2014 yılı 'İnsülin Pompası Uygulama Rehberi'nde ise insülin duyarlılık faktörünün hesaplanması için 1700/TİD' formülünün kullanılması önerilmektedir (20).

### **Takip**

KH/İ kullanan diyabetli, hedef kan glukoz değerlerini sağlıyor ve vücut ağırlığındaki değişiklikler güvenli sınırdaki gidiyorsa bu oranları kullanmaya devam edebilir.

Diyabetli, KH/İ kullanıyor fakat hedef kan glukoz değerlerini sağlayamıyorsa, karbonhidrat sayma becerisi kontrol edilmeli, KH/İ oranı tekrar belirlenmelidir.

Vücut ağırlığındaki değişiklikler güvenli sınırdaki değilse, porsiyon kontrolü, yağ alımı ve vücut ağırlığının denetimi konusunda bilgi verilmelidir (10).

Sonuç olarak,

İnsülin kullanan diyabetlinin beslenmesi ve glukoz kontrolünün sağlanabilmesinde; karbonhidrat türü ve miktarı, karbonhidrat hesabındaki doğruluk, öğünün kompozisyonu, preprandial kan glukozu, insülin uygulama zamanı, bolus türü, insülin duyarlılığı, fiziksel aktivite/egzersiz, stres, enfeksiyon gibi pek çok belirleyici faktörden bahsetmek mümkündür. Dolayısıyla eğitimlerin sık tekrarı, hayatın değişen evreleri ile uyumlu olması, sürdürülebilirliği arttıracak basit ve pratik tavsiyelerin verilmesi gerekmektedir. Bun-

lara ek olarak diyabetlinin karar alma, hedef saptama, sorunlara çözüm sağlama sürecine dahil edilmesi, kendisini multidisipliner ekibin parçası olarak görmesi ve sağlık ekibinin yargılayıcı bir dil kullanmaktan kaçınması hedeflere ulaşmayı kolaylaştıracaktır.

### Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2021 Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S53–S72
2. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in adults: systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. J Acad Nutr Diet 2017 Oct;117(10):1659-1679.
3. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: a comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. Patient Educ Couns 2016;99:1368–1376
4. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. BMJ 2002;325:746
5. Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. Diabetes Care 2010;33:109–115
6. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). Diabetes Care 2011;34:823–827
7. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos Ch, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. Diabetologia 2005;48: 1965–1970
8. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:133–140
9. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul, 2003.
10. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Önerileri-2019. İstanbul.
11. He M, vanDam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2010;121: 2162–2168
12. Burger KNJ, Beulens JWW, van der Schouw YT, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. PLoS One 2012;7:e43127
13. Lopez PE, Evans M, King BR, Jones TW, Bell K, McElduff P, et al. Research: Treatment A randomized comparison of three prandial insulin dosing algorithms for children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine 2018; 35:10 1440-1447
14. Smart CE, King BR, Lopez P. Insulin Dosing for Fat and Protein: Is it Time? Diabetes Care 2020;43:13–15
15. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia JMorbey C et al. Research: Care Delivery Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. Diabet. Med. 33, 592–598 (2016)
16. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, Duke SA, Fulcher G, Alexander K et al. Amount and Type of Dietary Fat, Postprandial Glycemia, and Insulin Requirements in Type 1 Diabetes: A Randomized Within-Subject Trial. Diabetes Care 2020 Jan;43(1):59-66.
17. 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 Nov; 39(11): 2065-2079.
18. Riddell MC, Gallen IA, Smart CE, Taplin CE, Adolphsson P, Lumb AN et al. Exercise management in type 1 diabetes: A consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):377-390
19. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731–754
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020



## TRANSPLANTASYON SONRASI DİYABET (NODAT)

Doç. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

### Giriş

Solid organ transplantasyonu organ yetmezlikli hastaların tedavisinde çığır açan bir gelişmedir. İlk uygulanmaya başladığı 1950'lerden bugüne gerek immünsupresif tedavi seçeneklerinin artması ve tedavi protokollerinin gelişmesi, gerekse tanı ve bakıma yönelik teknolojilerin ilerlemesi nedeniyle graft kayıpları ve mortalite dramatik derecede azalmıştır (1). Buna rağmen normal popülasyona kıyasla erken ölümler halen bu bireyleri tehdit etmeye devam etmektedir. Ölümlerin en sık nedenleri eskiden de olduğu gibi kardiyovasküler hastalık ve oportünistik enfeksiyonlardır (2). Bu hastalarda nakile neden olan hastalık zemininde zaten kardiyovasküler risk yüksektir. Fakat başarılı bir nakil sonrası bile risk normale dönmekte, hatta çeşitli faktörler nedeniyle artmaktadır. İşte transplantasyon sonrası yüksek kalmaya devam eden bu kardiyovasküler riskin ve mortalitenin en önemli sorumlusu transplantasyon sonrası diyabettir (3).

### Transplantasyon sonrası diyabetin sıklığı

Transplantasyon sonrası diyabet oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Çalışmalar nakil hastalarının %10-40'ında diyabet geliştiğine işaret etmektedir (4). Sıklığın bu kadar değişken olmasında araştırmaya dahil olan hasta popülasyonunun diyabet yatkınlığı, kullanılan immünsupresif protokol, diyabet tanısı için kullanılan yöntemin tipi ve zamanlaması ve tabii ki transplante edilen organın hangisi olduğu gibi faktörler rol oynamaktadır. Tüm transplantasyonlar arasında en sık yapılan böbrek transplan-

yonu olduğu için bu konudaki bilgilerimizin çoğu böbrek transplantasyonu verilerine dayanmaktadır (2). Glukortikoidlerle sınırlı immünsupresif protokollerin kullanıldığı eski yıllarda böbrek transplantasyonu sonrası %50'lere varan transplantasyon sonrası diyabet gelişim sıklığı söz konusuysen, 1990'ların sonunda immünsupresif protokollerin değişmesiyle sıklığın %18'lere, hatta 2012 yılı itibarıyla %11'lere gerilediğini izlenmiştir (4). Transplante edilen organa göre de risk değişmektedir. Karaciğer transplantasyonu sonrası diyabet gelişim riskinin böbrek transplantasyonuna göre çok daha yüksek olduğu bilinmektedir (5).

### İsmlendirme ve Tanı Kriterleri

Transplantasyon sonrası diyabet, aslında 1970'lerden beri bilinmesine rağmen genel kabul gören bir ismlendirmeye ve tanı kriterlerine sahip değildir. İlk defa 2003 yılında nefrologlar, diyabetologlar, transplantasyon cerrahları gibi konuyla ilgilenen uzmanların bir araya geldiği bir konsensus toplantısında "New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT)" isminin ve tanı için de American Diabetes Association (ADA)'nın klasik diyabet tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (6). Uzun yıllar bu şekilde ismlendirildikten ve tanı konulduktan sonra 2014 yılında düzenlenen konsensus toplantısında hem ismlendirme hem de tanı kriterleri ile ilgili değişikliğe gidilmiştir (7). "New Onset Diabetes After Transplantation" yani transplantasyondan sonra gelişen diyabet olarak yapılan ismlendirme kavram olarak aslında transplantasyon öncesi etkin bir yöntemle diyabet varlığının dışlanma-

sını gerektirmektedir. Halbuki birçok hasta transplantasyon öncesi böyle bir süreçten geçmemektedir. Bu nedenle, hastalığın ne zaman ortaya çıktığından çok, klinikte ne zaman tanı konulduğuna vurgu yapmak üzere isimlendirme “Posttransplantation Diabetes Mellitus” yani “Transplantasyon Sonrası Diyabet” (PTDM) olarak değiştirilmiştir(7). 2014 toplantısında ayrıca ADA’nın 2010 yılı itibariyle klasik diyabet tanı kriterleri arasında aldığı A1c’nin bu hasta grubunda kullanılması değerlendirilmeye alınmıştır. Genel diyabet popülasyonunda mikrovasküler komplikasyonu öngören bir eşik değer olması nedeniyle kabul gören % 6.5 A1c değerinin transplante olan hastalardaki geçerliliğini değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca, anemi, kan kaybı, eritrosit veya EPO replasmanı veya ilaçlara bağlı kemik iliğinden çıkan eritrosit miktarında azalma gibi eritrosit yarı ömrünü değiştiren bir çok faktör dolayısıyla transplantasyon sonrası erken dönemde A1c’nin yanıltıcı olabileceği vurgulanmıştır. Tartışılan bir başka husus da tanının zamanlamasıdır. Transplantasyonu takiben erken dönemde geçici olarak hastaların neredeyse %90’ında hiperglisemi görülmektedir (7). Operasyonun yarattığı stres, postoperatif gelişen enfeksiyonlar, bu dönemde uygulanan parenteral veya enteral beslenmeler ve en önemlisi nakil olur olmaz başlanan ve oldukça yüksek dozlarda kullanılan glukokortikoidler başta olmak üzere immünsupresif ajanlar hiperglisemiye neden olmaktadır. Geçici de olsa bu dönemde hiperglisemi yaşamının PTDM gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. 2014 konsensusunun tanısıl algoritması şu şekildedir (7):

- Transplantasyonu izleyen ilk 45 gün PTDM tanısı konulması önerilmez.
- 45 günden sonra ADA’nın klasik diyabet tanı kriterleri kullanarak PTDM tanısı konulabilir. Tanı için sadece açlık plazma glukozu kullanılması hastaların önemli bir kısmının atlanmasına neden olabileceği için OGTT tercih edilme-

si faydalı olabilir. Her ne kadar tanı kriterleri arasında yer alsada A1c’nin belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle ilk 1 yıl içerisinde tek tanı kriteri olarak kullanılması önerilmez.

- Transplantasyon sonrası 1. yıldan itibaren A1c ile ilgili kısıtlılıkların geride kalması nedeniyle tanısıl kullanım gücü genel diyabetik popülasyondakine benzemektedir.

Bu konsensus önerileri ile ilgili birtakım eleştiriler bulunmaktadır. Bunlardan biri tanı koyma zamanlaması olarak belirlenen “45 gün” değerinin keyfi bir değer olmasıdır. İmmünsupresif protokoller merkezler arasında oldukça farklılık göstermekte, kimi merkezler 2. aya varmadan idame glukokortikoid dozlarına ulaşırken kimilerinde bu süre 3 ayı bulmakta, kimi merkezler ise idame tedavide glukokortikoidleri kullanmamaktadır. İdame tedaviye ulaşılan dönem hastanın rezidüel PTDM riskinin belirlendiği dönem olması nedeniyle tanının bundan önce konulmasının uygun olmadığını söyleyen otörler vardır (8). Bir başka eleştiri konusu ise bu konsensusda ilk 1 yıl içerisinde OGTT’nin tanısıl rolünün ön plana çıkarılmasıdır. Bazı otörler OGTT yaparak tanı koymayı maliyetli ve zahmetli bulmakta, hastalarını APG ve 3. aydan itibaren bakmaya başladıkları A1c ile (ilk 1 yıl 3 ayda bir) tarayıp, A1c’yi 5.7’nin üzerinde bulduklarında OGTT’yi kullanmaktadırlar (9). Özet olarak, PTDM’da tanısıl akıştaki genel çerçeve netleşmiş olsa da halen belirsizliğini koruyan noktalar bulunmaktadır.

### **Transplantasyon sonrası diyabet için risk faktörleri**

PTDM, bir yandan T2DM ile bir çok ortak risk faktörüne sahip diğer yandan da transplantasyona özel risk faktörlerinin beslediği multifaktöriyal bir hastalıktır. T2DM’de olduğu gibi obezite, yaş, aile öyküsü, hiperglisemi yatkınlığını yansıtan gestasyonel diyabet veya nakil öncesi bir dönemde steroid sonrası gelişen diya-

bet öyküsü riski arttıran faktörlerdir (4). Transplantasyon öncesi var olan obezite, özellikle de santral obezite önemli bir risktir (9). Ayrıca bu hastalarda nakil sonrası kilo alımı oldukça sık görülen bir durumdur; genelde 6 aylık dönemde 6-10 kg artış beklenir (4). Bu artışta hem yüksek doz glukokortikoidlerin iştah açıcı etkisi hem de üremiden çıkan hastanın iştahındaki düzelme ve diyet kısıtlamalarındaki azalma rol oynamaktadır (10). 40 yaş üzerindeki alıcılarda yaş ilerledikçe riskin arttığı, her 10 yıl için riskin %50 artış gösterdiği, 60 yaş üzerinde yaklaşık 2.6 katlık risk artışı olduğu gösterilmiştir (11). Etnik kökenin de rolü olduğu, Afrika kökenli Amerikalılarda, Hispaniklerde ve Asyalılarda riskin arttığını söyleyen çalışmalar ile ortaya konulmuştur (4). Genetik yatkınlığı araştıran çalışmalarda PTDM'nin HNF-4A, IRS-1, TCF7L2, KCNJ11-Kir6.2, NFATc4 gibi bazı tek gen polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Bu genler daha çok insülin sekresyon ve sinyal yollarını ilgilendiren genlerdir. Bununla birlikte tek gen polimorfizmlerinin hastalık gelişimi üzerine etkileri halen tartışmalıdır. HCV'nin insülin direncini artırıcı ve adacık hücre disfonksiyonu yaratıcı etkileri olduğu bilinmektedir (2). HCV(+) renal transplant hastalarında da PTDM gelişme riskinin 4 kat arttırdığı gösterilmiştir (12). Polikistik böbrek hastalığında da riskin arttığını söyleyen bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte riskin nasıl arttığı bilinmemektedir (11). Bazı çalışmalarda HLA uyumsuz donörden yapılan nakilin PTDM gelişim riskini artırıyor olduğu bulunmuştur (8). Allograft tipinin de PTDM gelişim riski üzerinde rolü olduğu düşünülmektedir. Kadavradan yapılan nakillerde canlı donör nakillerine göre yaklaşık 4 kat daha fazla PTDM gelişimi söz konusudur (13). Bu konuda hipotetik olarak kadavra donörün daha proinflatuar ortam neden olması suçlanmaktadır. Nakil olan hastalarda CMV enfeksiyonunun da PTDM gelişme riskini yaklaşık 4 kat arttırmakta olduğu gösterilmiştir (14). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte CMV'nin

neden olduğu proinflatuar ortam suçlanmaktadır. Ancak CMV'ye yönelik uygulanan antiviral profilaksinin PTDM riskini değiştirmedığı gösterilmiştir (15).

Transplantasyon sonrası diyabet gelişim riskini değiştiren en önemli faktör kullanılan immüsupresiflerdir. Bu tedaviler PTDM gelişim riskinin %74'ü'nü belirlemektedir (8). Nakil immüsupresyonunun en önemli ayaklarından biri olan glukokortikoidler çok iyi bildiği üzere son derece diyabetojenik ajanlardır. Henüz tamamıyla anlaşılabilmiş olsa da glukokortikoidler birçok farklı mekanizmayla hiperglisemiye neden olurlar. İçlerinde en iyi bildiklerimiz periferik insülin duyarlılığında azalma ve karaciğerden glukoz çıkışında artmaya neden olmasıdır. Aynı zamanda iştahı artırarak neden olduğu kilo alımıyla insülin sinyalizasyonunu da bozmaktadır. Beta hücresinde neden olduğu disfonksiyon nedeniyle hem ortamdaki glukozun hissedilmesine hem de cevaben uygun miktarda insülin salgılanmasına engel olmaktadır (16). Glukokortikoidlerin diyabetojenik etkileri oldukça doz bağımlıdır. Bu hasta grubunda glukokortikoidler nakil sonrası erken dönemde ve akut rejeksiyonun tedavisinde yüksek dozlarda kullanılmaktadır. İdame tedavide düşük dozda kullanılan glukokortikoidleri protokol dışı bırakmanın PTDM insidansını değiştirip değiştirmediği konusu ise tartışmalıdır; tamamen devre dışı bırakmanın PTDM insidansını azalttığını söyleyen çalışmalar yanında değiştirmedığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (17). Yurtdışında idame tedavide glukokortikoid kullanmayan merkezler bulunmaktadır. Glukokortikoidleri tamamen devreden çıkartmanın akut rejeksiyon riskinde artışa neden olması nedeniyle Türkiye'deki merkezlerin neredeyse tamamı idame tedavide düşük doz glukokortikoid kullanmayı tercih etmektedirler.

Renal transplant hastalarının immüsupresif protokollerinde glukokortikoidlerin yanında yine ilk 2-3 ay içerisinde idame döneme göre daha yüksek dozlarda kullanılmak üzere kalsinörin inhibitörleri (CNI)

(takrolimus ve siklosporin) ve antimetabolitler (mikofenolat mofetil, azatiopürin) bulunmaktadır (4). CNI diyabetojenik ajanlar iken antimetabolitlerin diyabet gelişimini arttıran bir etkisi bulunmamaktadır (8). Bu standart tedavinin dışında rutin olarak kullanılmamakla birlikte rejeksiyon gelişmesi, rejeksiyon ihtimalinin yüksek olması veya standart şemadaki ilaçların çeşitli yan etkiler veya kısıtlılıklar nedeniyle kullanılmaması durumunda kullanılan başka ajanlar da vardır. Bunlar arasında sadece mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibitörleri (everolimus, sirulimus) diyabet gelişimini arttıran özelliktedir (9).

Nakil immünsupresyonunun çok önemli bir ayağını oluşturan CNI'leri, T hücre sitoplazması içerisinde "kalsinörin" adı verilen bir fosfataz kompleksini inhibe ederler. Kalsinörin, NFAT (nuclear factor of activated T cells) adı verilen bir grup T hücre proliferasyonunda önemli olan transkripsiyon faktörünün baskılanmasına neden olur (9). NFAT aynı zamanda pankreas beta hücresinde de mevcuttur. Beta hücrelerinde kalsinörin inhibisyonu, NFAT ve CREB (cAMP response element binding protein)'i baskılayarak insülin reseptör substrat 2 (IRS-2)'nin ekspresyonunu azaltır. IRS-2, P13K/Akt yolağı üzerinden insülin salınımını düzenlemektedir. CERB aynı zamanda GLP1'in proliferatif etkilerini gerçekleştiren yolaktır. CNI kullanımı ile beta hücre proliferasyonunda azalma, apoptozisinde artış ve insülin sekresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (4). CNI'nin periferik insülin duyarlılığı üzerine etkisi konusundaki çalışmaların sonuçları ise net değildir. In vitro çalışmalarda yağ hücrelerine GLUT4 yoluyla glukoz girişinin bu ajanlar tarafından azaltıldığını gösteren çalışmalar vardır (11). Ayrıca CNI kullanımının neden olduğu hipomagnezeminin de diyabet riskini arttırmakta olduğu düşünülmektedir (18). Hipomagnezeminin insülin sekresyonu ve sinyalizasyonu üzerine negatif etkileri olduğu, T2DM gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (19). Her ne kadar T2DM'li hastalarda hipomagnezemi-

nin düzeltilmesinin faydalı olduğu gösteren çalışmalar mevcutsa da az sayıda çalışmada nakilli hasta grubunda magnezyum vermenin PTDM riskini değiştirmediği gösterilmiştir (20). Siklosporin daha eski bir ajan olmasına rağmen takrolimusun daha az akut rejeksiyona neden olduğunun gösterilmesi nedeniyle günümüzde CNI olarak neredeyse tamamen takrolimus kullanılmaktadır (11). Fakat çalışmalar takrolimusun siklosporine göre %50 oranında daha diyabetojenik olduğunu göstermektedir ve risk doz bağımlıdır (21). Retrospektif bir çalışmada takrolimus ile tedavi edilen renal transplant hastalarında siklosporinle tedavi edilenlere göre her 100 hastada 12 akut rejeksiyon ve 2 greft kaybı önlenirken 5 ekstra insülin gerektiren diyabet geliştiği gösterilmiştir (21).

Son yıllarda gittikçe daha nadir kullanılan ajanlar olan mTOR inhibitörleri genellikle CNI veya antimetabolitler kullanılmadığında tercih edilmektedirler (8). TOR inhibitörlerinin diyabetojenik potansiyellerini hem insülin sekresyonunu bozarak hem de insülin direnci yaratarak ortaya çıkarttığı düşünülmektedir. Bu ajanlar da CNI gibi beta-hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etkiye sahipken aynı zamanda karaciğer kas ve yağ dokusunda P13K/Akt inhibisyonu yaparak insülin sinyalizasyonunu da bozmaktadırlar (4). Everolimus ve sirolimusun PTDM riski benzer olduğu düşünülmektedir (3). mTOR inhibitörlerinin CNI ile kombinasyonunda PTDM riski oldukça artmaktadır (9).

Transplantasyon sonrası diyabetin yönetimi PTDM gelişiminin önlenmesi mücadelesinde en değerli basamaktır. Transplantasyon listesindeki hastaların risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol edilmesi gereklidir. Fazla kilolu/obez bireylerde ideal kiloya ulaşmayı hedefleyecek şekilde kalori kısıtlaması, diyet değişiklikleri, düzenli egzersiz önerilmelidir. Literatürde önleme çalışmalarının faydasını değerlendiren çalışmalar ne yazık ki oldukça kısıtlıdır. Hayat tarzı değişikliklerinin etkisini değerlendiren tek randomize kontrollü çalışma olan CAVIAR çalışmasında aktif ha-

yat tarzı değişliklerinin pasif önerilere göre PTDM gelişme riskini azalttığı ve kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (22). Bazı otörler bekleme listesindeki hastalarda açlık plazma glukozu ölçümüyle yetinmemeyi, daha fazla hasta yakalama potansiyeli ve 2. saat glukoz değerinin PTDM gelişimi açısından önemli bir öngörücü faktör olması nedeniyle OGTT yapılmasını önermektedir (9, 23). Transplantasyon öncesi değiştirilebilir risk faktörlerinin bir diğeri de HCV pozitifliğidir. Transplantasyon öncesi HCV tedavisi ile viral yükün azalmasının PTDM riskini azalttığı gösterilmiştir (24).

Tedavide nakil sonrası erken dönemde tercih edilen tedavi insülidir (7, 17). Bu dönem operasyon stresi, enfeksiyon varlığı, parenteral beslenme ve yüksek doz immünsupresif tedavilerin etkileriyle oral antidiyabetiklerin (OAD) uygun ve başarılı olmadığı bir dönemdir. Aynı nedenlerden dolayı insülin tedavisiyle bile hedefe ulaşamama sık görülen bir durumdur, oldukça yakın takip ve aktif titrasyon gerektirmektedir. Nakili takiben yoğun bakımda sık kan şekeri takibi yapılması ve 180 mg/dl'nin üzerindeki değerler için insülin infüzyonu başlanması önerilmektedir (17). Yoğun bakımdan servise alınan hastalarda, insülin infüzyon hızından yola çıkarak (son 24 saat içerisinde veya saatlik infüzyon hızı değişken olan hastalarda son birkaç saatten yola çıkarak) 24 saatlik insülin ihtiyacı hesaplanıp bazal ve bolus insülin olarak subkutan tedaviye dönülebilir. Bazal-bolus tedavi esneklik avantajı sunmaktadır (8). Daha düşük maliyetli bir alternatif ise sabah verilen subkutan NPH olabilir (10). Sabah yapılan NPH, glukokortikoidlerin neden olduğu öğleden sonra hiperglisemisiyle örtüşmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Nakili takiben yatan hastada hedef kan şekeri değerleri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Aşırı sıkı kontrolün daha fazla hipoglisemi ve akut rejeksiyon riskiyle ilişkili olması nedeniyle kan şekerinin 140-180 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir (17). Taburculuęa hazır hale gelen hastayı eve

insülin veya OAD ile gönderme konusunda karar verirken genel öneri günlük 20 ünitenin üzerinde insülin ihtiyacı söz konusuysa hastayı insülinle göndermek şeklindedir. Günlük ihtiyacı 20 ünitenin altında olan kişilerde OAD'ler tercih edilebilir veya insüline devam edilebilir (9). Nitekim ihtiyacın değişken olduğu bu dönemde insülin kullanmayı tercih etmek titrasyon kolaylığı sağlamaktadır. İnsülin protokolü olarak bazal bolus veya bazal üzerine 200 mg/dl'nin üzerindeki kan şekerleri için düzeltme bolusu öneren merkezler mevcuttur bazı otörler sabah yapılan NPH'yi tercih etmektedir (8, 10). Hastayı taburculuğa hazırlarken özellikle daha önceden tecrübesi olmayan hastalar da kan şekeri ölçümü, enjeksiyon eğitimi, insülin titrasyon eğitimi ve hipoglisemiye müdahale gibi kritik beceriler kazandıracak bir diyabet eğitim verilmesi çok önemlidir. Nakilli hasta grubunda OAD kullanımı ile ilgili vurgulanması gereken 2 nokta vardır. Birincisi nakil hastalarına özel olarak OAD'lerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren oldukça az sayıda çalışma olması nedeniyle bu konuda net öneriler bulunmamaktadır. İkincisi ise OAD seçiminde immünsupresanlar ile olan ilaç etkileşimlere dikkat edilmesi gerektiğidir (8).

T2DM tedavisinde en sık kullandığımız ajan olan metforminin, hipoglisemi riski düşük, kilo aldırmayan ve immünsupresif ajanlar ile etkileşim göstermeyen bir ajan olması oldukça caziptir. Fakat metformin renal kleransa uğrayan bir ajandır ve transplant sonrası graft fonksiyonları geciken hastalarda kullanılması uygun değildir. Kullanılması düşünülen hastalarda mutlaka başlangıçta kreatinin kleransına bakılması ve takipte izlemi gereklidir. Metformin ayrıca gastrointestinal yan etkileri nedeniyle immünsupresiflere toleransı da azaltabilir (9). Literatürde transplant hastalarında metforminin etkinliğini değerlendirmek üzere dizayn olmuş randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Amerika'dan yayınlanan ve hastaların yaklaşık %10'unun metformin kullandığı (47.000 hastada 4700 hasta) büyük bir ret-

rospekif çalışmada, metformin kullanımının hastanın veya grafitin ömrüne kötü bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (25). Oldukça küçük 2 prospektif çalışmada ise kullanılmasının güvenli olduğu bulunmuş ama çalışmalardan birinde metformin eklemenin A1c de değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir (26, 27). Bu dezavantajları göz önünde bulundurarak, bir çok otör bu hasta grubunda metformini ilk basamak tedavide tercih etmemektedir. Bununla birlikte, GFR'si 30 ml/dk'nın üzerinde olan stabil böbrek fonksiyonlarına sahip ve vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan hastalarda ilk basamak tedavide kullanılabileceğini öneren uzman grupları da mevcuttur (28).

Sulfonilüreler, T2DM tedavisinde hızlı ve etkin olmaları nedeniyle tercih ettiğimiz ilaçlardır ama çoğu renal yolla atılırlar. Glimeprid, glüklazid ve glipizide renal disfonksiyonda GFR 30 ml/dk'a kadar nispeten güvenli kullanılabilen sulfonilürelerdir. Dezavantajları hipoglisemi riskini arttırmaları ve kilo aldurmalarıdır. Ayrıca etkileri zaman içerisinde azalmaktadır. Kısa etkili sekretegoglar olan glinidlerin de etki mekanizması sulfonilürelerle ile benzerdir ama etki süreleri kısadır. PTDM'da sekretegog kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmada sulfonilürelerin etkinliği gösterilememiş, repaglidinin ise az sayıda hasta içeren bir çalışmada etkin olduğu bildirilmiştir (29, 30). Siklosporinin repaglinid ve gliburid düzeylerini arttırması hipoglisemi sıklığının artmasına neden olabilir (17). Glimeprid ise siklosporin plazma düzeylerini arttırmaktadır (8).

Tiazolidinedionlar renal doz ayarı gerektiren ajanlar değildir ve immüsupresanlar ile ilaç-ilaç etkileşimleri bulunmamaktadır. Küçük çalışmalarda etkin oldukları da gösterilmiştir (31, 32). Fakat sıvı tutulumu ve ödem yapıyor olmaları, kilo aldurmaları bu hastalar için problem oluşturmaktadır. Bu ödemle başa çıkabilmek için, özellikle de kalp yetmezlikli hastalarda kullanılan diüretikler CNI düzeylerini etkileyebilmektedir. Ayrıca geçmişten gelen renal osteodistrofi zemi-

ninde immüsupresif olarak glukokortikoid kullanan ve kırık riski zaten yüksek olan bu hasta grubunda, kemik kırığını arttırıcı etkileri nedeniyle de tercih edilmemektedirler (17). Mevcut öneriler başka bir alternatif olmaması durumunda kullanılmalarını tavsiye etmektedir.

DPP4 inhibitörleri hipoglisemi yaratmamları ve kilo aldurmamları nedeniyle avantajlı ajanlardır. Fakat linagliptin dışındaki DPP4 inhibitörlerinde renal atılım sözü konusu olduğu için kreatinin kleransına göre doz ayarlaması yapmak gereklidir. Linagliptin, sitagliptin ve vildagliptinin bu hasta grubunda etkin ve güvenli olduklarına dair veri mevcuttur. Sitagliptin, siklosporin düzeylerini arttırırken, vildagliptin takrolimus düzeylerini düşürmektedir. Dolayısıyla bu ajanlar başladıktan sonra CNI düzeylerinin yakın takip edilmesi önerilir. Linagliptin ile CNI ilaç düzeylerinde belirgin değişiklik görülmemiştir (4).

SGLT2 inhibitörleri hipoglisemi yaratma ve kilo alımına neden olmama avantajlarına sahiptir. T2DM hastalarında izlenen kardiyovasküler faydaları bu hasta grubu için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. SGLT2 inhibitörlerinin renal kleransa uğrayan ve klerans azaldıkça etkisi azalan ilaçlar olduğu, ayrıca tedavi başlangıcında geçici bir kreatinin kleransı düşüşü yarattığı hatırlanmalıdır. Ayrıca artmış genitouriner enfeksiyon riski de bu hasta grubu için önem taşımaktadır (9). Kısa süre öncesine kadar bu hasta grubunda vaka bildirimini dışında SGLT2 inhibitörü kullanımı verisi yokken 2019 yılında yayınlanan "EMPA-Renal Tx" çalışması ile az sayıda (n=44) hasta içeren randomize kontrollü çalışma verisi elde edilmiştir. Empagliflozinin plaseboya kıyasla daha iyi A1c düşüşü ve kilo kaybı sağladığı, enfeksiyon riskinde artışa neden olmadığı bildirilmiştir (33). SGLT2 inhibitörlerinin CNI düzeylerini değiştirmedığı ama siklosporinin kanagliflozin düzeylerini arttırdığı belirtilmektedir. Bu hasta grubunda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı konusun-

da uzmanlar muhafazakar yaklaşanlar ve mevcut veriler ışığında kullanımını konusunda heyecan duyanlar şeklinde ikiye bölünmektedir (3, 4, 9, 28).

GLP1 agonistleri kilo verdirme ve kardiyovasküler koruma açısından avantajları olan ajanlar olsalar da enjeksiyon gerektiren maliyetli tedavilerdir. Gastrointestinal yan etkileri, bu hastalarda hem gıda ve sıvı hem de ilaç alımını kısıtlayabilir (17). Liraglutid, dulaglutid ve albuglutid için renal doz ayarı gerekmezken eksenatid'in dozunun GFR 50 ml/dk'nın altında azaltılması, 30 ml/dk'nın altında ise kullanılmaması önerilmektedir. İmmünsupresifler ile ilaç etkileşimleri bulunmamaktadır. Bu grup ajanların nakil hastalarında kullanımlarıyla ilgili bilgi şu an için oldukça kısıtlıdır. Çoğunlukla vaka serilerinden gelen bilgiler liraglutidin iyi tolere edildiğini göstermektedir. Şu noktada tecrübe artana kadar bu hasta grubunda rutin kullanımları önerilmemekle birlikte bu konuda yapılacak çalışma sonuçları beklenmektedir (28).

Nakil hastalarında uygulanan antidiyabetik tedaviler ile ulaşmak istenen glisemik hedeflerin ne olması gerektiği tartışmalıdır. Ne yazık ki nakil hastaları için belirlenmiş özel hedefler bulunmamaktadır. Kritik noktada iyi glisemik kontrol sağlamaya çalışırken hipoglisemi yaratarak kardiyovasküler mortalite riskinde artış yaratmamaktır. ADA'nın önerdiği şekilde açlık plazma glukozu için 80-130 mg/dl, tokluk plazma glukozu için 180 mg/dl'nin altına hedeflenmesi önerilmektedir (17). Kapiler glukoz takip sıklığı kullanılan ajana göre değişmekle birlikte insülin kullananlarda günde 1-2 ölçüm yapılması önerilmektedir. A1c tanıda olduğu gibi transplant sonrası erken dönemde takip için de yanıltıcı olabilir. A1c'yi bu dönemde dikkatli yorumlamak gerekmektedir. KDIGO'nun önerisi A1c'nin 7-7.5 arasında tutulması yönündedir (34). İlk 1 yıl 3 ayda bir takip önerilmektedir. A1c'nin yanıltıcı olduğu erken dönemde hastalarda kapiller glukoz değerlerinin takip parametresi olarak ön planda tutulması önerilmektedir (17).

PTDM hastalarında tartışılan bir başka konuda diyabet gelişmesi durumunda immünsupresif protokolde değişikliğe gidilip gidilmeyeceğidir. Örneğin takrolimus alan bir hastada daha az diyabetojenik olan siklosporine geçiş veya verilen glukokortikoidlerin kesilmesi gibi değişiklikler diyabet riskini getirmektedir (11). Fakat bu manevralar akut rejeksiyon riskini de arttırmaktadır. Bu hastalarda gözetilmesi gereken en önemli husus transplante edilen böbreğin sağlığıdır. Dolayısıyla böbreği riske atacak değişikliklerden kaçınılması ve sürecin getirdiği diyabet risk artışının yönetilmesine konsantrasyon olunması çok önemlidir. Riskin yönetimi açısından mümkün olan en kısa sürede immünsupresiflerde idame doza inilmesi, yüksek doz alanlarda gün içinde bölünmüş doz uygulaması fayda sağlayabilir (8).

### Sonuç

PTDM halen cevaplanmamış oldukça çok sorunun ve belirsizliği olduğu bir tablodur. Risk faktörlerinin kontrolü, tanı yöntemlerinin kısıtlılıkları ve tanı zamanlaması konusundaki farkındalığın artırılması birçok hastada bu durumun önlenmesi veya erken yakalanmasına yardımcı olacaktır. İmmünsupresif protokollerin diyabetojenik potansiyeli PTDM gelişiminde en büyük role sahiptir. Bu hasta grubunda hangi OAD'lerin en güvenli ve etkin olduğu konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. İnsülinler ise hem erken hem de geç dönemde güvenli ve seçkin tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.

### Kaynaklar:

1. Wertzowa J., Hecking M., Haidinger M., et al., The diagnosis of posttransplantation diabetes mellitus: meeting the challenges. *Curr Diab Rep*, 2015. 15(5): p. 27.
2. Sharif A., Cohn S., Post-transplantation diabetes-state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4(4): p. 337-49.
3. Jenssen T., Hartmann A., Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol*, 2015. 11(8): p. 465-77.
4. Ahmed S.H., Biddle K., Augustine T., et al., Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*, 2020. 11(4): p. 779-801.
5. Munshi V.N., Saghafian S., Cook C.B., et al.,

- Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *PLoS One*, 2020. 15(1): p. e0226873.
6. Davidson J., Wilkinson A., Dantal J., et al., New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 2003. 75(10 Suppl): p. SS3-24.
  7. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P., et al., Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*, 2014. 14(9): p. 1992-2000.
  8. Wallia A., Illuri V., Molitch M.E., Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am*, 2016. 100(3): p. 535-50.
  9. Janssen T., Hartmann A., Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*, 2019. 15(3): p. 172-188.
  10. Chowdhury T.A., Post-transplant diabetes mellitus. *Clin Med (Lond)*, 2019. 19(5): p. 392-395.
  11. Palepu S., Prasad G.V., New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*, 2015. 6(3): p. 445-55.
  12. Fabrizi F., Martin P., Dixit V., et al., Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant*, 2005. 5(10): p. 2433-40.
  13. Gourishankar S., Jhangri G.S., Tonelli M., et al., Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant*, 2004. 4(11): p. 1876-82.
  14. Hjelmestaeth J., Sagedal S., Hartmann A., et al., Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*, 2004. 47(9): p. 1550-6.
  15. Humar A., Lebranchu Y., Vincenti F., et al., The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2010. 10(5): p. 1228-37.
  16. van Raalte D.H., Ouwens D.M., Diamant M., Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*, 2009. 39(2): p. 81-93.
  17. Conte C., Secchi A., Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol*, 2018. 55(8): p. 763-779.
  18. Van Laecke S., Van Biesen W., Verbeke F., et al., Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant*, 2009. 9(9): p. 2140-9.
  19. Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., et al., Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*, 2016. 65(1): p. 3-13.
  20. Van Laecke S., Caluwe R., Huybrechts I., et al., Effect of Magnesium Supplements on Insulin Secretion After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Transplant*, 2017. 22: p. 524-531.
  21. Webster A.C., Woodroffe R.C., Taylor R.S., et al., Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, 2005. 331(7520): p. 810.
  22. Kuningas K., Driscoll J., Mair R., et al., Comparing Glycaemic Benefits of Active Versus Passive Lifestyle Intervention in Kidney Allograft Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, 2020. 104(7): p. 1491-1499.
  23. Bergrem H.A., Valderhaug T.G., Hartmann A., et al., Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(3): p. 985-92.
  24. Roccaro G.A., Mitrani R., Hwang W.T., et al., Sustained Virological Response Is Associated with a Decreased Risk of Posttransplant Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C-Related Liver Disease. *Liver Transpl*, 2018. 24(12): p. 1665-1672.
  25. Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S., et al., Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol*, 2014. 40(6): p. 546-53.
  26. Kurian B., Joshi R., Helmuth A., Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract*, 2008. 14(8): p. 979-84.
  27. Soliman A.R., Fathy A., Khashab S., et al., Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp Clin Transplant*, 2013. 11(6): p. 494-8.



28. Hecking M., Sharif A., Eller K., et al., Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel anti-diabetics. *Transpl Int*, 2021. 34(1): p. 27-48.
29. Haidinger M., Antlanger M., Kopecky C., et al., Post-transplantation diabetes mellitus: evaluation of treatment strategies. *Clin Transplant*, 2015. 29(5): p. 415-24.
30. Turk T., Pietruck F., Dolf S., et al., Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant*, 2006. 6(4): p. 842-6.
31. Luther P., Baldwin D., Jr., Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant*, 2004. 4(12): p. 2135-8.
32. Villanueva G., Baldwin D., Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*, 2005. 80(10): p. 1402-5.
33. Halden T.A.S., Kvitne K.E., Midtvedt K., et al., Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2019. 42(6): p. 1067-1074.
34. Kasiske B.L., Zeier M.G., Chapman J.R., et al., KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*, 2010. 77(4): p. 299-311.



# DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARINDAN LAKTİK ASİDOZ

Doç. Dr. F. Ela KESKİN

Demiroğlu Bilim Üniv. Tıp Fakültesi, Florence Nigtingale Hastaneleri,  
Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları

---

## ÖZET

Laktik asidoz, serum laktat düzeyi  $> 4$  mmol / l ve buna eşlik eden metabolik asidozdur.

Laktik asidoz, hastanede yatan hastalarda metabolik asidozun en yaygın nedenidir. Anaerobik metabolizmanın artmasına neden olan bozulmuş doku oksijenasyonu, genellikle laktat üretimindeki artıştan sorumludur.

Genellikle birlikte meydana gelen üç mekanizma laktat birikimine neden olur:

- 1) Pirüvat üretiminin artması,
- 2) Pirüvatın karbondioksit ve suya oradan da glukoza dönüşümünün gerçekleştiği mitokondriye girişinde azalma,
- 3) Hücresel sitoplazmik redoks durumu, artan NADH ve azalmış NAD ile sonuçlanarak piruvat / laktat oranının laktata dönüşmesine neden olur.

Tip A laktik asidozda hipoksemi, şok, sepsis, kalp yetmezliği sonucu doku hipoksisi söz konusudur., Tip B laktik asidozda ise dolaşım normaldir. Sistemik hastalıklar, toksin, ilaçlara bağlı gelişir. Laktik asidozda tedavi altına yatan nedene yönelik olmalıdır. Laktik asidoz Tip 2 DM olan hastalarda metabolik asidozun nedeni olarak akla gelmeli. Hangi minimum metformin dozunun toksisiteye yol açtığı belirsizdir. Serum konsantrasyonu genellikle zehirlenmenin şiddeti ile ilişkili olmadığından, serum metformin konsantrasyonuna bakmak çok anlamlı değildir.

---

---

## ABSTRACT

Lactic acidosis is a serum lactate level  $> 4$  mmol / l and accompanying metabolic acidosis.

Lactic acidosis is the most common cause of metabolic acidosis in hospitalized patients. Impaired tissue oxygenation, leading to increased anaerobic metabolism, is usually responsible for the rise in lactate production.

Three mechanisms that usually occur together cause lactate accumulation: Increased pyruvate production, reduced entry of pyruvate into mitochondria, where it is oxidized to carbon dioxide and water or converted to glucose precursors. And cellular cytoplasmic redox state results in increased NADH and decreased NAD, causing the pyruvate / lactate ratio to convert to lactate.

Tissue hypoxia is present in type A lactic acidosis due to reasons such as hypoxemia, shock, sepsis, and heart failure. In type B lactic acidosis, circulation is normal. It develops due to systemic diseases, toxins and drugs. Treatment in lactic acidosis should be directed to the underlying cause. Lactic acidosis should be considered as the cause of metabolic acidosis in patients with Type 2 DM. It is unclear which minimum metformin dose causes toxicity. It is not very meaningful to look at the serum metformin concentration, as the serum concentration does not usually correlate with the severity of intoxication.

---

## Giriş ve Tanım

Hiperlaktatemi, serum laktat seviyesinin  $>2$  mmol / l olmasıdır. Laktik asidoz, serum laktat düzeyi  $>4$  mmol / l ve buna eşlik eden metabolik asidozdur. Laktik asidoz, hastanede yatan hastalarda metabolik asidozun en yaygın nedenidir. Laktik asidoz genellikle artmış anyon açığı ile karakterizedir. Laktik asidoz izole bir asit-baz bozukluğu olarak ortaya çıktığında, arteriyel pH düşer. Laktik asidoz, laktik asit üretimi, laktik asit klerensini aştığında ortaya çıkar. Laktat üretimindeki artışa genellikle, azalmış oksijen dağıtımından veya mitokondriyal oksijen utilizasyonundaki bir kusurdan kaynaklanan bozulmuş doku oksijenasyonu neden olur.

## Patofizyoloji

Birçok hastada hem aşırı laktat üretimi vardır hem de metabolizması azalmıştır. Hücresel laktat oluşumu 'redoks durumu' ile dengelenir. Hücredeki redoks durumu, oksitlenmiş NAD ile indirgenmiş NADH arasındaki oranı yansıtır. Piruvatı laktata dönüştüren enzim laktat dehidrojenazdır ve bu reaksiyon reversibldir. NAD ve NADH arasındaki oran bozulduğunda, reaksiyon laktat oluşumu yönünde kayarak laktat seviyesini artırabilir. Sitoplazmik redoks durumunu bozan herhangi bir faktör, piruvat oluşumunu artırabilir ve mitokondriyal oksidasyonu bozabilir.

Laktat dehidrojenaz, insanlarda laktatın L-izomerinin üretimi için stereospesifiktir, L-laktat sentezlenen ve utilize edilen dominant izomerdir. D-laktat, memeli metabolizmasının küçük bir bileşeni olmasına rağmen, bazı bakterilerin önemli bir metabolik ürünü olabilir Normal bireyler günde 15-20 mmol / kg laktik asit üretir. Laktat, glikozun glikolize uğramasıyla ve alaninin deaminasyonu ile oluşur. Laktik asit çoğunlukla suya ve karbondioksit (% 70-80) okside olur ve glikoz (% 15-20'si) oluşturmak için kullanılır. Ayrıca az miktarda laktat da alanini oluşturur. Laktik asit utilizasyonu çoğunlukla karaciğerde meydana gelir, ancak böb-

rek, kalp ve diğer dokular da eşlik edebilir. Non-hepatik dokular tarafından glikozdan, kas tarafından glikojenden büyük miktarda laktik asit üretilir. Laktik asit karaciğere döner ve glikoz oluşumuna neden olursa, buna Cori döngüsü veya laktik asit döngüsü denir. Laktat Birikiminin Mekanizması Artan üretim veya azalan kullanım nedeniyle laktat birikebilir.

Genellikle birlikte meydana gelen üç mekanizma laktat birikimine neden olur:

- 1) Piruvat üretiminin artması
- 2) Piruvatın karbondioksit ve suya oradan da glukoz dönüşümünün gerçekleştiği mitokondriye girişinde azalma
- 3) Hücresel sitoplazmik redoks durumu, artan NADH ve azalmış NAD ile sonuçlanarak piruvat / laktat oranının laktata dönüşmesine neden olur.

## Laktik Asidozun Tiplendirilmesi

Laktik asidoz hipoksinin varlığı (tip A) ve yokluğuna (tip B) göre iki tipe ayrılmaktadır.

**Tip A laktik asidoz (anaerobik/hipoksik):** Şok(kardiyojenik, endotoksik, hipovolemik), kalp yetmezliği, asfiksi , karbon monoksit zehirlenmesi vs.

**Tip B laktik asidoz (aerobik):** Tip A'ya göre nadirdir. Tip B laktik asidozda, tip A'da olduğu gibi, sistemik hipoperfüzyona dair net bir kanıt yoktur. Sistemik hastalıklar (diyabet, neoplazi, karaciğer hastalıkları), ilaçlar/ toksinler (biguanidler, etanol, metanol, salisilatlar) vs.

## Metformin İlişkili Laktik Asidoz

Akut doz aşımının yokluğunda, böbrek veya karaciğer yetmezliği veya akut enfeksiyon gibi komorbiditeleri olmayan hastalarda metformin ile ilişkili laktik asidoz nadiren gelişir. Biguanidler, metformin, fenformin ve buformindir. İlk 1950'lerde fenformin, Amerika ve Avrupa'da onay aldı, buformin ve metformin ise sadece Avrupa ülkelerinde onay aldı. Fenformin 1970 sonlarında artmış laktik asidoz riski nedeniyle piyasadan çekildi, aynı nedenle ardından buformin de

çekildi. Laktik asidoz açısından en potent olandan en aza doğru sıralayacak olursak: Fenformin>Buformin>Metformin.

Mekanizma: Metformin ilişkili laktik asidozun (MALA) mekanizması kompleksdir. Metformin, ince bağırsağın splanknik yatağında glikozun laktata dönüşümünü destekler. Metformin ayrıca mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I' i inhibe ederek laktat, piruvat ve alaninden hepatik glukoneogenezin azalmasına yol açar.

Risk Faktörleri: Hangi minimum metformin dozunun toksisiteye yol açtığı belirsizdir.

Klinik olarak anlamlı laktik asit birikimi sıklıkla çeşitli komorbiditelerin varlığında ortaya çıkar. (bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonları, unstabil veya akut kalp yetmezliği, anoksi, şok, sepsis vs.) Erkekler için kreatininin <1.5 mg/dl, kadınlar için kreatininin <1.4 mg/dl olması veya GFR >60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olması metformin kullanımı için güvenli limittir. GFR 30-45 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda dozu düşürülerek ve daha dikkatli izlenerek metformine devam edilmesi önerilir.

### Anamnez ve Fizik Muayene

Akut doz aşımında hastadan ilacın dozu konusunda bilgi alınmalıdır. Hem akut doz aşımı hem de kronik toksisite durumunda, hastanın diğer antidiyabetik ajanları kullanıp kullanmadığı da sorgulanmalıdır. Metformin doz aşımı olan hastalar mide bulantısı ve karın ağrısından şikayet edebilir. Kronik metformin kullanımı ve metformin ile ilişkili laktik asidoz geliştiğinde, en sık gastrointestinal sistemle ilgili şikayetler (bulantı, kusma, ishal vb.), bunun dışında mental durum değişikliği ve dispne görülebilir. Şiddetli laktik asidozu olan hastalarda fizik muayenede taşikardi, hipotansiyon ve taşipne saptanabilir.

### Laboratuvar

Akut zehirlenen herhangi bir hastadan talep etmemiz gereken testler şunları içermelidir: Parmak ucu glikozu, asetaminofen ve salisilat seviyeleri, EKG, gebelik testi. Metformin toksisitesi olduğu bilinen veya şüphelenilen

durumlarda spesifik laboratuvar testleri şunları içermelidir: Arteriyel veya venöz kan gazı, biyokimya (bikarbonat konsantrasyonunu belirlemek ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için), serum laktat seviyesi. Serum konsantrasyonu genellikle zehirlenmenin şiddeti veya hasta sonucu ile ilişkili olmadığından, serum metformin konsantrasyonuna bakmak çok anlamlı değildir.

### Laktik Asidoz Tedavisi

Laktik asidozda tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır.

Tip A laktik asidozda doku perfüzyonu düzeltilmelidir.

Tip B laktik asidozda, neden olan toksik ajan uzaklaştırılmalıdır.

Hemodiyaliz, kronik kullanım veya akut aşırı doz nedeniyle metformin ile ilişkili laktik asidozu olan hastalarda kullanılır.

Bikarbonat ile alkalizasyon pH<7,15 olduğunda kısa bir süre için 1-2 mmol/kg dozununda iv olarak uygulanmalıdır.

Serum konsantrasyonu genellikle zehirlenmenin şiddeti ile ilişkili olmadığından, serum metformin konsantrasyonuna bakmak çok anlamlı değildir.

### Kaynaklar:

1. Michael Emmett, MD, Harold Szerlip, MD, FACP, FCCP, FASN, FNKF Causes of lactic acidosis, up to date, 2021
2. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. Mitochondrion 2014; 17:76.
3. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. Ann Intern Med 1980; 92:227.
4. Madias NE. Lactic acidosis. Kidney Int 1986; 29:752.
5. Arieff AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. Am J Physiol 1980; 239:F135.
6. Arieff AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. Am J Physiol 1987; 253:E271.
7. Kortmann W, van Agtmael MA, van Diessen J, et al. 5-Oxoproline as a cause of high anion gap metabolic acidosis: an uncommon cause with common risk factors. Neth J Med 2008; 66:354.
- 8) Lu J, Zello GA, Randell E, et al. Closing

- the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta* 2011; 412:286.
- 9) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002967.
- 10) Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2018; 178:903.
- 11) Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152:2333.

## SULFONİLÜRELER

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

### 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 natüriüze bağlı artan idrar sıklığı ve sıvı kaybı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Diabetes Mellitus, yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sonucunda önemli oranda morbidite ve mortalite artışına neden olan bir hastalıktır. Diabetes Mellitus sıklığının tüm dünyada giderek arttığı bilinmektedir. Diyabetik hastaların çok büyük bölümünü oluşturan tip 2 diyabetin, diyabet prevalansındaki artıştan da büyük oranda sorumlu olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabet patogenezinde insülin salgılanmasında azalma yanı sıra hepatik glukoz üretiminde artış, periferik dokularda glukoz kullanımında azalma ve lipolizde artış gibi insülin duyarlılığında azalma sonucu ortaya çıkan değişiklikler ve glukagon salgılanmasında artış, böbrekte glukoz geri emiliminde artış, nörotransmitter disfonksiyonu ve inkretin etkisinde azalmanın rol oynadığı saptanmıştır (1). Bu patogeneze yönelik olarak farklı tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Günümüzde tip 2 diyabet tedavisinde çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin kullanılmaktadır.

Tip 2 Diyabet tanısı konduğunda hastanın eğitimi ile birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması yanı sıra kontrendikasyon olmadığı sürece metformin başlanması, kılavuzlar tarafından önerilen standart bir uygulamadır. Ancak tek başına metformin tedavisi ile hedef HbA1c düzeylerine ulaşan hasta oranlarının düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 3 aylık tedavi sonrasında hedefe ulaşılamayan hastalarda tedaviye ikinci antidiyabetik ilacın eklenmesi gerekmektedir. İlk tanı sırasında HbA1c düzeylerinin monoterapi ile tedavi edilebilecek sınıırın üzerinde olduğu hastalarda ise tedaviye ikili (ya da üçlü) kombinasyonla başlanması önerilmektedir. Burada karşımıza birçok seçenek çıkmaktadır. Bu seçeneklerden biri sülfonilüre grubu ilaçlardır. Sülfonilüreler 1956’da ilk oral antidiyabetik ilaç grubu olarak kullanıma girmiş, 1984’te 2. kuşak sülfonilürelerin kullanıma girmesi de diyabet tedavisinde önemli bir gelişme sağlamıştır. Dolayısıyla uzun yıllardır tip 2 diyabet tedavisinde

kullanılan ve deneyimin en çok olduğu ilaç gruplarından biridir (2). Bu yazıda sulfonilürelerle ilişkili genel bilgiler özetlendikten sonra, metforminden sonra yapılacak ilaç seçiminde bu grup ilaçların dikkate alınması gereken özellikleri tartışılacaktır.

Sulfonilüre grubu ilaçlar tolbutamid, klorpropamid, asetoheksamid, karbutamid, tolazamid, glibornurid, glibenklamid, glipizid, gliklazid ve glimepiriddir. Sulfonilüreler 2. Dünya savaşı sırasında sulfonamidlerin hipoglisemik etkilerinin fark edilmesi üzerine geliştirilmiştir. İlk olarak kullanıma giren tolbutamiddense sonra diğer birinci kuşak sulfonilüreler ve daha sonraki yıllarda moleküler yapıdaki değişikliklerle ikinci kuşak sulfonilüreler geliştirilmiştir. Moleküler farklar ve farmakokinetik değişiklikler bu grupta yer alan ilaçlar arasında önemli farklar ortaya çıkarmaktadır. Bu farklılıklar nedeniyle eski moleküller büyük oranda kullanımdan kalkmıştır, günümüzde yaygın olarak kullanılan sulfonilüre grubu ilaçlar glipizid, gliklazid ve glimepiriddir.

Sulfonilüreler beta hücreleri üzerindeki reseptörleri aracılığıyla insülin salgılanmasını uyarırlar. Reseptöre bağlanma sonucunda ATP'ye bağımlı potasyum kanalı kapanır, bu durum beta hücresinde membran depolarizasyonuna yol açar, buna bağlı olarak kalsiyum kanalları açılır ve artan hücre içi kalsiyumun etkisiyle egzozitozla insülin salgılanır. Beta hücresinde sulfonilürelerin bu etkilerini sağlamak için bağlandıkları SUR 1 yanında kalp ve iskelet kasında SUR 2A, düz kasta SUR 2B gibi sulfonilüre reseptörlerinin farklı alt tipleri olduğu bilinmektedir. Bu grupta yer alan ilaçların moleküler yapıları ve farmakokinetik özelliklerindeki değişkenlik yanı sıra bu reseptörlere bağlanma özellikleri de grup içindeki farklılıklarda büyük rol oynar.

Sulfonilürelerin asıl etkileri olan insülin salgılanmasını uyarma yanı sıra pankreas dışı etkileri de olduğu gösterilmiştir. Glimepiridin insülin duyarlılığı ve ateroskleroz üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada adiponektin düzeyinde artış, interlökin-6, TNF-alfa, CRP, brakial-ankle nabız dalga

hızı ve HOMA'da azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (3). Bir başka çalışmada glimepirid ve glibenklamidin PPAR-gamma üzerine agonistik etki gösterdiği saptanmıştır (4). Gliklazidin antioksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmada ise, in vitro olarak LDL oksidasyonunu azalttığı ve total plazma antioksidan kapasitesini artırdığı, in vivo olarak da lipid oksidasyonunun göstergesi olan isoprostanlarda azalma yanı sıra total plazma antioksidan kapasitesi, süperoksit dismutaz ve glutatyonu içeren tiyoller gibi antioksidan parametrelerde artış sağladığı gösterilmiştir (5).

Sulfonilürelerin glukoz düşürücü etkinliklerinin güçlü olduğunu bilinmektedir. Etkinlik çalışmalarını değerlendiren metaanalizde sulfonilüre grubu ilaçlar tek başına kullanıldığında HbA1c'de %1.5 düşme sağlarken, diğer oral antidiyabetiklere eklendiğinde de %1.6 düşme sağladığı saptanmıştır (6). Genel olarak sulfonilürelerin HbA1c'yi %1-2 oranında düşürdüğü ve oral antidiyabetik ilaçlar arasında etkinliği yüksek olan ilaçlardan biri olduğu kabul edilmektedir (7). Sulfonilürelerin etkinliği hakkındaki endişe ise sürdürülebilirlik ile ilişkilidir. ADOPT çalışması verilerinde metformin ve roziglitazonla karşılaştırıldığında glibenklamidin başlangıçta daha iyi etkinlik sağlamasına karşın süreç içinde etkinliğini daha hızlı kaybettiği gözlenmiştir (8). Ancak moleküller arasındaki fark bu konuda da karşımıza çıkmaktadır. Sekonder sulfonilüre yetmezliğinin araştırıldığı çalışmada insüline başlama süresi glibenklamid kullanan hastalarda ortalama 8 yıl, gliklazid kullanan hastalarda ortalama 14.5 yıl olarak saptanmıştır (9).

Sulfonilürelerin yan etkilerine baktığımızda alerjik sorunlar, flushing, hepatotoksisite, hematolojik toksisite gibi sorunlarla karşılaşıldığı görülmektedir. Ancak bunlar düşük oranlarda ve genellikle şu anda aktif olarak kullanmadığımız moleküllerde görülen sorunlardır. Bu nedenle günümüzde sulfonilüre kullanımında yaşanan en önemli yan etkiler hipoglisemi ve kilo artışıdır. Sulfonilüre ve metforminin monoterapi olarak kullanım sonuçlarının karşılaştırıldığı bir metaanaliz-



de iki grup arasında diğer advers olaylarda fark saptanmazken, sulfonilüre kullanan grupta metformin grubuna göre hipoglisemide (özellikle ağır hipoglisemide) ve vücut ağırlığında artış olduğu dikkat çekmektedir (10). Advance çalışmasının kilo verilerine bakıldığında vücut ağırlığında insülin ve pioglitazon kullanımı ile yaklaşık 3 kg artış olurken, sulfonilüre kullanımı ile ortalama 0.7 kg artış olduğu görülmektedir (11).

16000 hastayı kapsayan ve sulfonilüre grubu ilaçların hipoglisemi yapıcı etkilerinin ayrı ayrı değerlendirildiği bir başka metaanalizde ise sulfonilürelerin hepsinde hipoglisemi riskinin arttığı görülürken, glimepiridde glipizid ve glibenklamide göre daha az, gliklazid ile tümünden daha az oranda hipoglisemi yaşandığı saptanmıştır (12). Sulfonilürelerin SUR 1 üzerinden membran depolarizasyonu yapıcı etkileri yanı sıra insülin egzozitozunu etkileyen Epac2 üzerinden de insülin salgılatıcı etki gösterdikleri anlaşılmıştır. Ancak gliklazidin bu yolağı etkilemediği görülmüştür. Hipoglisemi riskinin düşüklüğünün bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13). Bu grup ilaçların insülin salgılatıcı etkileri nedeniyle hipoglisemi riskini artırdığı açık olmasına karşın, sulfonilürelerin kullanımının %8 oranında azaldığı 7 yıllık dönemde tüm hastalarda saptanan ağır hipoglisemi oranının değişmediği görülmüştür (14).

Sulfonilürelerle ilişkili bir diğer tartışma kardiyovasküler etkileri ile ilişkilidir. Bu konudaki kaygı 1970'te yayınlanan University Group Diabetes Project çalışmasında bildirilen kardiyak ölümlerden kaynaklanmaktadır. Ancak sonraki çalışmalarda özellikle yeni moleküllerle yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkilerinin olumsuz olmadığı görülmüştür. Biraz önce söz ettiğimiz sulfonilüre ve metforminin etkilerinin karşılaştırıldığı metaanalizde sulfonilürelerin total mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyi etkilemediği, nonfatal makrovasküler sonuçlar üzerine ise olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalara baktığımızda da sulfonilürelerin pioglitazonla ya da linagliptinle karşılaştırıldığı çalışmalarda kardiyovasküler etkiler arasında fark saptanmamış-

tır (15,16). Geniş kapsamlı bir metaanalizde de 9 antidiyabetik ilaç grubunun kullanımı sonucunda kardiyovasküler ya da total mortalitede anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (17). Sulfonilüre kullanımı ile mortalite riskinin değerlendirildiği metaanalizde ise klorpropamid ve tolbutamidle mortalite riskinde artış dikkati çekerken, glibenklamid ve glipizidle nötr etki, glimepirid ve gliklazid kullanımında ise mortalite riskinde azalma saptanmıştır (18).

Yeni antidiyabetik ilaç gruplarının kullanıma girmesi sonrasında sulfonilürelerin klinik uygulamada hala yeri var mı sorusuna yanıt arayan bir derlemede bu ilaçların etkinliklerinin iyi olduğu, hipoglisemi riskinin bu gruptaki günümüzde kullanılan yeni ilaçlarda düşük olduğu vurgulanmış ve etkinlik, maliyet ve yan etki riskleri açısından bakıldığında tedavide yeri olduğunun açık olduğu sonucuna varılmıştır (19). Diyabet tedavisinde hedeflere ulaşmada başarı oranlarının yetersizliği göz önüne alındığında, antidiyabetik ilaçların tümünden gerektiği şekilde yararlanmamız gerektiği açıktır. Burada önemli olanın doğru konumlandırma olduğu ortaya çıkmaktadır.

Doğru konumlandırma için öncelikle kontrendikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Sulfonilürelerin kontrendikasyonları tip 1 diyabet, sekonder diyabet ve hiperglisemik aciller gibi insülin eksikliği durumları yanı sıra gebelik, travma, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, alerji durumları, ağır hipoglisemiye yatkınlık ve ileri organ yetmezlikleridir. Kontrendikasyon olmayan hastalarda ise antidiyabetik ilaç seçimi etkinlik, komorbiditeler, hipoglisemi, kilo, yan etkiler ve maliyet göz önüne alınarak yapılmalıdır. Yukarıda özetlenen çalışmalardaki bilgiler ışığında, bu özelliklerin değerlendirildiği tedavi kılavuzuna bakıldığında sulfonilürelerin etkinliğinin yüksek olduğu, hipoglisemi ve kilo alımına yol açtığı, bunlar dışında önemli tolerabilite sorunu olmadığı, kardiyovasküler ve renal etkilerinin nötr olduğu ve maliyetinin düşük olduğu görülmektedir. Ancak hastaların özellikleri göz önüne alınarak kardiyovasküler, renal hastalıklar yanı

sıra hipoglisemi ve kilo üzerine olumlu etkileri olan ilaçların öncelikli olarak seçilmesi önerilmektedir (20).

Yakın zamanda yayınlanan, tedavi algoritminde sulfonilürelerin yerinin değerlendirildiği uzlaşma raporunda da, Tip 2 DM tedavisinde hedef, olumsuz sonuçları önlemek olduğuna göre ikinci ilaç olarak hipoglisemi, kilo üzerine ve kardiyovasküler-renal açıdan olumlu etkileri gösterilmiş daha yeni ilaçların tercih edilmesinin uygun olacağı vurgulanmıştır. Sulfonilürelerin ise sınırlı kaynak varlığında 2. ilaç olarak seçilebileceği ve sulfonilüre başlanan hastalara hipoglisemi için eğitim verilmesi gerektiği bildirilmiştir (21). Sonuç olarak sulfonilüre grubu ilaçlar metforminle glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ilaç olarak seçilebilir, burada maliyet tercih nedeni olabilir. İkinci antidiyabetik ilaç olarak farklı bir grup seçilen hastalarda hedefe ulaşılmadığında ise 3. basamakta iyi bir seçenek oluşturabilir. Ancak özellikle ağır hipoglisemiye yatkınlık olan hastalarda tercih edilmemesi gerektiği unutulmamalıdır.

### Kaynaklar

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-95.
2. White JR Jr. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum* 2014;27(2):82-6.
3. Koshiba K, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. *J Med Invest* 2006;53(1-2):87-94.
4. Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity. *J Biol Chem* 2005;280(25):23653-9.
5. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2000;14(4):201-6.
6. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(5):973-84.

7. Riddle MC, Ahmann AJ. Therapeutics of Type 2 Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology* 2020; 1371-402.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427-43.
9. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(3):291-7.
10. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E162-75.
11. van Dieren S, Czernichow S, Chalmers J, Kengne AP, de Galan BE, Poulter N et al. Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(5):464-9.
12. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1291-302.
13. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep* 2014;14(4):473-5.
14. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care* 2017;40(4):468-75.
15. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):887-97.
16. Paterno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C, Martin D, Franklin JM. Using Real-World Data to Predict Findings of an Ongoing Phase IV Cardiovascular Outcome Trial: Cardiovascular Safety of Linagliptin Versus Glimepiride. *Diabetes Care* 2019;42(12):2204-10.
17. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Asso-

- ciated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313-24.
18. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(1):43-51.
  19. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulfonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(10):821-32.
  20. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-24.
  21. Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, Jermendy G, Kautzky-Willer A, Mathieu C et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1705-13.



## GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ: RENAL ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

Prof. Dr. Ersin AKARSU

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

### Giriş

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) kronik böbrek hastalığının önde gelen bir sebebidir. Diyabetik nefropati (DN); diyabetli hastalarda böbreklerin spesifik patolojik yapısal ve fonksiyonel değişiklikleriyle tanımlanır. Bunun klinik göstergeleri albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmadır. T2DM ve diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski yüksektir ve diyabetik böbrek hastalığının kendisi hipertansiyon ve erken ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. (1) Son yıllarda, diyabet yönetiminde değişiklikler görülmüştür, glukosantrik yaklaşımdan çok risk faktörü modifikasyonuna geçilmiştir ve bunun sonucunda T2DM ile ilişkili kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma sağlanmış, T2DM ile ilişkili son dönem böbrek hastalığında da %29 gibi belli oranda azalmıştır (2). Glukagon-lik peptid-1 reseptör (GLP-1R) agonistleri diyabetik hastada GFR'nin azalmasını ve makroalbuminüri'nin başlamasını önlemede etkileri incelenen yeni sınıf antihiperglisemik ilaçlardır. Bu ilaçlar böbrekler üzerine faydalı etkilerini; kan glukozu ve kan basıncını düşürücü etkileri yanısıra, hiperinsülineminin azaltılması ve kilo kaybı aracılığıyla gösterirler. Ortaya çıkan deliller, GLP-1R agonistlerinin, proksimal tubülden NHE3-bağımlı (Na<sup>+</sup>)/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3) sodyum geri emilimini inhibe etmek suretiyle böbrekte doğrudan etkilere de sahip olduğuna işaret etmektedir. İntrarenal renin-angiotensin sistemi, hipoksi, inflamasyon, apoptozis ve nöral ileti üzerine ilave etkiler de renal faydalara katkıda bulunabilir (3). GLP-1R tarafından aracılık edilen bu etkilerin

hangi oranda olduğu yeterince belirlenmiş değildir. Son çalışmalar, GLP-1'in metabolik ürünlerinin de GLP-1R'den bağlantısız olarak; önemli antioksidan, antiapoptotik aktiviteler taşıdığını göstermektedir. Dahası, hala hazırda mevcut GLP-1R agonistlerinin çeşitli peptid sekansları, farklı GLP-1R agonistlerinden çeşitli renoprotektif etkiler elde edilebildiğine işaret etmektedir (4,5). GLP-1R agonistlerinin renal faydaları, kardiyovasküler (KV) güvenirliliği değerlendirmek için yürütülen geniş çaplı randomize klinik çalışmalardan çıkan verilerle farkedildi. Bu ilaçların, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, glisemik kontrol üzerine etkilerinden bağımsız olduğu farzedilen etkiler aracılığıyla renal biyomarkırları düzelttiği tespit edilmiştir. Halahazırda diyabet tedavisinde kullanım onayı almış veya çalışmaları devam eden ilaçlar mevcuttur (6,7). Bu yazıda GLP-1R agonistlerinin renal etkilerini değerlendiren çalışmalar gözden geçirilecektir. LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek kardiyovasküler risk taşıyan 9340 T2DM hastasının liraglutitle alınan sonuçları plasebo ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada; Liraglutide'in, nefropatiyi (kötüleşmesini veya başlamasını) 3.8 yıl sonra %22 (hazard ratio (HR) = 0.74 (0.60–0.91) kadar azalttığı görüldü. (8,9) Bu sonuçlar, liraglutidle albüminüride azalmayı gösteren önceki küçük çaptaki çalışmalarla uyumludur. Diğer taraftan, son devre böbrek hastalığı (SDBH) gibi kötü renal sonuçlarda hiçbir değişiklik tanımlanmadı ve bu çalışma sözkonusu parametrelerde kesin bir fark belirlemek için yeteri kadar güçlü değildi.

Fakat 2018 yılında 2158 eGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>, 7182≥60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda standart tedaviye eklenen liraglutidin, tip 2 diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda majör kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir.

LIRA RENAL (Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment) çalışmasında, hafif-orta derecede renal bozulma olan T2DM'li hastalarda liraglutide'in etkileri araştırıldı; 26 hafta sonra daha iyi glisemik kontrol sağlandığı ama eGFR üzerine etki yapmadığı görüldü (10).

SUSTAIN-6 (In the Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) çalışmasında, KV hastalık veya KV risk faktörleri olan 3297 T2DM'li hastaya randomize olarak semaglutide (0.5 ve 1 mg haftada bir) veya plasebo uygulandı. İki yıllık median takip süresinden sonra, semaglutidile tedavi edilen hastalarda yeni başlayan veya kötüleşen nefropati daha az sıklıkta görüldü (HR = 0.64 (0.46–0.88), p=0.005). LEADER'de görüldüğü gibi, bu renal sonuç yeni başlayan makroalbuminüride azalmayla da kendini gösterdi (sırasıyla, semaglutide-plasebo; %2.5-%4.9). Özellikle, LEADER'de elde edilen renal fayda makroalbuminüride primer olarak %26 bir azalma ortaya koyarken, SUSTAIN-6'da makroalbuminüride %46 azalma olması semaglutide'in daha iyi renal sonuç gösterdiğine işaret edebilir. SUSTAIN çalışmasının tamamı ile yapılan bir post-hoc analiz sonucunda semaglutid, eGFR'de plato oluşturan ilk düşüş eğiliminde ve idrar albumin/kreatinin oranında belirgin azalmalarla neden olduğu ve semaglutide bağlı renal yan etki riskinde artış olmadığı da gösterildi (11).

ELIXA çalışması (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide) T2DM ve akut koroner sendromlu 6068 hasta ile yapıldı. Hastalar lixisenatide veya

plasebo grupları olarak randomize edildi. ELIXA'da, üriner albumin-kreatinin oranında (UAKO) bazale göre yüzde değişim analizine göre 108. haftada lixisenatid(%24) plaseboya(%34) karşı üstündü(p=0.004). Bu çalışmanın ilk 3 ayı sırasında HbA1c'de küçük farklar (yaklaşık %0.3) için yapılan post-hoc analizler, Lixisenatide ile indüklenen (kısmen glukozu bağımlı bir durumu da düşündüren) renal fayda (p=0.07) düşüncesini zayıflattı. Ama, sonradan gerçekleştirilen analize dayanarak, renal sonuçlar üzerine lixisenatide'in etkisiyle ilgili yapılan açıklamaya göre, Lixisenatide, bazal HbA1c (HR = 0.808 (%95 güven aralığı (CI) 0.660–0.991; p=0.0404)) ve takip sırasında HbA1c (HR=0.815 (0.665–0.999; p=0.0491)) için uyarlandığında plaseboya kıyasla yeni başlangıçlı makroalbuminüri riskinde bir azalma ile ilişkiliydi (12).

ELIXA'da üriner albumin kreatinin oranı (UAKO) üzerine lixisenatide'in faydalı etkisi, sonuçların HbA1c ve diğer metabolik/hemodinamik risk faktörleri üzerine uyarlanmasından sonra ortaya çıkarıldı. Bu araştırma analizi, kısa etkili GLP-1R agonistlerinin, bu hedef popülasyonda yapılan önceki KV sonuç çalışmalarında uzun etkili GLP-1R agonistleri için rapor edilmiş olanlara benzer renal etkilere sahip olabildiğini ileri sürmektedir. Ama, sistolik kan basıncı üzerine SUSTAIN-6'da ELIXA'ya kıyasla gözlenen daha büyük etki, SUSTAIN-6'da tespit edilen makroalbuminürinin daha fazla azalması sonucuna da yansımış olabilir.

EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) çalışmasına, önceden kardiyovasküler hastalığı olan(%73.1) ve olmayan gruplar olarak T2DM'li 14752 hasta alındı. Uzun salınımlı exenatide haftada bir 2mg dozunda subkutan uygulandı ve plasebo ile karşılaştırıldı, median takip süresi 3.2 yıl idi. Bu çalışma haftada bir exenatide kullanımının kardiyovasküler güvenliğini gösterdi. Bethel ve ark, EXSCEL çalışmasının renal sonuçları için yaptıkları analizde, T2DM'li kişilerde tedaviye exenatide ilavesiyle; renal replasman, renal ölüm veya yeni başlayan makroalbuminüride (karma olarak)

anamlı azalma rapor ettiler (HR 0.85 (%95 CI 0.73–0.98,  $p = 0.027$ )). GLP-1R agonistleri ile faz III klinik çalışmalarda ulaşılan kilo kaybının, bu ilacın albüminüri üzerine etkilerine de katkıda bulunduğu ve semaglutide'in hem kilo verilmesi hem de nefropati üzerine nispeten daha üstün etkisi olduğu da ifade edilmiştir. (13) Ayrıca 2020 yılında EXSCEL çalışma grubu tarafından yapılan ek bir çalışmada ise KV riski sadece eGFR  $\geq 60$  mL / dak /  $1.73 \text{ m}^2$  olanlarda hafif bir şekilde azalttığı ortaya kondu (14).

AWARD-7 (A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD)) çalışması çok merkezli ve açık uçlu bir çalışmadır. T2DM'li ve orta-ciddi(stage 3-4) kronik böbrek hastalığı olan 577 hasta üzerinde yapılmıştır. Katılımcılar 52 hafta süreyle, randomize olarak(1:1:1) haftada bir injektabil dulaglutide 1.5 mg, haftada bir dulaglutide 0.75mg veya insulin tedavisi (glargin, lispro) kombinasyonu alacak şekilde randomize edildi. Çalışmada 52. haftada dulaglutide 1.5mg ve 0.75mg dozunun UAKO azalmasına etkileri insulin glarginin etkilerinden anlamlı olarak farklı değildi. AWARD-7 çalışmasının sonuçları haftada bir dulaglutide'in orta-ciddi kronik böbrek hastalığı olan T2DM'li hastalarda glisemik kontrol üzerine, günlük bazal insulin glargin tedavisine benzer etkinlikle klinik olarak anlamlı iyileşmeler oluşturduğunu gösterdi. Sekonder sonlanım noktalarının analizi; dulaglutide'in T2DM ve orta-ciddi kronik böbrek hastalığı olanlarda 52 hafta sonra eGFR azalmasını hafiflettiğine işaret etti. Bu rapor, eGFR üzerine GLP-1R agonisti tedavisinin açık olarak etkisini gösteren ilk klinik çalışmaydı (15,16).

REWIND (The phase III cardiovascular outcomes trial for dulaglutide Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) çalışması, dulaglutide tedavisiyle major KV olayların anlamlı olarak azalmasıyla ilişkisini gösteren yeni bir çalışmadır. Bu çalışmada, 5 yıl süreyle dulaglutide tedavisi alan hastalarda renal hastalığın ilerle-

mesinin azalabileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonucun dulaglutidin glukoz düşürücü etkisinden ve aynı zamanda anjiyotensin konverting enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri kullanımından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (17).

Özet olarak; GLP-1R agonistleri insülin etkisini iyileştirmek suretiyle, böbrekleri de içine alan çeşitli organlar için faydalı etkiler oluşturabilir. Burada kan basıncının hedef değerlere düşürülmesinin, GLP-1R agonistlerinin antialbüminürik etkilerine katkıda bulunabileceği bilinmelidir. Bununla birlikte, GLP-1R agonistlerinin albüminüriyi azaltabildiğine dair kanıtlar henüz tatminkar değildir. Ayrıca, ileri renal yetmezliği olan kişilerdeki etkileriyle ilgili açık kanıtlara ihtiyaç vardır. Bunun başlıca sebebi, bu grup hastanın ileri böbrek yetmezliği gibi içinde bulunduğu şartlar nedeniyle çok az hastanın GLP-1R agonisti kullanıyor olmasıdır. T2DM'de böbreklerin korunması kritik hedefdir. Bu nedenle, GLP-1R agonistlerinin kötü renal sonlanım noktaları üzerine etkisi daha kapsamlı olarak ortaya konulmalıdır. Bu durum, ileri böbrek yetmezlikli ve T2DM'li hastalarda yapılacak uzun dönem takipli renal sonuç çalışmalarında incelenmelidir.

Sonuç olarak; diyabette böbrek hastalığı, önlenmesi gereken önemli bir klinik durumdur. Bu bağlamda, hem deneysel hem de klinik veriler, GLP-1 RA ile tedaviden elde edilen renoprotektif etkilerin olabileceğini desteklemekle beraber, bu etkilerin optimal değerlendirilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Hole B, et al. UK Renal Registry 19th annual report: chapter 12 multisite dialysis access audit in England, Northern Ireland and Wales in 2015 and 2014 PD one year follow-up: national and centre-specific analyses. *Nephron*. 2017;137(Suppl 1):269–96.
2. Gregg EW, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med*. 2014;371(3):286–7.
3. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection

- in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017 ;43 Suppl 1:2S20-2S27)
4. Greco EV, Russo G, Giandalia A. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina* 2019, 55, 233
  5. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther* (2020) 11:369–386
  6. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841–51.
  7. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157): 1519–29.
  8. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839–48.
  9. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, von Scholten BJ, Poulter NR. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018 Dec 18;138(25):2908–2918.
  10. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, Bosch-Traberger H, Syrén A, Umpierrez GE. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016 Feb;39(2):222–30.
  11. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, Leiter LA, Marso SP, Rossing P, Seufert J, Tadayon S, Vilsbøll T. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):880-893.
  12. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–69.
  13. Bethel MA, Metz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes.* 2018;67(Sup-plement 1):522-P.
  14. Bethel MA, Metz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, Iqbal N, Jakubovic N, Katona B, Lokhnygina Y, Lopes RD, Maggioni AP, Ohman P, Tankova T, Bakris GL, Hernandez AF, Holman RR. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):446-452.
  15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193): 121–30.
  16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131–8.
  17. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Feb 24;15:38.



## İNSÜLİN UYGULAMALARI PANELİ - HEKİM GÖZÜYLE İNSÜLİN -

Dr. G. Gonca ÖRÜK  
Acıbadem Hastanesi Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları, Adana

Diyabetes mellitus karbohidrat, lipid, ve protein metabolizmasını içeren bir metabolik hastalık, insülin sekresyonu, insülin etkisi ya da her ikisindeki defektler ile ortaya çıkan persistan hipergliseminin eşlik ettiği bir klinik tablodur. Hastalığın antik dönemlere kadar giden uzun bir öyküsü mevcuttur. O dönemlerde anatomi, fizyopatoloji bilgisinin yetersizliğine ve tanı araçlarının yetersizliğine bağlı olarak hastalık tam olarak yorumlanamamış ve tedavi edilememiştir. Diyabet için bilinen ilk medikal referans Ebers papirüsünde (1552 B.C) geçmektedir ve “.. çok miktarda olan idrarı çıkarmak...” olarak yorumlanmıştır ve bitki ekstreleri ile tedavi edilmeye çalışılmıştır.

Diyabetin ilk olarak kesin ve net bir şekilde tanımlanması ise Kapadokyalı Aretaeus - (129-199 MS) tarafından olmuştur, geç Helenistik dönemde yaşamış ünlü bir hekimdir. Diyabet kelimesi Yunanca διαβαινω (diabaino) kelimesinden kaynaklanmaktadır (I pass through and diabetes). Arateus’un yazılarında klinik tablo şöyle özetlenmiştir: “Diyabet erkeklerde pek sık değildir, böbrekler ve mesane etkilenir, hastalar su yapmayı bırakmaz, kroniktir, oluşması uzun sürer, ancak hastanın ömrü kısa, erime ve ölüm hızlıdır. Yaşam sıkıcı ve ağrılıdır, susuzluk ve aşırı su içme isteği vardır, kimse onları durduramaz. Su içmezlerse ağız ve vücutları kurur, bulantı, huzursuzluk ve yanma hissi olur”. Tedavide tahıl, süt, şarap, topikal yakı, bir çeşit macun olan Theriac tavsiyesinde bulunur.

8. yüzyıl ve sonrasında hekimler diyabetik hastalarda daha çok görme bozukluğu, fronkül, ülser geliştiğini fark ettiler ve 11. Yüzyılda yaşamış olan Avicenna- İbni Sina

(980–1037 MS) yazdığı El-Kanun (Canon of Medicine) kitabında diyabetli hastalarda aşırı iştah, ve komplikasyon olarak gangren ve seksüel disfonksiyonu tarif etti. Tedavide acı bakla, çemenotu, kafur kokulu zencefil önerdi.

1674’de Iatrochemical School of medicine’de görev yapan Thomas Willis (1621–1675) tarafından ilk kez “diabetes mellitus” tanımlaması yapıldı, diyabetli hastaların idrarının tatlı olduğundan bahsetti. Bulguları hastaların yaşam tarzının kötü olmasına, fazla miktarda sigara, bira, şarap içmelerine ve kötü psikolojik durumlarına, mutsuz olmalarına bağladı. Ayrıca tendon ve kasların sık kontraksiyonu ile birlikte ortaya çıkan diyabetik nöropatiyi fark etti. Tedavide bazı sebzeler, pirinç, beyaz un, yumurta beyazı ile distile edilmiş sütlü bir sıvı, tarçın, ravent gibi bitkisel gıdalar tavsiye etti. Ancak Willis idrarın niye şeker veya bal tadında olduğunu açıklayamadı. Açıklama 100 yıl sonra İngiliz hekim Matthew Dobson (1732-1784) tarafından yapıldı, idrarı kaynattıktan sonra geride kalan kristalin maddenin şeker olduğunu deneysel olarak kanıtladı.

Pre-insülin çağında diyabet opium ve garip diyet müdahaleleri ile kontrol edilmeye çalışıldı, endokrinolojik ve metabolik bozukluğu düzeltmek için diyabetik hastaların ilave porsiyon yemeleri gerektiğine inanılıyordu. Fransız eczacı Apollinaire Bouchardat (1809–1886) modern diyabetolojinin atası olarak kabul edilmekte, ilk kez olarak “Bouchardat’s treatment” olarak kabul edilen şeker içermeyen diyeti tavsiye etti, nişastalı besinin ve şekerin azaltılması ile idrara glukoz çıkışının azalacağını bildirdi. Diyabetin pankreas-

dan kaynaklandığı hipotezini ilk olarak öne sürdü, hastaları egzersiz yapmaya özendirdi, geliştirdiği yöntem ile hastalar kendi idrarlarında glukoz için ölçüm yapabildiler.

Amerikalı hekim Elliott Proctor Joslin (1869–1962), diyabetli hastalara özel bakım olanağı sağlayan ilk merkez olan Joslin Diyabet Merkezi'nin kurucusudur, “starvation diet” olarak adlandırılan ciddi ve uzamış açlık ve az beslenmeyi önerdi. Hastanın yakın takibi, diyet ve egzersiz ile iyi kontrolün sağlanabileceği, diyabetin kronik komplikasyonlarının engellenebileceği, asidozun önlenileceğini diyabet hakkında İngilizce ilk basılı kitap olan “The Treatment of Diabetes Mellitus”da yayımladı.

İnsülinin keşfine doğru giden basamaklar diyabet ve pankreas anatomi tarihi ile çakışmaktadır.

1869'da, Alman tıp öğrencisi Paul Langerhans, tezinde pankreasta farklı iki adacık hücresi olduğundan bahsetti, ama öneminin farkında değildi. Diyabetes mellitus tarihinde dönüm noktası 1889'da Minkowski ve von Mering'in köpeklerde uygulanmış olan deneysel pankreatektomi çalışmalarından sonra gerçekleşmiştir. 3 yıl öncesinde 1886'da von Mering bir glukozid olan ve geçici glukozüriye ve deneysel diyabete yol açan phlorizini keşfetmiştir (sodium-glucose co-transporter type 2 -SGLT-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açan bir buluştur). Minkowski pankreatektomi sonrasında köpekte poliüri geliştiğini, idrarın %12 şeker içerdiğini, pankreasın az bir kısmı subkutan implante edildiğinde hipergliseminin implant çıkartılana kadar önlendiğini kanıtladı. Minkowski ve von Mering'in deneyleri glukoz homeostazında pankreasın önemli bir bez olduğunu gösterdi ve Banting ile Best'e deneylerinde başarıya götüren yolu da açmış oldu. Takiben pankreas sekresyonu ile çok fazla miktarda çalışma yapıldı, diyabet pankreas ekstreleri ile tedavi edilmeye çalışıldı, ancak sonuçlar yüz güldürücü değildi, 1890-1910 yılları arasında yaklaşık 400 araştırmacı bu konu ile ilgili çalışmalar gerçekleştirdi.

İnsülinin keşfi endokrinoloji tarihinde en büyük keşif olmakla birlikte, aynı zamanda en

tartışmalı konulardan da biridir. Fransız fizyolog ve endokrinolog Eugène Gley (1857–1930) ve Romen Nicolae Constantin Paulescu (1869–1931)'in insülinin keşfine olan katkıları yeterince fark edilmemiş ve hak ettikleri değer verilmemiştir. Eugène Gley diyabetik köpeklere ekstre olarak enjekte edilmesi amacı ile Langerhans adacık dokusunu izole etmiş ve glukozürinin azaldığını, yararlı etkinin ekzokrin pankreasdan daha çok Langerhans dokusuna bağlı olduğunu göstermiştir. Bu deney 25 yıl sonra Banting ve Best tarafından tekrarlanmıştır. Bükreş'te fizyoloji profesörü olan Paulescu 1916'da pankreas ekstreleri ile deney yapmaya başlamış, ama I. Dünya savaşı nedeni ile çalışmaları sekteye uğramış, obez ve ketotik diyabetiklerde pankreas ekstrelerinin tedavi metodu olduğunu Fransız dergisinde yayımlamıştır (Archives Internationales de Physiologie of Liege and Paris, 1921), ancak Romen olması nedeni ile çok dikkat çekmemiştir. Paulescu'nun çalışmaları insanlarda klinik olarak tam uygulanamamış, deneylerine devam etmediği için başarısı farkedilememiştir, insülin keşfinin 50. Yıl kutlamalarında kendisine hak ettiği değer verilmiş ve tarihteki yerini de halen korumaktadır.

20. yüzyılın ilk iki dekadında birçok araştırmacı deney hayvanlarında glukozüriyi azaltmak ve kan şekerini düşürmek amacı ile pankreas ekstreleri hazırlamış, fakat yeterince saflaştırılmadıkları ve toksik reaksiyonlara yol açtıkları için diyabetli insanlarda kullanılamamıştı. En büyük problem Langerhans adacık hücresini pankreas ekzokrin dokusundan ayırt etmekte. 1921 bahar aylarında Toronto Üniversitesi fizyoloji departmanı başkanı J.J.R. Macleod (1876-1935) önderliğinde, ortopedist Frederick G. Banting tarafından hazırlanmış bir teknik ile asistanı tıp öğrencisi Charles Best birlikte pankreas ekzokrin dokusunun dejenerasyonunu sağlayarak şeker metabolizmasını düzenleyen pankreas adacık hücresini saf formda zarar vermeden elde etmeyi başardılar. 1921 son aylarında deneyimli biyokimyacı James Bertram Collip (1892–1965) ekibe katılarak saflaştırma ve ekstre elde etme metodunu

geliştirdi, yeni bir konsantrasyon protokolü hazırladı. Elde edilen insülin insülin olarak adlandırıldı, standardizasyon Eli Lilly tarafından gerçekleştirildi. 1922'de insanlarda deneyler başladı, ilk olarak Toronto'da 14 yaşındaki Leonard Thompson adlı hastaya uygulandı, birkaç enjeksiyon sonrasında glisemi, glukozüri ve ketonüri düzeldi, kan şekeri 520'den 120 mg/dl'ye düştü.

İnsülinin keşfi nedeni ile fizyoloji ve tıp alanında Nobel ödülü 1923'de Frederick G. Banting ve John J.R. MacLeod'a verildi. Bu seçim tartışmalı olunca Banting ödülü Best, MacLeod ise Collip ile paylaşmaya karar verdi.

1923'de Almanya, Danimarka ve Avusturya'da, 1924'de Macaristan, Avustralya, Arjantin'de insülin üretimi başladı.

Sonraki yıllarda insülinin kalitesini artırmak ve yeni preparatlar geliştirmek için uğraşıldı. 1921'den sonra saf ve kristalin insülin preparatları geliştirilmeye çalışıldı. Banting ve Best 6 saat gibi kısa-etkili, hiperglisemi ve glukozüri pikine yol açan bir preparat üretmişti, hem hipergliemi hem de hipoglisemiyi engellemek için uzamış etkili preparatlar geliştirmek için deneyler yapıldı.

Hans Christian Hagedorn (1888–1971) 1923'de Nordisk Insulin laboratuvarını kurdu, B.N. Jensen, N.N. Krarup ve J. Wodstrup 1936'da Kopenhag'da insülini protein olan protamin ile kombine ederek yavaş emilen insülini ürettiler.

1951–1952, amorf "lente" insülin (IZS) -semilente, lente, and ultralente- geliştirildi.

1955'te, İngiliz biyokimyacı Frederick Sanger (1918–2013) il kez sığır insülininin amino-asit sekanslamasını yaptı ve 1958'de kimya alanında Nobel ödülünü aldı.

1963 ve 1965, birbirinden bağımsız olarak P.G. Seeing-USA, Wangyu-Çin ve H. Zahn-Almanya insülin sentezini gerçekleştirdiler.

1975'de, sentetik insülin (CGP 12 831) Ciba-Geigy, Basel laboratuvarında üretildi. 1978'de Genentech firması recombinant DNA tekniği ile sentetik "insan" insülinini üretti. İnsülin biyoteknoloji yolu ile üretilen ilk insan proteimidir.

1982'de hayvan insülinlerine göre daha az

allerjenik olan diğer sentetik insülinler Humilin, Eli Lilly kullanılmaya başlandı.

1980-90'da insülin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımını daha iyi hale getirebilmek amacı ile aminoasit sekansında değişiklik olan genetik olarak değiştirilmiş analog insülinler üretildi.

1996'da, Eli Lilly ile analog insülin lispro-Humalog, 2000'de Novo-Nordisk ile insülin aspart, 2004'te insülin glulisine, 2005'de bukkal insülin oralin ve uzun etkili analog insülin detemir, 2006'da Exubera, ilk inhale insülin onay aldı.

### **Kişiselleştirilmiş Tedaviye Geçiş**

İnsülinin keşfi ve sentezinden sonraki basamak hastanın hekimi ile birlikte insülin tedavisinin sorumluluğunu paylaşması, kendi kan ve idrar glukoz takibini ve insülin dozlamasını yapabilme yeteneğini kazanması idi, tedavi ve takip gerçek anlamda kişiselleştirildi. Glisemi, glukozüri, asetonürinin kontrolünde reaktif striplerin geliştirilmesi ile diyabetik hastalar günlük yaşamlarını daha kontrollü hale getirdiler. 1963'de Dr. Arnold Kadish, ilk insülin pompasını çizdi, sırt çantası büyüklüğünde idi. 1985 Novo Nordisk Insulin kalemi sistemini geliştirdi, 1992 Medtronic the MiniMed 506 insülin pompasını piyasaya sürdü. 1970'lerde continuous intra-cutaneous injection of insulin (CSII), takip eden yıllarda continuous glucose monitor (CGM), CSII ve CGM kombinasyonu ile sensor augmented pompalar (SAPs) geliştirildi. Tüm çabalar insülin tedavisinin bireyselleştirilmesi ile glisemik kontrolün düzeltilmesi, hipoglisemi ve yan etki riskinin en aza indirilmesi ve tedaviye hasta tercihlerini de katarak hasta uyumunun artırılması amacı ile yapıldı.

Ancak tüm bu gelişmelere rağmen hasta ve hekimler halen insülin tedavisine başlamada çok istekli olmayabilirler. Başlamadaki gecikmeler glisemik kontrolün kötüleşmesi ve uzun-dönem komplikasyon riskinin artması ile sonuçlanmaktadır. Ne yazık ki klinik pratikte bu tedaviden yarar görebilecek birçok Tip 2 diyabetik hastada insülin tedavisine başlanması gecikmekte ve uzun süre oral antidiyabetik tedavi ile yaşamlarına devam

etmektedirler. Ek olarak insülin tedavisi geciken ve glisemik kontrolü kötü olan hastalarda hayal kırıklığı ve yılgınlık oluşacak, motivasyonları düşecek, tedavileri ile ilgili umutsuzluğa kapılacaklar, depresyon riski artacak ve kendi öz-bakımlarını ihmal edebileceklerdir. Bu nedenle diyabet tedavisindeki en önemli yaklaşım aslında insülin tedavisi ile ilgili hem hasta hem de doktorun inançlarını ve algısını değiştirmektir.

İnsülin kullanımına karşı olan inanç ve davranışlar “psikolojik insülin direnci” (PID) olarak adlandırılmaktadır. PID oluşmasında hasta ile ilgili engeller hastanın tedavide kendi öz-kontrolünde başarısız olduğuna inanması, insülinin diyabet tedavisinde ve genel sağlığında olumlu etki göstereceğine inanamaması, kilo alımı ve hipoglisemiye yol açabileceği endişesi, özgürlüklerini kaybedebileceği endişesi, insülini kendinin yapabilmesi, dozların düzenlenmesi, belli zamanlarda insülinin yapılma gerekliliği, enjeksiyon anksiyetesi, kendine zarar verebilme korkusu, toplum içinde enjeksiyon yapmada utanma, yaşamın tarzının kısıtlanması korkusudur. PID oluşmasında hekimlerle ilgili bariyerler de aslında hastalarinkine benzetilmektedir, hipoglisemi endişesi, kilo alımı ile birlikte artan kardiyovasküler risk, hastanın insülin tedavisi ile ilgili anksiyetesi, insülin uygulama tekniğini öğretmedeki problemler, hastanın tedaviye uyumu, takipte daha fazla zaman ayırma gerekliliği olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hasta ile engellerle savaşabilmek için öncelikle hekim ile alakalı engellerin tespiti ve gerekli önlemlerin alınması gereklidir. Özellikle hasta ile primer olarak ilgilenen hekim, hemşire, ve diğer sağlık personeli tavsiye, eğitim ve destek ile hastanın insülin tedavisine karşı olan direncini yenebilir, ama bunu gerçekleştirebilmek için ilk olarak kendi bariyerlerini aşmaları gereklidir. Öncelikle hastayı primer olarak takip eden sağlık personelinin insülin tedavisini güvenli ve uygun bir şekilde başlayabilmeleri için ileri eğitim programlarına alınması ve bu konuda özellikle uzmanlaşmış meslektaşları tarafından desteklenmesi gerekmektedir. Hekim ile ilgi-

li engelleri aştıktan sonra insülin tedavisine başlamayı kolaylaştıran bir yaklaşım da 5A (assessing, advising, agreeing, assisting, arranging) programıdır. Hastanın kendi kendini takibini ve davranış değişikliğini sağlayan ardışık basamaklar şeklinde hasta merkezli bir yaklaşımdır.

İnsülin tedavisi Tip 1 diyabetik hastalar için tek yöntem olmakla birlikte günümüzde daha yaygın kullanım alanları bulmuştur. Gestasyonel diyabet, akut olarak gelişen stres hiperglisemisine (inme, infeksiyon, travma, cerrahiye hazırlık, steroid kullanımı) bağlı durumlarda geçici kan şekerinin yükseltilerinde de tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral antidiyabetiklerle hedefe ulaşamayan ve esnek tedaviye gereksinim duyan Tip 2 diyabetik hastalarda da insülin tedavisi tercih nedenidir.

Sonuç olarak insülinin keşfi tıp ve endokrinoloji tarihinde önemli bir dönüm noktası olmakla kalmayıp, halen gelişerek devam etmekte olan bir bilim olayıdır, tarihi ve biyoetik açıdan öğrenilmesi gereken önemli bir derstir. Hasta ve hekim ile ilgili bariyerler eğitim ve yakın takip yolu ile aşıldığında insülin güvenilir bir tedavi modelidir ve en uygun şekilde başlandığında problem yaşanmayacaktır.

### Kaynaklar

1. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Frontiers in Endocrinology*. October 2018; Volume 9, Article 613:1- 8.
- 2- Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2011; 93S:2-8.
- 3- Gardner KE. ‘The Art of Insulin Treatment:’ *Diabetes, Insulin, and the 1920s*. *J Med Humanit* 2019; 40:171-180.
- 4- Peyrota M, Rubin R, Khuntic K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Primary care diabetes* 4, suppl. 12010; S11-S18.
- 5- Roth J, Qureshi S, Whitford J et al. Insulin’s discovery: New insights on its ninetieth birthday *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 293-304.

## TAMAMLAYICI VE FONKSİYONEL TIP UYGULAMALARI VE DİYETİSYENİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Gözde ARITICI ÇOLAK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp, uzun zamandır uygulanan ancak son yıllarda bilimsel otoriteler tarafından da tanımlanan uygulamaları kapsamaktadır. Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) günümüz tıp yaklaşımını modern tıp, klasik tıp, Ortodoks tıbbi, bilimsel batı tıbbi ve allopatik tıp şeklinde isimlendirmektedir. Geleneksel tıbbi, fiziksel, ruhsal, sosyal iyilik halini ve sağlık standartlarını artırma beklentisi olarak tanımlamaktadır. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbi ise genel anlamda ülkelerin sağlık hizmetlerine entegre olabilen ve geleneklerinin parçası olmayan bir grup sağlık hizmet uygulaması şeklinde tanımlamaktadır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde, 1999 yılında Millî Sağlık Enstitüsüne bağlı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi kurulmuştur. Bu merkezin amacı; tamamlayıcı ve alternatif uygulamaların güvenilirliğini ve etkisini incelemektir. Bu enstitünün kurulma nedeni, ülkede 1997 yılında yapılan bir çalışmada, çeşitli hastalıkları olan kişilerin tamamlayıcı tıp uygulamalarına baş vurma oranının %46,3, bu uygulamalara harcadıkları tahmini bütçenin 21.2 milyar dolar olduğunun belirlenmesidir (2). Çin’de hastanelerin %95’inde geleneksel ve modern tıbbin iç içe uygulandığı görülmektedir. Geleneksel tıpla ilgilenen 2500’den fazla hastane, 350.000’den fazla sağlık çalışanı olduğu belirtilmektedir. Diğer ülkelerden farklı olarak Çin’de kişilerin sağlık sigortasının hem modern hem de geleneksel tıp uygulamalarını kapsamaktadır ve ülke-

de 170 tane geleneksel tıp araştırma enstitüsü bulunmaktadır (3).

Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığının hazırladığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları yönetmeliği 27 ekim 2014 tarihinde 29158 sayı ile Resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Ancak bu uygulamalar için yapılan harcamalar kişilerin sağlık sigortası tarafından karşılanmamaktadır.

En yaygın kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır;

1. Zihin-vücut tıbbi (zihin-bedene dayalı; meditasyon, akupunktur)
2. Alternatif tıbbi sistemler
3. Biyolojik tedaviler (doğal ürünler; bitkiler, vitaminler, mineraller, balık yağı)
4. Manüplatif-vücuda yönelik sistemler (el bedene dayalı uygulamalar; masaj)
5. Enerji terapileri

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gerek hastalıklardan korunmada gerekse hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri bireyler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Ülkemizde tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının kullanım sıklığının belirlendiği çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği bir derlemede, tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp kullanım sıklığının kanserli hastalarda %22.1-%84.1, hipertansiyon hastalarında %51,3-%74,3 arasında değiştiği, bu hastaların dışında tıp 2 diyabet ve son

dönem böbrek yetmezliği hastalarının da bu uygulamalara sıklıkla başvurduğu görülmektedir (4).

Tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp uygulamaları multidisipliner bir ekip ile yürütülmektedir ekip içerisinde, doktor, mesaj terapisti, meditasyon eğitmenleri, akupunturcu, yoğa eğitmeni ve diyetisyen yer almaktadır (5). Tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp uygulamalarında diyetisyenlere yol gösterici olabilecek iyi uygulama örneği Amerikan Beslenme ve Diyet Akademisinde uygulanmaktadır. Akademi tamamlayıcı ve fonksiyonel beslenme ve diyetetik grubu adı altında, tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp ile geleneksel (genel/batı) beslenme uygulamalarını birleştirmektedir. Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nde (Academy of Nutrition and Dietetics) çalışan kalite yönetimi bölümü tamamlayıcı ve fonksiyonel beslenme ve diyetetik grubu ilk olarak 2011 yılında uzman diyetisyenler için pratik uygulama standartlar rehberi hazırlamıştır. Beslenme ve diyet akademisi en son 2019 yılında bu rehberini güncellemiştir (6). Buna göre uzman diyetisyenler, acemi (öğretici eğitim), ileri yeni başlayan (denetimli uygulama pratiği), yetkin ve yetkin uzman olarak sınıflandırılmakta alınan eğitimler ile bir üst kademeye geçebilmektedir. Tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp ile diyetetik pratik grubu iş birliği ile hazırlanan, akademinin fonksiyonel beslenme entegrasyon eğitim programı olarak isimlendirilen çevrimiçi sertifika programını (5 modül) başlangıçta tamamlamak gerekmektedir (7). Yetkin uzman uygulayıcı olabilmek için ise en az 3 yıl bu alanda çalışmak ve uygulama alanında yetkinliğini kanıtlayacak sertifikalara sahip olmak gerekmektedir (8). Tamamlayıcı ve fonksiyonel beslenmede uzman olan diyetisyenlerin, sorumlu olduğu hastaların durumlarını, tamamlayıcı ve fonksiyonel beslenmede uygulama standartlarını ve eleştirel düşünme becerilerini kullandığı kabul edilmektedir ve tanımlanan standartlara sahip değerlendirme kaynakları ile profesyonel performansları tanımlanmaktadır. Bu alanda çalışan uzmanlar hangi basamakta görev alıyor ise o basamak için belirlenen yönetmeliklere uygun hareket

ederler ve bu alanda çalışmalarına devam edebilmek için tanımlanan belirli sürelerde uygulamalarını akademiye bildirirler. Yetkili (uzmanlığını aldıktan sonraki üç yıl), yetkin ve uzman olarak tanımlanırlar (7,8).

Tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp uygulamalarında diyetisyenler hastaları için kişiselleştirilmiş beslenme tedavisi planlarlar. Tamamlayıcı ve Fonksiyonel tıp hasta merkezli uygulamalar ile beden, zihin ve ruh arasındaki dengeyi arar. Tıbbi beslenme tedavisi planlar ken rutin tedavide yer almayan, fonksiyonel gıdalar, nutrigenomik, akupunktur, meditatif hareket terapileri, terapötik gıda eliminasyon diyetleri, vitamin, mineral ve bitkisel takviyeler, gastrointestinal ve mikrobiyom bazlı müdahaleler gibi yaklaşımlar meslekler arası ekip üyeleri ile birlikte uygulanır (9).

Bir diğer iyi uygulama örneği Kansas Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde yer almaktadır. Üniversitenin Lisans üstü programına bu alanda çalışan beslenme ve diyetetik mezunu kişiler alınmakta ve eğitimin temelini sistem biyolojisi, nutrigenomik ve biyokimya oluşturmaktadır. İki yıllık programdan mezun olan kişiler kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, astım, psikolojik hastalıklar ve kanser konularında bu alanda yetkinlik kazanmaktadır (10).

Sonuç olarak, tamamlayıcı ve fonksiyonel tıp uygulamalarında diyetisyenlerin de alınan eğitimler ile etkin ve etkili görev almaları mümkündür ancak dünyadaki iyi uygulama örneklerinin içeriği değerlendirildiğinde, dört yıllık lisans programının ardından bu uygulamaların pratikte hastalara veya sağlıklı bireylere doğru bir şekilde kullanılması mümkün görünmemektedir.

### Kaynaklar

1. International Bioethics Committee. (2013). Report of the IBC on traditional medicine systems and their ethical implications. Submitted at the 19th Session of IBC, held at UNESCO Headquarters, Paris on, 11.
2. Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine: A Worldwide Review. World Health Organization.(2001).s.15-193.
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMc3114407/.
4. Kes, D., Gökdoğan, F., & Tuna, D. (2016). DERLEME REVIEW. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 7(12), 40-55.
  5. Wagner, L. E., Evans, R. G., Noland, D., Barkley, R., Sullivan, D. K., & Drisko, J. (2015). The next generation of dietitians: implementing dietetics education and practice in integrative medicine. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(5), 430-435.
  6. Academy of Nutrition and Dietetics Quality Management Committee. Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2017 Standards of Practice in Nutrition Care and Standards of Professional Performance for Registered Dietitian Nutritionists. *J Acad Nutr Diet.* (2018);118(1): 132-140.e15.
  7. [www.eatrightstore.org/cpeopportunities/certificates-of-training](http://www.eatrightstore.org/cpeopportunities/certificates-of-training)
  8. [www.integrativeRD.org](http://www.integrativeRD.org)
  9. Rakel, D. (2017). *Integrative medicine-E-book*. Elsevier health sciences. Accessed March 27, 2020.
  10. Fortney L, Podein R, Hernke M. Detoxification. In: Rakel D, ed. *Integrative Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:996-1003. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Glossary. <https://www.atsdr.cdc.gov/risk/prhs/glossary.html>.





## OBEZİTE VE DİYABET TEDAVİSİNDE KRONONUTRİSYON UYGULANABİLİR Mİ?

Prof. Dr. Gül KIZILTAN

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Canlılarda gerçekleşen biyolojik aktiviteler, belirli bir endojen ritme göre düzenlenmektedir. Günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız başlıca birkaç ritim vardır; ultradiyen ritim, infradiyen ritim, sirkannual ritim ve sirkadiyen ritim. Bu ritimlerin en önemlilerinden biri uyku-uyanıklık düzenini sağlayan sirkadiyen ritimdir. Sirkadiyen terimi, circa (yaklaşık) ve dies (gün) anlamına gelen iki Latince sözcükten oluşmaktadır ve yaklaşık bir günü ifade etmektedir. Biyolojik saat, biyolojik ritim, biyoritim olarak adlandırılan kronobiyojoloji altında inceleyen sirkadiyen ritim, ön hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleusun (SCN) kontrolündedir (1). Dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimleri tanımlanmaktadır. Uyku-uyanıklık döngüsü, açlık/tokluk, gen ekspresyonu, endokrin, gastrointestinal, solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemler ile ilgili fizyolojik olaylarla birlikte, hücre döngü proteinlerini, büyüme faktörlerini, pıhtılaşma faktörlerini, immün fonksiyonlarını ve birçok genin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Uykunun günlük ritmi ve diğer metabolik durumlardaki ritimler endojen hücre otonom sirkadiyen osilatörün kopleks etkileşiminden, gün ışığı ve karanlığa maruziyet, beslenme ile ilgili günlük alışkanlıklardan ortaya çıkmaktadır. Bu günlük basit ritimler neredeyse tüm organ sisteminin fonksiyonlarını etkilemektedir. Memelilerdeki

hücre otonom sirkadiyen osilatörü birbirine bağlı transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngülerine dayanmaktadır (2).

Gün ışığı en önemli ritim düzenleyicidir. Işığa duyarlı retinal ganglion hücreleri ışığı algılar ve retinohipotalamik yolak aracılığı ile uyarıyı SCN'ye iletmektedir. Bunun sonucunda hem sinir sistemi hem de hormonal sinyaller yolu ile beynin diğer bölgeleri uyarılmaktadır. Böylece SCN organizmadaki ritimleri düzenleyen biyolojik saat görevi görmektedir. Sirkadiyen ritmin, dolayısıyla da diğer fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü büyük önem taşımaktadır (3,4).

Transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri kompleks bir moleküler ağ tarafından kontrol edilmektedir. Bahsedilen bu döngünün arkasındaki temel moleküler mekanizmada yer alan genler "CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) ve "BMAL1 (Brain And Muscle Arly Hydrocarbon Receptor Nuclear Antigen 1)" transkripsiyon faktörlerinden ve bunların hedefleri olan "Period (Per 1, 2 ve 3) ile "Cryptochrome (Cry 1 ve Cry 2) genlerinden oluşmaktadır. Per ve Cry protein kompleksleri oluşturarak nükleusa girerler ve burada Clock ve Bmal1 etkileşimi ile kendi transkripsiyonlarını inhibe ederler. Clock geni Bmal1 ile heterodimerize olduğunda aktive olur. Böylece Per ve Cry gibi diğer genlerin transkripsiyonu sağlanmaktadır (5,6).

Sirkadiyen ritim, birçok fizyolojik ve psikolojik etkiye sahip olup, gün içerisinde hücre-

sel süreçleri yöneterek geçici uygun yanıtlar sunabilmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısı, kan basıncı düzenlenmesi, kalp hızı çalışma performansı, melatonin, büyüme hormonu, kortizol ve nörotransmitter sekresyonu gibi çeşitli hormonların sentez ve sekresyonu bunların başta gelenleri içerisinde yer alır (7).

Yapılan çalışmalar memelilerde karaciğer, bağırsak, adipoz doku gibi bazı periferel dokularda da bağımsız sirkadiyen salınımlar olduğunu göstermiştir. Eksprese olan genlerin büyük bir kısmının metabolik süreçlerde rol oynadığı belirlenmiştir. Dokularda sirkadiyen ritimlerin bozulması organ fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir. Obezite ve Tip 2 diyabet, merkezi ve periferik sirkadiyen osilatörler düzeyinde sirkadiyen düzenlemesindeki bozulmalarla bağlantılı bulunmuştur (8).

Hayvan çalışmaları, sirkadiyen sistemin metabolizmayı düzenlemede yaygın bir rol oynadığını göstermesine rağmen, kemirgenlerde sirkadiyen araştırmalarının insanlara nasıl ve ne ölçüde dönüştüğü açık değildir. Bu saat sistemi toplu olarak, glukokortikoidler, ana enerji sensörü AMPK, yağ asidi ve kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı adımlar ve glukoneogenez modülasyon için hepatik yollar gibi çok çeşitli metabolik hedefleri düzenler. Toplam etki, insülin duyarlılığı, insülin sekresyonu, kolesterol sentezi, yağ oksidasyonu ve enerji harcaması dahil olmak üzere bir dizi metabolik işlemin 24 saatlik bir ritmi takip etmesidir (9,10).

Pankreas ada hücrelerinin kendilerine ait yaklaşık 24 saatlik saat genleri bulunmaktadır ve SCN, beslenme davranışının modülasyonu yoluyla adacıklardaki sirkadiyen saatlerin fazına girmektedir. Hücresel düzeyde, adacık hücresi saatleri, diğer metabolik olarak aktif hücre tiplerine benzer sirkadiyen salınımlarını orkestre eder. Özellikle pankreas adacık hücrelerinde CLOCK veya BMAL1 eliminasyonu, azalmış glukoz toleransına, bozulmuş insülin sekresyonuna ve adacık hücrelerinin hem büyüklük hem de proliferasyonunda değişikliklere neden olabilmek-

tedir. Buna paralel olarak, birçok saat geni mutant farenin fenotipik özellikleri, insülin direnci, aşırı hepatik glukoz üretimi, ektopik yağ birikimi, bozulmuş insülin sekresyonu ve  $\beta$ -hücre kaybı gibi Tip 2 diyabetli hastalarda yaygın olarak görülen patofizyolojide rol oynadığı gösterilmiştir (11).

In vitro ve in vivo çalışmalarda, iskelet miyositlerinde sağlam, kendi kendine sürdürülebilir ve otonom sirkadiyen osilatörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu glukoz homeostazı regülasyonu için çok önemlidir. İskelet kası, GLUT4 glukoz taşıyıcı molekülünün ekspresyonu ve translokasyonu ile glukoz alımı ve oksidasyonu, glikojen depolama, mitokondriyal oksidatif kapasite ile protein ve lipid metabolizmasında sirkadiyen varyasyonları içerir (12). Sirkadiyen ritimdeki bozuklukların, diyabetteki iskelet kası insülin direncinin patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Hücresel düzeyde, BMAL1 transkripsiyonel faktöründeki bozukluk, glukoz tutulumunda azalma, GLUT4 glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunda ve plazma membran translokasyonunda, GLUT4 translokasyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, kas BMAL1 bozukluğu, glukoz metabolizması (örneğin, heksokinaz) ve daha sonra lipid kullanımına ve depolanmasına doğru yön değiştiren glukoz oksidasyonu (örneğin piruvat dehidrojenazı) için gerekli olan anahtar metabolik enzimlerin ekspresyonunu ve enzimatik aktivitesini de azaltabileceği gösterilmiştir (13). Sonuçta, iskelet kası sirkadiyen saati, insülin aracılı glukoz taşınması, alımı, depolanması ve oksidasyonunun kilit bir düzenleyicisi olup, bozukluğunun Tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir. Karaciğer, günlük glukoz homeostazının sirkadiyen kontrolünden sorumlu ana organlardan biridir. Açlık durumunda, hepatik glukoz üretimindeki günlük dalgalanmalar plazma glisemisindeki sirkadiyen değişimleri belirler. Karaciğer, merkezi saatin fonksiyonu altında olsa da karaciğer genlerinin büyük bir çoğunluğu (%80'den fazlası) besin alımıyla ritmikdir. SCN veya karaciğere özgü sirkadiyen saatin bozulması, glukoz homeostazının bo-

zulmasına neden olur. Rey ve ark.(14) karaciğerde 2.000'in üzerinde BMAL1 bağlanma alanı belirlediler. Önemli olarak, en belirgin bağlama bölgeleri, hepatik glukozu (örneğin, GLUT2 ve G6PC) ve lipit (örneğin, AGPAT6 VE DGAT2) metabolizmasını düzenleyen genlerin promotör bölgeleri olarak belirlendi, böylece hepatik saatleri, glukoz homeostazında ana mediatörler olarak belirlendiler. Sonuçta, karaciğere özgü BMAL1'deki bozukluğun, oksidatif strese artışa, insülin sinyalizasyonunda bozulmaya, ektojik lipid birikimine ve hepatik insülin direnci ile birlikte Tip 2 diyabette hepatik patolojilerin oluşmasına neden olacağı belirtilmektedir (15,16).

Beyaz adipoz doku, hem enerji deposu hem de çeşitli endokrin fonksiyonlar ile glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemlidir. Aşırı plazma trigliseritleri ve serbest yağ asitleri düzeylerine bağlı olarak obezitenin uyarılması, CLOCK ve / veya BMAL1 mutant farelerinde karakteristik olarak gözlenmiştir. Genel olarak, güçlü kanıtlar, adipoz doku biyolojisinde (İnsülin duyarlılığı, lipoliz, lipogenez, inflamatuvar yollar, vb.) bozulmaların, artmış adipozite, insülin direncine yol açması, sirkadiyen saat tarafından kontrol edildiğini göstermektedir (17,18).

İnsan sirkadiyen ritmi uyumayı, hormonları ve beslenme gibi fizyolojik süreçleri düzenler, metabolizmayı ve enerjiyi koordine eder. Beslenme de, sirkadiyen ritmi etkileyen önemli çevresel uyarılardan biridir. Beslenmenin sirkadiyen ritmi etkileyebildiği gibi sirkadiyen ritim bozukluklarının da beslenmeyi etkileyebildiği düşünülmektedir. Bu ilişkiyi ifade etmek için kronobiyoloji başlığı altında ele alınan önemli bir kavram geliştirilmiştir; "krononutrisyon". Krononutrisyon, vücudun günlük ritimleriyle koordineli olarak gıda yönetimini ifade eder. Diğer bir deyişle, sirkadiyen biyoloji ve beslenme arasındaki çift yönlü ilişkiyi ifade eden bir kavramdır (19). Diyet bileşenlerinden amino asitlerin mTOR, S6K1 üzerinden sirkadiyen saatler üzerinde etki edebildiği ifade edilmiştir. Transkripsiyonel faktörlerden BMAL1'in fosforilasyonu S6 kinaz ile olur. Bu enzim için mTORC1 aktiviteye ihtiyaç vardır ve mTORC1 de büyü-

me hormonu, insülin ve bazı amino asitlerle düzenlenir. Amino asit karışımının farelere infüzyonunun, SCN ve karaciğerde Per2 ekspresyonunun pik zamanında bir değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Glukozun ise, AMPK, TIEG1, VDUP1 üzerinden sirkadiyen saatler üzerindeki etkilerinden bahsedilmektedir. Glukozun, periferik dokularda Per1 ve Per2 ekspresyonu azaltarak faz değişimine neden olduğu gösterilmiştir. Lipidlerin de PPARs, RORs ve Rev Erbs üzerinden sirkadiyen saatler üzerinde etkisi olduğu bildirilmekte, özellikle yüksek yağlı diyetlerin CLOCK gen ekspresyonunun bozulmasını yanı sıra, bu gen tarafından kontrol edilen diğer genlerde faz gecikmesine neden olabileceği gösterilmiştir (20,21).

Yağ, kolesterol, stearik asit ve şeker içeriğinden zengin olan Batı Tarzı Beslenme modelinin, sirkadiyen periyotları uzattığı, karaciğer sirkadiyen saatinde faz ilerlemesini indüklediği, normal dinlenme evresinde enerji alımının artmasını sağlayarak sirkadiyen ritmi bozduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan vitamin, polifenoller, fitosterol, Tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerden zengin Akdeniz Tipi Beslenme modelinin ise daha çok moleküler saat üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, sirkadiyen ritimin lokomotor aktivitesini düzenleyerek metabolik sendromu önlediği ve antikansejenik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bağlamda "Doğal Kronobiyotikler" olarak bildirilen fitokimyasallardan yeşil çayın beyindeki glukoz taşıyıcılarının (GLUT1 ve GLUT 3) mRNA düzeylerini artırdığı, adipoziteyi önlediği, lipid homeostazını sağladığı, PPAR gama ekspresyonunu artırdığı, Epigallocateşin 3 gallat (EGCG)'ın farelerde yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyetlerin neden olduğu insülin direncini azalttığı, glukoz homeostazını iyileştirdiği bildirilmiştir. Resveratrol ve proantosiyanidinlerin de ratlarda, lokomotor aktivite ve vücut ısısı sirkadiyen ritmini düzenlediği, SIRT1 aktiviteyi de artırdığı gösterilmiştir. Bu fitokimyasalların hücresel düzeyde DNA onarımını ve apoptosizi, inflamatuvar yolları, insülin sekresyonunu, mitokondriyal biyogenez ve sirkadiyen saatleri kontrol ederek bu etkiyi gösterdikleri, böyle-

ce Alzheimer, Tip 2 diyabet ve kanserden de koruduğu gösterilmiştir (22,23).

Sirkadiyen ritim üzerine üç beslenme tipinin etkili olduğu bildirilmektedir; zaman kısıtlayıcı beslenme, enerji kısıtlı beslenme ve aralıklı beslenme. Aralıklı beslenme diyet türünde, belli bir yeme ve açlık periyodu mevcuttur. Bu beslenme tipi ad libitum beslenmeyle kıyaslandığında daha az riskli olarak ifade edilmekle beraber, mekanizmalar net değildir. Enerji kısıtlı beslenme türünde ise, günlük enerji alım miktarı % 20-40 oranında azaltılır. Bu kısıtlama sonucu, SCN ve Periferal saatler ile saat kontrollü sistemlerin olumlu yönde etkilendiği belirtilmekte ancak hem aralıklı beslenme hem de enerji kısıtlı beslenmenin sürdürülebilir bir beslenme tarzı olmadığı ifade edilmektedir. Zaman kısıtlayıcı beslenmede ise yiyeceğe erişilebilirliğinin zamanı ve süresi, herhangi bir enerji azalması olmadan sınırlandırılmıştır. Bu diyet türü son zamanlarda en çok çalışılmış beslenme modelidir (24).

Gece aktif olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle zaman kısıtlı beslenen farelerin, yüksek yağlı diyetle ad libitum şeklinde beslenenlere göre insülin duyarlılığında ve yağ oksidasyonunda artma, vücut ağırlığında ve inflamasyonda azalma, serum lipid profilinde düzelleme gözlenmiştir (25). Bu sonuçlar ışığında, yüksek yağlı diyetin sirkadiyen ritimleri hem davranışsal hem de metabolik düzeyde etkileyebildiği görülmüştür. Diğer bir çalışmada, fareler 'karanlık' ve 'aydınlık' faz olmak üzere 2 gruba ayrılmış, 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verilmiş ve sonuçta aydınlık faz grubundaki farelerde daha fazla ağırlık artışı görülmüştür (26). Başka bir çalışmada da, yüksek yağlı diyetin zaman kısıtlı verildiği fareler, düşük yağlı diyetin ad libitum olarak verilen farelerle karşılaştırılmasında, yüksek yağlı diyetle belirli saatlerde beslenen farelerin vücut ağırlığında ve kolesterol düzeylerinde azalma, insülin duyarlılığında ise artma gözlenmiştir. Bu durum beslenme zamanının ayarlanmasının diyetin içeriği kadar önemli bir faktör olduğunu, yüksek yağlı diyetle bağlı

olarak oluşan faz kaymalarını düzenlediğini ortaya koymuştur. Böylece beslenme zamanı ayarlanarak obezitenin önenebileceğine ve yüksek yağlı diyetin zararlı etkilerinin azaltılabileceğine dikkat çekilmiştir (27).

Uyku düzeninin bozulması veya uyku süresinin azalması biyolojik saati etkileyen diğer önemli bir durumdur (28). Yapılan çalışmalar ile, kısa uyku süresinin artan beden kütle indeksi ve Tip 2 diyabet insidansının artması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Klinik çalışmalar ayrıca, sadece birkaç gün uyku kısıtlaması ile enerji metabolizmasında değişiklik olabileceğini göstermiştir. Yetersiz uyku sonrası iştahın arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Uyku ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan net bir mekanizma henüz belirtilmemiştir. Ancak konuyla ilgili düşünülen mekanizmalardan birkaçı şu şekildedir:

1. Kronik uyku kısıtlaması leptin ve ghrelin gibi iştah regüle eden hormon seviyelerinde bozulmaya yol açmaktadır. Bu durumda iştah ve dolayısıyla da besin alımında artış ile sonuçlanmaktadır.
2. Uyanık kalma süreleri uzun olan kişilerin besin alımı için daha çok fırsatı bulunmaktadır.
3. Kısa uyku süresi yorgun olma durumu ile ilişkili bulunmuştur ve fiziksel aktivitede anlamlı azalmaların olduğu tespit edilmiştir (29).

Sirkadiyen ritim üzerinde önemli bir etkiye sahip olan diğer bir etmen de vardiyalı çalışma düzenidir. Özellikle vardiyalı çalışma düzeninin merkezi ve periferal senkronizasyona neden olarak obezite, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (30,31). Sağlık profesyonelleri üzerinde 2018 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre, obezite sıklığının vardiyalı çalışanlarda %9.6, gündüz çalışanlarda %8.5 olduğu, gece vardiyasında çalışan hemşirelerin %25.8'inin Beden Kütle İndeksinin obezite sınırı olan  $\geq 30\text{kg/m}^2$  olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, gece vardiyasında çalışma süresi arttıkça, Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerlerinin de arttığı ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olan visseral obezite insidansının da daha yüksek olduğu belirtilmiştir

(32). Aynı zamanda diğer bir meta-analiz çalışmasında da vardiyalı çalışma düzeninin ve süresinin, Tip 2 diyabet gelişim rölatif riskini artırdığı gösterilmiştir (33).

Sirkadiyen sisteminin davranışsal yansıması olan kronotiplerden “Akşamcı” veya “Geç Kronotip” veya “Baykuş Tip” olan bireylerde, daha geç uyanma, daha geç uyuma, öğün atlama (kahvaltı), daha az sıklıkta ve daha büyük miktarda öğün tüketme eğilimi, geç öğle öğün tüketimi, gece yeme eğilimi, şeker ve tatlı tüketiminde artış, enerji içeceklerin tüketiminde artış, sebze meyve tüketiminde azalma, alkol tüketiminde artış ve posa alımında azalma görüldüğü belirtilmiştir. Bu beslenme davranışı da kardiyometabolik sağlık üzerine olumsuz etkiler yaratmaktadır (34). Yapılan bir çalışmada, gece yeme sendromu olan bireylerin 2.6 kat obezite riski ile iki veya daha fazla diyabet komplikasyonuna sahip olma riski taşıdıkları belirlenmiştir (33).

Sonuç olarak, biyolojik saat olarak da adlandırılan, uyku/uyanıklık döngüsü ile ilişkili olan sirkadiyen ritim, metabolizmada önemli fizyolojik yollarda rol almakta, bozulan sirkadiyen ritim de obezite ve Tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, hem obezitenin ve Tip 2 diyabetin önlenmesinde bireyselleştirilmiş yeterli ve dengeli beslenme büyük önem taşımaktadır. Sirkadiyen ritim ile senkronize, zaman kısıtlı beslenme tarzı ile beraber yeterli uyku süresinin de benimsendiği bir yaşam tarzının, obezite ve Tip 2 diyabet ile mücadelede önemli bir yeri olduğu söylenebilir.

### Kaynaklar

- Milev NB and Reddy AB (2015). Circadian redox oscillations and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 26:430-437.
- Bass J (2012). Circadian topology of metabolism. *Nature* 491:348-356.
- Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, Xu Y, Pan M, Valekunja UK, Feeney KA, et al. (2012). Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature* 485:459-464.
- Froy O (2010). Metabolism and circadian rhythms-implications for obesity. *Endocr Rev* 31(1):1-24.
- Partch CL, Green CB, and Takahashi JS (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* 24:90-99.
- Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, et al. (2012). Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* 338:349-354.
- Racz B, Duskova M, Starka L, Hainer V, Kunesova M (2018). Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. *Physiol Res* 67 (Suppl. 3): S409-S420.
- Laermens J and Depoorte I (2016). Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev* 17:108-125.
- Fonken L and Nelson R. (2014). The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev* 35:648-670.
- Albrecht U (2012). Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 74:246-260.
- Lamia KA and Evans RM (2010). Metabolism: tick, tock, a beta-cell clock. *Nature* 466(7306):571-572.
- Javeed N and Matveyenko AV (2018). Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. *Physiology (Bethesda)* 33(2):138-150.
- McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, et al. (2007). Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiological Genomics* 31:86e95.
- Rey G, Cesbron F, Rougemont J, Reinke H, Brunner M, et al. (2011). Genome-wide and phase-specific dna-binding rhythms of bmal1 control circadian output functions in mouse liver. *PLoS Biol* 9(2):e1000595.
- Henry CJ, Kaur B, Quek RYC (2020). Chrononutrition in the management of diabetes *Nutr Diabetes* 10:6.
- van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 39:81-93.
- Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ (2017). White adipose tissue and circadian rhythm dysfunctions in obesity: pathogenesis and available therapies. *Neuroendocrinology* 104(4):347-363.
- Zvonic S, Ptiysyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G (2006). Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 55:962-970.
- Hawley JA, Saaone-Corsi P, Zierath JR (2020).. Chrono-nutrition for the prevention and treat-

- ment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia* 63:2253-2259.
20. Amol C, Richa G, Kuldeep M, Roman K (2017). Circadian clocks, diets and aging. *Nutr Healthy Aging* 4:101-112.
  21. Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Blsham DD (2015). Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308:R337-R350.
  22. Hurtado ED, Medrano AW, Vega RC (2020). Naturally-derived chronobiotics in chrononutrition. *Trends Food Sci Technol* 95:173-182.
  23. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. (2016). Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab* (3):133-152.
  24. Froy O (2018). Circadian rhythms, nutrition and implications for longevity in urban environments. *Proc Nutr Soc* 77(3):216-222.
  25. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O (2012). Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal* 26:3493-3502.
  26. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW (2009). Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity* 17:2100-2.
  27. Sundaram S and Yan L (2016). Time-restricted feeding reduces adiposity in mice fed a high-fat diet. *Nutr Res* 36(6):603-11.
  28. Mchill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, Garaulet M, Scheer FA, Klerman EB (2017). Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 106:1213-1219.
  29. Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovas JM (2015). Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr* 6:648-59.
  30. Bishehsari F, Levi F, Turek FW, Keshavarzian A (2016). Circadian rhythms in gastrointestinal health and diseases. *Gastroenterology* 151:e1-e5.
  31. Briggs ER, Feng D, Everett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, Jager J, Lazar MA (2012). Rev-erb $\alpha$  and Rev-erb $\beta$  coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 26(7):657-667.
  32. Saulle R, Bernardi M, Chiarini M, Backhaus I, la Torre G (2018). Shift work, overweight and obesity in health professionals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter* 169(4): e189-197.
  33. Kurose T, Hyo T, Yabe D, Seino Y (2014). The role of chronobiology and circadian rhythms in type 2 diabetes mellitus: implications for management of diabetes *ChronoPhysiology and Therapy* 4:41-49.
  34. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, et al. (2019). Chronotype: implications for epidemiologic studies on chrono-nutrition and cardio-metabolic health. *Adv Nutr* 10:30-42.

## GLUKOKORTİKOİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ YÖNETİMİ

Dr. Hakan DOĞRUEL\*, Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

\* Akdeniz Üniversitesi Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

### Genel bilgiler

Glukokortikoidler potent anti-inflamatuar ve immünsüpresif ilaçlardır. Tıpta çok yaygın kullanılırlar ve herhangi bir anda toplumun % 0.9'u, 70-79 yaş arası bireylerin % 2.5' u ve hastanede yatan hastaların % 10' u glukokortikoid kullanılmaktadır (1, 2). Glukokortikoidler oral, iv, intra-artiküler, dermal, vb yollarla kullanılırlar ve hiperglisemi de

dahil olmak üzere birçok yan etkiye neden olabılırlar. Günlük klinik pratikte glukokortikoidler anti-inflamatuar ve immünsüpresif etkinlik amaçlı oldukça sık kullanılmaktadırlar (3, 4). Glukokortikoidler çoğu zaman 5 günden az, % 22 oranında 6 aydan fazla, % 4.3 oranında ise 5 yıldan uzun süreli kullanılmaktadırlar (5).

Glukokortikoid	Doz eşdeğeri (mg)	Etki süresi (yarı ömrü/saat)
Hidrokortizon	25	8
Prednizolon	5	16-36
Metilprednizolon	4	18-40
Deksametazon	0.75	36-54

**Tablo 1:** Sık kullanılan glukokortikoidler

Glukokortikoidlere bağlı hiperglisemi geçici, önemsiz bir durum olarak görülmemelidir. Diyabeti olmayan bir hastada glukokortikoid kesildikten sonra beklenen durum kan şekerinin normalleşmesi olmakla beraber bu durum her zaman gerçekleşmemektedir (1). Bir meta-analizde glukokortikoidlere bağlı hiperglisemi gelişme sıklığı %32.3 diyabet gelişme sıklığı ise % 18.6 olarak saptanmıştır (6). Hiperglisemi varlığında hastaneye yatışı süresinde uzama, enfeksiyon sıklığı ve ciddiyetinde artış, yara iyileşmesinde bozulma, tromboza yatkınlık ve mortalite sıklığında artış

saptanmıştır (7).

### Glukokortikoidler hiperglisemi nasıl sebep olurlar ?

Glukokortikoidler, aşağıda belirtildiği şekilde bir çok yolla bozulmaya yol açarak hiperglisemiye yol açarlar (8-12).

- İnsülinin metabolik etkilerini antagonize ederek, kontr-regülatör (glukagon, epinefrin) hormonların etkisi artırarak ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ )'yı uyararak endojen glukoz üretiminin artmasına yol açar-

- lar.
- $\beta$ -hücrelerden insülin salgılanmasının azalmasına yol açarlar. İnsülin gen transkripsiyonunda azalma, insülin ekzositozunda azalma ve  $\beta$ -hücre apoptozis artışı başlıca mekanizmalar olarak raporlanmıştır.
- Yağ ve kas dokusunda glukoz alımının azalmasına yol açarlar. Post-reseptör düzeyde değişikliklere neden olarak insülin direncinde artışa sebep olurlar.
- İncretin etkinin azalmasına yol açarlar.

### **Glukokortikoidlerin yaptığı hipergliseminin özellikleri nelerdir ?**

Glukokortikoidlere bağlı hiperglisemi kullanılan glukokortikoid dozu ve kullanım süresi ile ilişkilidir (6, 12). Glukokortikoid etkisinin postprandiyal glukoz düzeyi üzerine daha belirgin olduğu düşünülmektedir (4). Prednizon veya metilprednizolon kullanımında ilacın alınmasından 3-4 saat sonra hiperglisemi yapıcı etkisinin başlaması, 8. saat civarında pik yapması ve 12-16 saat sürmesi beklenmektedir. Deksametazonun hiperglisemi yapısı etkisi yine 4. saatte başlamakta ancak 36 saate kadar sürbilmektedir (13, 14). Dolayısı ile sabah alınan glukokortikoidlerin hiperglisemi yapıcı etkisinin öğlen civarında ortaya çıkması, öğleden sonraki saatlerde ve akşam üzeri tepe noktasına ulaşması beklenir. Nitekim, KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada sabah uygulanan glukokortikoidlerin öğleden sonra ve akşam kan şekeri yüksekliği yaptığı görülmüştür (15). Diyabeti olmayan bir bireyde gece itibari ile şeker düzeyinin normale gelmesi beklenir (8).

Glukokortikoidlere bağlı hiperglisemi glukokortikoid kesilince tamamen düzelebilir ancak bazen devam eder. Düşelse bile ilerdeki diyabetin habercisi sayılmalıdır (4).

Kimlerde olma ihtimali fazladır ?

Glukokortikoid kullanımı ile beraber hiperglisemi ve yeni diyabet gelişme riski her bireyde ve her kullanım şemasında aynı değildir. Bu yönden tanımlanmış başlıca risk faktörleri Tablo 2’de özetlenmiştir (4, 13, 16). Erkek ve kadınlarda glukokortikoid gelişme olasılığı benzerdir.

**Tablo 2:** Glukokortikoid ile tetiklenen hiperglisemi risk faktörleri

- Yüksek dozda glukokortikoid kullanımı (deksametazon >4 mg, prednizolon >20 mg, hidrokortizon >50 mg)
- Uzun süreli glukokortikoid kullanımı
- Abdominal obezite
- İleri yaş (>65)
- Prediyabet varlığı
- Ailede diyabet öyküsü
- Polikistik over sendromu
- Gestasyonel diyabet öyküsü
- Glukokortikoid ile tetiklenen hiperglisemi öyküsü
- Metabolik sendrom varlığı (komponent sayısı arttıkça risk artar)

### **Glukokortikoid ilişkili diyabet nasıl tespit edilebilir ?**

Öncelikle, glukokortikoide bağlı diyabetin çoğu zaman ihmal edildiğine dikkat çekmek gerekir. Glukokortikoidler genellikle sabah tek doz kullanılmakta olup kan şekeri öğleden sonra ve akşam üzeri yükselmektedir. Ertesi sabaha kadar tekrar normal seviyelere gelmektedir (4, 8, 13). Bu durumda sadece sabah kan şekeri ölçülerek yapılan değerlendirme yanıltıcı olacaktır. Öğlen tokluk kan şekeri ölçülürse en yüksek tanısal duyarlılık ile teşhis konabilir. Akşam yemek öncesi kan şekeri daha az duyarlı, ancak daha standardize kabul edilmektedir (10).

Açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dl olma-



sı, 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat şeker düzeyinin  $\geq 200$  olması, HbA1c' nin  $\geq 6,5$  olması veya herhangi bir anda ölçülen şeker düzeyinin  $>200$  mg/dl olması ile beraber diyabet semptomlarının mevcudiyeti günümüzde klasik diyabet tanı kriterleridir. (17). OGTT' nin glukokortikoid ilişkili diyabet teşhisinde iyi bir yöntem olmadığı belirtilmektedir (4). İki ayı geçen glukokortikoid kullanımında HbA1c ölçümünün uygun bir yöntem olduğu raporlanmıştır (1, 4). Bazı otörler glukokortikoid kullananlarda haftada 1-2 kez öğleden sonra kapiller kan şekeri ölçülmesini önermektedirler (1). Glukokortikoid ilişkili hipergliseminin yaklaşık % 50' si glukokortikoid tedavi başlangıcı itibari ile 2. ve 4. haftalar arasında ortaya çıkmaktadır (18).

#### **Kan şekeri hedefleri nedir ?**

Bu konuda görüş birliği yoktur. Hastanede yatan hastalarda genel kabul gören 140-180 mg/dl arası kan şekeri değerlerinin kabul edilebileceği düşünülmektedir (19). Joint British Diabetes Societies (JBDS) glukokortikoid ilişkili hiperglisemi yönetimi ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır. Buna göre hedef aralık 108-180 mg/dl arası, kabul edilebilir aralık ise 72-220 mg/dl arası olarak bildirilmiştir (2). Terminal dönemde olan, düşkün, demansı olan, beslenme sorunları olan hastalarda ise daha esnek şeker hedefleri (108-270 mg/dl) önerilmiştir (2). Uzun süreli glukokortikoid kullanımı planlanan stabil hastalarda, standart diyabet hastaları gibi, açlık kan şekeri  $<130$  mg/dl, tokluk kan şekerinin  $<180$  mg/dl ve HbA1c  $<7\%$  hedeflenmesi uygundur (1, 4).

Glukokortikoid ilişkili hiperglisemi durumunda kan şekeri takibi nasıl ve ne sıklıkla yapılmalı ?

Şeker ölçümlerinin zamanlaması ve sıklığı; glukokortikoid uygulama saati, diyabet tanısının varlığı ve bireyin

hiperglisemiye yatkınlık durumu göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hiperglisemisi olan veya antidiyabetik ajan kullanan bireylerde günde 4 defa ölçüm (ana öğün önceleri ve gece) önerilmektedir (4). Diyabeti olmayan, sabah glukokortikoid alan bireylerde öğlen tokluk şekeri veya akşam açlık şekeri ölçümü yapılabilir (1).

İngiliz kılavuzuna göre; diyabeti olmayan sabah tek doz glukokortikoid alan hastalarda, başlangıçta öğlen veya akşam yemeği öncesi alternatif olarak öğlen tokluk veya akşam tokluk kan şekeri ölçülebilir. Bu değerlerde kan şekeri  $<220$ mg/dl ise kahvaltı veya öğlen yemeği sonrası tokluk bir ölçüm yeterli olabilir. Kapiller kan şekeri  $> 220$  mg/dl ise öğün önceleri ve gece yatarken toplam 4 ölçüm; kapiller kan şekeri devamlı  $>220$  mg/dl olan hastaların ise tedavi edilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir. Daha önceden diyabeti olanlarda başlangıçta yemek önceleri ve yatarken olmak üzere günde 4 ölçüm ile başlanmalı ve kan şekeri devamlı 220 mg/dl üzerinde ise diyabet tedavisi düzenlenmelidir (2).

#### **Nasıl tedavi edelim?**

Glukokortikoid ilişkili diyabetin tedavisinde hangi anti-diyabetik ajanların daha üstün olduğunu gösteren yeterli bilimsel veri yoktur (4, 13). Hastanın klinik durumu, beslenme durumu, yaşam beklentisi, hipergliseminin derecesi ile beraber verilen glukokortikoid tedavi şeması göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır. Hangi glukokortikoidin kullanıldığı, dozu, kullanım sıklığı, kullanım şekli ve süresi, dozun ne zaman ve nasıl azaltılacağı öğrenilmelidir (4). Bu hastaların kan şekeri kontrolünün sağlanmasında; tüm diyabetlilerde olduğu gibi beslenme ve yaşam tarzı düzenlenmesi önemlidir. Uygun diyet modifikasyonunun yapılması, glukokortikoidlerin daha çok yol açtığı, post-

prandial hipergliseminin kontrolüne yardımcı olur (20). Önceden diyabeti olmayan kişilerde yüksek doz sistemik glukokortikoid verileceği zaman yakın kapiller kan şekeri takibi yapılmalıdır. Sabah yapılan uygulamalarda öğleden sonrayı da kapsayan dönemde kan şekeri ölçülmelidir. Kan şekeri sürekli  $<200$  mg/dl ise anti-diyabetik ajan verilmeden hasta takip edilebilir veya diyabet açısından risk faktörleri de değerlendirilerek oral anti-diyabetik verilebilir. Açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri sırası ile  $140$  mg/dl ve  $200$  mg/dl' nin üzerinde seyrediyorsa tedavi başlanması önerilmektedir (1, 4).

Oral anti-diyabetiklerin etki başlangıç hızı ve etki süreleri glukokortikoid ile ilişkili hipergliseminin paternine uymamaktadır. Bu nedenle insülin tedavisi daha çok tercih edilmektedir. İnsülin kullanamayan veya kullanmak istemeyenlerde, oral anti-diyabetik kullanılacaksa tokluk kan şekere daha iyi etki eden ve etkisi hızlı başlayan ilaçlar ilaçların tercih edilmesi uygundur. Metformin ve pioglitazonun etkilerinin hemen başlamaması nedeniyle tercih edilmesi önerilmemektedir (1, 4, 13). Metforminin, uzun süreli ve düşük doz glukokortikoid kullanımı durumunda verilebileceği belirtilmektedir (21). Sülfonilürelelere gelince, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) sülfonilüre dahil oral anti-diyabetiklerin glukokortikoidlere bağlı hiperglisemide başarı şansının düşük olduğunu ve insülinin tercih edilmesi gerektiğini bildirmektedir (22).

İngiliz kılavuzunda; glukokortikoid ilişkili hiperglisemide sülfonilürelerin (kısa etkili gliklazid) kullanılması önerilmektedir. Gliklazid sabah  $40$  mg başlanabileceği ve hedefe ulaşıncaya kadar  $160$  mg' a kadar doz arttırılabileceği bildirilmektedir (2). Glukokortikoid dozunun azaltılması sırasında artan hipoglisemi riski nedeni ile sülfonilüre

yerine repaglinid veya nateglinid kullanılabilir (14).

Glukokortikoid ilişkili hiperglisemi durumunda kan şekeri  $200$  mg/dl üzerinde seyrediyorsa insülin ilk tercih olmalıdır. Hızlı etki başlangıcı ve kolay doz titrasyonu yapılabilmesi insülinin avantajlarıdır. NPH insülin etki süresi ve pik zamanının, glukokortikoid ilişkili hiperglisemi özelliklerine neredeyse bire bir uyması tercih nedeni olabilir. Ancak detemir veya glarjin de bu amaçla kullanılabilir (1, 13, 14). Glukokortikoidle ilişkili hiperglisemide NPH ve glarjin insülinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki insülinin benzer etkinlik gösterdiği görülmüştür (23). Tedavi yönetiminde sabah alınan glukokortikoidin hiperglisemi yapıcı etkisinin geceden sonra ortadan kalkabileceği göz önüne alınarak hastaları gece ve/veya sabah gelişebilecek hipoglisemiden korumak önemlidir (1, 23).

Bazal-bolus insülin tedavisi de glukokortikoid ilişkili hiperglisemi tedavisinde kullanılabilir. Bu durumda bazal insülin sabah glukokortikoid alınması ile beraber verilmelidir. Kısa etkili insülinlerin dozu öğlen ve akşam daha fazla olmalıdır (24). Kaydırma ölçekli (sliding scale ) insülin uygulaması önerilmez. Bu uygulamada önce açlık kan şekeri ölçülür ve ölçülen değere göre belirlenen dozlarda kısa veya hızlı etkili insülin uygulanır. Kaydırma ölçekli insülin uygulaması kan şekerinin yükselmesine izin verilen ve sonra düşürmek için yüksek dozda insülin yapmak durumunda kalınan bir uygulamadır. Glisemik dalgalanmalar ve hipoglisemi riski vardır. Uygun olan şeker düzeyi yükselmeden ihtiyaç duyulan dozda insülin uygulanması ve şeker düzeyinin hedeflenen aralıkta tutulmasıdır (4, 13, 22).

İngiliz kılavuzunda, önceden diyabeti olan kişilerde glukokortikoide bağlı hiperglisemi görülmesi durumunda, kişi

oral anti-diyabetik kullanıyorsa; metformin tek başına kullananlarda sülfonilüre ilavesi, metformin ve sülfonilüre beraber alanlarda sülfonilüre dozunun arttırılması, buna rağmen kan şekeri hala  $> 200$  mg/dl seyrediyorsa insülin eklenmesi önerilmektedir (2). Hali hazırda bazal insülin kullanmakta olan diyabet hastalarında bazal insülinin sabah yapılması ve akşam yemek öncesi kan şekere göre dozunun titre edilmesi önerilmektedir. Günde 2 kez karışım insülin kullananlarda sabah insülin dozunun günlük %10 arttırılarak şeker takiplerine göre düzenlenmesi gerekmektedir. Bazal-bolus insülin tedavisi alan diyabet hastalarında bazal insülinin sabah yapılmasının yanında öğlen ve akşam pre-prandiyal doz ihtiyacının artacağı akılda tutulmalıdır (2).

### **Glukokortikoidi keserken/azaltırken nelere dikkat edelim ?**

Glukokortikoid kesilmesinden sonra 24-48 saat içinde kan şekerinin normalleşebileceği bazen de hipergliseminin devam edebileceği bilinmelidir. Bu aşamada hipoglisemiye dikkat edilmelidir. Özellikle akşam glukokortikoid verilen hastalarda bu doz kesilince gece hipoglisemileri olabilir bu açıdan dikkatli olunmalıdır. İnsülin ve diğer anti-diyabetik ajanlarda (özellikle sülfonilüreler) gerekli doz azaltmalar yapılmalıdır (4, 14, 25).

### **Hastaneden taburcu olurken nelere dikkat edelim ?**

Glukokortikoid aynı dozda evde de devam edilecekse hastanedeki antidiyabetik tedavi aynen evde de devam edilmelidir. Glukokortikoid dozu azaltılacaksa uygun anti-diyabetik doz azaltımı yapılmalıdır (4, 14).

Glukokortikoid hastanede kesilip taburcu olmadan kan şekeri normal ise evde kapiller kan şekeri takibine gerek yoktur. Hastanın 3 ay sonra kontrole

çağrılması ve diyabet yönünden değerlendirilmesi önerilir. Glukoz ve HbA<sub>1c</sub> bakılır gerekli ise OGTT yapılabilir (4). Glukokortikoid hastaneden çıkarken kesilip kan şekerinin nasıl seyredeceği bilinmiyorsa, evde kapiller kan şekeri takibi yapılmalıdır. Başlangıçta günde 4 kez (tercihen açlık) bakılabilir. Kan şekeri yüksek seyrediyorsa anti-diyabetik ilaçlar doz azaltılarak verilmeye devam edilmelidir. Hastalara hiperglisemi semptomları ve kapiller kan şekeri ölçmeleri öğretilmelidir (4, 8).

Sonuç olarak; herhangi bir nedenle glukokortikoid tedavi verilecek tüm hastalar, glukokortikoid ilişkili hiperglisemi riski yönünden değerlendirilmeli, şeker takipleri yapılmalı ve gerekli durumlarda tedavi edilmelidir. Glukokortikoid ilişkili hiperglisemi gelişen hastalarda glukokortikoid tedavinin kesilmesinden sonra da glisemik bozukluğun sebat edebileceği unutulmamalı gerekli takip ve değerlendirme yapılmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Perez A, Jansen□Chaparro S, Saigi I, Bernal□Lopez MR, Miñambres I, Gomez□Huelgas R. Glucocorticoid□induced hyperglycemia. *Journal of diabetes*. 2014;6(1):9-20.
2. Roberts A, James J, Dhatariya K, Care JBDSII, Agarwal N, Brake J, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Medicine*. 2018;35(8):1011-7.
3. Gerards M, de Maar J, Steenbruggen T, Hoekstra J, Vriesendorp T, Gerdes V. Add-on treatment with intermediate-acting insulin versus sliding-scale insulin for patients with type 2 diabetes or insulin resistance during cyclic glucocorticoid-containing antineoplastic chemotherapy: a randomized crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(10):1041-4.
4. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinology and metabolism*. 2017;32(2):180.
5. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 2011;50(11):1982-90.

6. Liu X-x, Zhu X-m, Miao Q, Ye H-y, Zhang Z-y, Li Y-m. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;65(4):324-32.
7. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes care*. 2011;34(2):256-61.
8. Radhakutty A, Burt MG. Management of endocrine disease: critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *European journal of endocrinology*. 2018;179(4):R207-R18.
9. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling Z-C, Andersson A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(8):2094-8.
10. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(4):274-7.
11. Van Raalte D, Ouwers D, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *European journal of clinical investigation*. 2009;39(2):81-93.
12. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World journal of diabetes*. 2015;6(8):1073.
13. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(1):86-90.
14. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine Practice*. 2009;15(5):469-74.
15. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):1789-96.
16. Tadros M, Clarke H, Gopalani R, Palma S, Shwin M. Impact of serial blood glucose monitoring and treatment in patients with corticosteroid-induced hyperglycemia in the inpatient setting. 2019.
17. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*. 2020;43(Supplement 1):S14-S31.
18. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavalle-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5(1):1-7.
19. Association AD. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S193-S202.
20. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(2):96-102.
21. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Salem CB. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug safety*. 2015;38(12):1153-68.
22. Grubu DMÇvE. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2020(14):242-3.
23. de Adana MSR, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, Garcia-Torres F, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;110(2):158-65.
24. Burt M, Drake S, Aguilar-Loza N, Esterman A, Stranks S, Roberts G. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Internal medicine journal*. 2015;45(3):261-6.
25. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(11):748-56.

## DIYABETİK AYAK ÜLSERİ TEDAVİSİNDE VASKÜLER VE DİĞER CERRAHİLERİN YERİ

Prof. Dr. Hakan UNCU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Erişkin nüfusun %1'inde, 65 yaş üzeri nüfusun ise % 4'ünde ekstremitelerde kronik yaralar oluşmaktadır. Kronik ekstremitte yaralarının görülme sıklığında ilk sırada vasküler ülserler, ikinci sırada ise diyabetik ülserler yer almaktadır.

Nöropatik ayak ülserleri olarak da adlandırılan diyabetik ayak yaraları başta endokrinologlar ve cerrahlar olmak üzere çok farklı branşlardan hekimleri yakından ilgilendirmektedir. Ülkemizde çok iyimser bir bakışla diyabet oranını %10 kabul etsek bile, en az 2 milyon diyabetik ayak hastası olduğu sonucu ortaya çıkar. Bu hastaların önemli kısmının zorunlu amputasyon gerçeği ile karşı karşıya kalması, durumun ciddiyetini ortaya koyabilir. Non-travmatik ekstremitte amputasyonlarının en az % 40-70'i diyabet sebebi ile yapılmaktadır. Dünyanın herhangi bir yerinde artık her 20 saniyede bir kişiye diyabet sebebi ile amputasyon yapılmaktadır. Ampute hastaların yarattığı sosyal ve ekonomik sorunlar bir yana, %50'si yaklaşık 3 yıl içinde hayatını kaybetmektedir (1).

Amputasyona kadar giden bu süreçte diyabetik ayağın ortaya çıkışında suçlanan üç temel faktör nöropati, infeksiyon ve iskemidir. İnfekte olan diyabetik ayaklarda yara iyileşmesi ciddi olarak gecikmekte, hospitalizasyon ve amputasyon riski asgari %50 oranında artmaktadır (2). İnfeksiyonla baş etmek zordur. Fakat bundan daha zor olanı ise, iskemi ve diyabetik ayak birlikteliğinde

tedaviyi gerçekleştirmektir. Diyabetli hastada kritik iskemi gelişme riski, diyabet olmayana oranla 5 kat fazladır. Diyabetik ayak hastalarında kritik iskemi tablosu mevcut ise; bu hastaların %25'i hayatını kaybetmekte, yaklaşık % 25'i ise ekstremitelerini kaybetmektedir. Diyabetik ayak yarası hem eklem/kemiğe ilerlemiş, hem de ayakta infeksiyon ve iskemi ile birlikte ise, amputasyon oranı %100'e çıkmaktadır. Bu sebeple diyabetik ayak hastasını kabul eden bir cerrahın ilk yapması gerekenler, ayakta infeksiyon/osteomyelit varlığını ve hastanın arteriyel/venöz ek bir patolojisi olup olmadığını incelemek, doğru tanı yöntemlerini kullanarak doğru evlendirmeyi yapmaktır. Tedavinin başarısı ancak böyle mümkündür. Fakat maalesef ayakta yara ile başvuran hastaların %50'sine hiçbir tanısal işlem yapılmaksızın, pomat sürmek veya sadece ampirik bir antibiyotik önermek gibi hatalı tedaviler ile çözüm aranmaktadır. Bir cerrah yapacağı doğru tedaviler ile ampute edilecek olguların %85'ini önleyebilir. Bunun da ilk şartı, endokrinoloji hekimi, olmayan merkezlerde ise dahiliye hekimi ile uyumlu çalışmak ve glisemi kontrolünde başarılı olmaktır. Yaşam tarzı, ayak bakımı ve ayakbakımlar çok önemlidir. Çünkü diyabetik ayak yarasında en iyi sonuç, tabii ki ülser açılmasını önleyerek alınır. Önlemek her türlü tedaviden üstündür. Diyabetik ayak ülserlerinde cerrahın yapması gereken tedaviler aşağıdaki 9 maddede açıklanabilir:

1. Debridman ve yara yatağının hazırlanması,
2. Kan akımının restorasyonu,
3. Yara bakımı ve pansumanlar,
4. Yükten kurtarma / Off-loading/,
5. Yardımcı tedaviler,
6. Yeni tedaviler,
7. Açık yarayı kapatmak,
8. Biyomekaniği düzeltici ameliyatlar,
9. Minor ve majör amputasyonlar.

Hasta diyabetik ayak yarası ile başvurduğunda yaranın bakımında uymamız gereken tedavi protokolü TIME konseptidir (Tissue debridment, Infection control, Moisture balance, Epithelization). Cerrahin hiç vazgeçemeyeceği uygulama ise debridmandır. Nekrotik devitalize dokular debridman ile yaradan uzaklaştırılmakta, infeksiyon riski azalmakta, granülasyon artışı sağlanarak yara iyileşmesine hız kazandırılmaktadır (3). Çok farklı debridman yöntemleri olmakla birlikte, cerrahların ilk tercihi ameliyathanede bistüri ve küretler ile yapılan cerrahi debridmanlardır. Yarada infeksiyonu tesbit etmek için ise, doku kültürleri alınmalı ve antibiyogram sonucuna göre uygun sistemik antibiyotik kullanılmalıdır. Diyabetik ayak ülserlerinde kültürde çoğu zaman birden fazla bakteri izole edilmektedir. MRSA ile karşılaşılma oranı %30'dur. Osteomyelit varlığında antibiyotik tedavisine 4-6 hafta devam edilmesi gerekir. Diyabetik yaralar için topikal antibiyotikli pomatlar oldukça sık kullanılıyor olsa da, yanlış bir uygulamadır, hiçbir uluslararası yara tedavi klavuzu topikal antibiyotik kullanımını önermemektedir. Öte yandan, bir çok diyabetik yarada derinde apse veya tünel olduğu ve o derinliğe inilerek agresif bir direnaja gerekliliği bütün cerrahların kabul ettiği bir yaklaşımdır. Bir diyabetik ayakta cerrahi girişim akla geliyor ise, tartışmasız yapılmalıdır, çünkü çoğu zaman ameliyat en konservatif tedavi olabilmektedir.

Diyabetik ayak yaralarında dokunun yeterli arteriyel beslenmesi sağlanabilirse, büyük fayda o zaman sağlanmaktadır. Çünkü diyabetik ayak ülserlerinin yarısında fizyopatolojide iske mi bulunmakta ve amputasyon sebebi olarak en önemli etmen iskemi olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla tıkanmakta olan damarlar infrapopliteal distal arterlerdir. Doppler ultrasonografi, ankle-brachial index (ABI) ölçümleri ve gerektiğinde anjiyografiler ile doğru tanı konmalıdır. BT anjiyografi veya MR anjiyografi yerine klasik dijital anjiyografi tercih edilmelidir. Aynı seansta kronik tıkalı damarlara girişimsel radyoloji ile yapılan başarılı anjioplasti ve stent uygulamaları sonrası yara hızla iyileşebilir. Bir diğer başvurduğumuz tedavi yöntemi ise, ven greftleri ile yaptığımız distal bypasslardır ve endovasküler girişimlerden daha uzun ömürlüdürler. Artık günümüzde çok daha distal arterlere bypass yapabilmekteyiz. A.dorsalis pedis'e safen ven grefti ile yapılan bypasslarda 5 yıllık açıklık oranı %70'lere yükselmiştir (4). Bazı hastalarda ise hibrid girişimler yapılmaktadır. Çünkü sonuçta iyi kanlanan ekstremitte, kolay iyileşebilen yara demektir. Yaranın iyileşmesinde, doğru pansuman yapılması kanıt A düzeyinde vazgeçilmezdir. Fakat endüstrinin markette bulundurduğu hiçbir pansuman ürünü tedavide mucize yaratamaz. Kullanılacak doğru ürünü hekim seçmelidir. Yanlış malzeme seçimi hastaya zarar da verebilir. Granülasyon dokusu var ise köpük malzemeler, infeksiyon/eksuda şiddetli ise hidrofiber veya aljinatlar kullanılır. Bunların gümüşle kombine edilmiş formları da vardır, enfekte yaralarda tercih edilmektedir (5). Bir diğer tercih ettiğimiz ürün grubu ise, hyalüronik asit veya kollajen içeren örtülerdir. Pasif pansumanlardan başka, son yıllarda önem kazanan bir diğer ürün grubu negatif basınçlı aktif pansumanlardır. Aktif pansumanları uyguladığı-

mızda, ödemi ve eksudayı kontrol ederek, mekanik uyarı ile granülasyonu ve anjiogenezi uyarmış oluruz. Negatif basınçlı uygulamalar, VAC (vacuum-assisted closure) olarak da bilinmektedir. Kullanımlarında en sık karşılaşılan hata ise, debridman yapılmaksızın doğrudan yara üzerine uygulanmalarıdır.

Bunlardan başka kronik yarada önemli yer tutan bir tedavi uygulaması da, “off-loading” adıyla bilinen yaralı bölgeye olan basıncı azaltmak amacı ile yapılan yükten kurtarma işlemleridir. Bu da, total temas alması ve özel üretilen daha konforlu cihazlar, ortezler ile mümkün olur (6). Yükten kurtarmak için özel tabanlıkların ve kişiye özel analiz ile hazırlanan ayakkabıların da yaranın durumuna göre kullanılması gerektiğini önemle hatırlatmak gerekir. Hiperbarik O<sub>2</sub> ve topikal O<sub>2</sub> uygulamaları yardımcı tedavilerdir. Diyabetik ülser tedavisinde tedaviye katkı sağlayabilirler, ancak ilk tedavi veya temel tedavi olarak düşünülmemelidir. Buraya kadar sözü edilen tedavi seçeneklerinden başka, diyabetik yaralarda son yıllarda ümit veren yeni bir tedavi yöntemi de, epidermal growth faktörlerin kullanılmasıdır. Bu faktörler intralezyoner injeksiyon olarak uygulanabildiği gibi, topikal jel /pomat olarak da kullanılmaktadır ve enfekte olmayan seçilmiş yaralarda başarılı sonuçlar kaydedilmektedir (7).

Açık yarayı kapatmak için tam kat deri greftleri, epidermal greftler, lokal veya pediküllü farklı flepler kullanılabilir. Son yıllarda sanayinin geliştirdiği deri eşdeğerleri ve kollajen matriks ürünleri ile de açık yaralar yüksek başarı oranları ile kapatılmaktadır (8). Gerçek deri veya deri eşdeğerleri ile 6 ay içinde %60’ın üzerinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Cerrah hangi yönteme karar verirse versin, en önemli nokta, yarada kapatma işlemi öncesi yeterli granülasyonun sağlanması ve infeksiyonun olmadığına ortaya konmasıdır.

Diyabetik ayak hastalarına diyabetik ayak cerrahları tarafından yapılan diğer önemli girişimler ise, çekiç parmak, pençe ayak, Charcot ayağı gibi deformiteler için yapılan ameliyatlardır. Kemik dokunun traşlanması, achiloplastiler, internal veya eksternal fiksatör kullanılarak yapılan artrodezler gibi farklı girişimler gerçekleştirilmektedir (9). Fakat bu ameliyatların sonrasında yaklaşık 1/3 oranında ülser nüksü olacağı da bilinmelidir.

Yarayı iyileştirme şansımızın olmadığı olgularda, cerrahların duraksamadan vermesi gereken karar doğru seviyeden amputasyon yapılmasıdır. Başlık, “Diyabetik ayak tedavisinde cerrahinin yeri” olunca, amputasyonları unutmamak gerekir. Tecrübe gerektiren önemli ameliyatlardır. Yanlış seviyeden veya hatalı olarak yapılan amputasyon sonrası çok kısa sürede, hatta hastaneden henüz taburcu olamadan re-amputasyon zorunlu olmaktadır. Öte yandan 5 yıllık mortalite meme kanserinde %20, kolon kanserinde %50 iken, dizüstü amputasyonlarda %50’den daha fazla olduğu konusu da hatırdan tutulmalıdır. Bu sebeple hastayı parmak amputasyonu, hatta transmetatarsal veya Lisfrank amputasyonu ile taburcu edebilmek bir cerrahi başarı olarak kabul edilmelidir. Bu sayede hasta protez gereksinimine ve bir başka kişinin yardımına ihtiyaç duymadan hayatına devam edebilmektedir (10).

Arzu edilen, agresif cerrahi girişimlere ihtiyaç kalmaksızın diyabetik ayak yaralarının iyileştirilmesidir. Fakat öte yandan “cerrahi”, çaresizliğimiz içinde adeta çölde hızla koşacağımız bir vaha gibidir. Unutulmamalıdır ki, doğru ellerde diyabetik ayak ülserlerinin %50’si 6 ay içinde iyileşebilir ve majör amputasyon oranı %10’dan fazla olmaz.

### Kaynaklar

1. Dalla Paola L, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies

- for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2:431-447
2. Lipsky BA. A current approach to diabetic foot infections. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1:253-260
  3. Frykberg RG, Wukich DK, Kavarthapu V, et al. Surgery for the diabetic foot: a key component of care. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;36(S1):1-5
  4. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003; 37:307-315
  5. Ming Lim JZ, Lynn Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J Royal Soc Med* 2017; 110:104-109
  6. Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Antoniadou, et al. Current concepts for the evaluation and management of diabetic foot ulcers. 2018; 3:513-525
  7. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, et al. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2016;22:569-578
  8. Shevchenko RV, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface*. 2010 ; 7: 229–258.
  9. Phyto NH, Kavarthapu V, Edmonds M. The orthopaedic contribution to modern diabetic foot care. *The Diabetic Foot J* 2019; 22:12-16
  10. Uncu H. Amputations in the diabetic foot: when and at which level. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2010; 3:106-114



## OAD - İNSÜLİN KOMBİNASYONUNDA İNSÜLİN KULLANIMI

Prof. Dr. Kamile GÜL  
Gaziantep Liv Hospital

Diyabeti olmayan sağlıklı bireylerde insülin salgılanması, yemeklerden hemen sonra ortaya çıkan insülin pikleri ve sürekli bazal insülin salgısı ile karakterizedir. Sağlıklı bir birey tarafından üretilen insülin miktarı genellikle 18 ile 40 U/gün veya 0.2-0.5 U/kg/gün arasındadır. Bazal insülin sekresyonu yaklaşık 0,5-1,0 U/saattir. Bazal insülin: Açlıkta, öğün aralarında ve gece boyunca uyku sırasında besin tüketilmeyen dönemlerde sürekli salgılanır. Öğün aralarında ve gece boyunca KC glukoz üretimini azaltır. Tüm gün boyunca normale yakın glukoz seyrini sağlar. Sağlıklı bir pankreas tarafından salgılanan toplam insülinin %50'sinin bazal koşullar altında salgılanır.

Prandial insulin Besin tüketimine yanıt olarak salgılanır. Besin tüketimi sonrası glukoz artışını sınırlar. Besin alımından hemen sonra artar ve yaklaşık 1 -2 saat sonra zirve yapar. Geriye kalan% 50'yi oluşturan uyarılmış insülin salgısı, eksojen uyarılara yanıt olarak salgılanır.

Tip 2 diyabetes Mellitus (DM), insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. Tip-2 DM doğası gereği progresif seyirli bir hastalıktır. Tanı sırasında %50 olan beta hücre fonksiyonu, diyabet tanısı konduktan sonraki ilk 2 yıl içinde yaklaşık %70 azalmaktadır, tanıdan 6 yıl sonra ise fonksiyon %26'ya inmektedir (UKPDS). Tip 2 diyabetiklerde başlangıç tedavisinden bağımsız olarak, glisemik kontrol progresif olarak kötüleşir ve yeterli glisemik kontrolü sürdürmek için insülin tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Mevcut tedavi ile hedef glisemi kontrolü

sağlanamıyorsa: Genel değerlendirme yapılmalı, medikal beslenme tedavisi - egzersiz planı kontrol edilmeli, fokal enfeksiyon odağı gibi regülasyonu bozabilecek nedenler araştırılmalıdır. Bunlara rağmen glisemi regülasyonu sağlanamıyorsa tedavi yoğunlaştırılmalıdır.

Tedavi değişikliği sırasında: Yaşam tarzı düzenlemeleri tip 2 diyabet tedavisinin mihenk taşıdır ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır. Çok sayıda insülin-dışı antihiperglisemik ilaç mevcut olmakla birlikte; metformine ek olarak kullanılan ikinci OAD'nin A1C'yi %0.8-1 civarında, Üçüncü OAD'nin ise A1C'yi %0.3-0.5 oranında düşürebileceği göz önüne alınmalıdır. A1C belirlenen hedefin >%1.5 ise çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve injeksiyonlu (insülin ya da GLP-1A) tedavilerden biri tercih edilmelidir. Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir.

İnsülin tedavisi planlanırken hasta için en uygun insülin rejimini seçmek önemlidir. İnsülin rejimi seçerken, T2DM'nin uzun vadeli ilerleyici doğasını ve muhtemel yoğunlaştırma ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın yoğunlaşma ile başa çıkabilme becerisi başlangıç rejiminin seçimini belirlemede önemlidir. İnsülin tedavi protokollerinin özellikleri tabloda verilmiştir.

### **Neden bazal insülin?**

Genellikle kullanımı pratik ve hastayı ikna etmek kolay olduğu için çoğu hekim tarafından tercih edilendir. Açlık kan şekeri yüksek, tokluk kan şekeri OAD ile kontrol

	<b>Bazal</b>	<b>Bazal-bolus</b>	<b>Hazır Karışım</b>
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	↓↓(%30-%50 HbA <sub>1c</sub> ≤%7,0)	↓↓↓↓	↓↓↓
<b>AKŞ kontrolü</b>	Daha iyi	Daha iyi	Daha kötü
<b>TKŞ kontrolü</b>	Daha kötü	Daha iyi	Daha iyi
<b>Kullanım Zorluğu</b>	Daha kolay	Daha zor	Orta
<b>İnsülin dozu (kg)</b>	+	+++	++
<b>Hipoglisemi</b>	+	+++	++
<b>Kilo artışı</b>	+	+++	++

<b>HAZIR KARIŞIMLAR(Premix)</b>	<b>BAZAL-BOLUS İNSÜLİN</b>
Daha az enjeksiyon	Yemek düzeni esnek
Düzenli günlük yaşam	Fizyolojiye en uygun
Sınırlı kognitif fonksiyonlar	İyi glisemik kontrol
Sınırlı sağlık sistem desteği	Değişken günlük yaşam
Gereksiz hiperinsulinemi	Etkin postprandial kontrol
Fizyolojik mekanizmanın yeterince taklit edilememesi	İstekli ve iyi kognitif fonksiyonlar, Kullanım zorluğu, eğitim gerekliliği. Yeterli destek sistemi

edilebilen, gün içi glukoz oynamaları az olan kişilerde uygundur.

**Bazal insülinler:** İyi kontrol edilemeyen Tip 2DM hastalarında genel hiperglisemiye katkıda bulunan ana faktör açlık hiperglisemisidir. Bu nedenle önce açlık düzeltilmelidir. Bazal insülin tedavisi endojen bazal insülin sekresyonunun fizyolojik profilini taklit eder. Açlık durumunda, öğünler arasında ve gece boyunca plazma glikoz seviyelerini kontrol eder. Bazal insülin kullanımı, açlık glikozunu normalleştirir ve glukotoksitesiteyi azaltarak yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını azaltır. Böylece Bazal insülin diyabetli hastalarda tüm glukoz profilininin düzelmesine katkı sağlar

İdeal bir bazal insülin glisemik kontrol hedeflerine ulaşılmasını sağlamalı, gün içinde glisemik dalgalanmalara neden olmamalı, belirgin pik etki göstermemeli, hipoglisemi riski düşük olmalı,

kilo artışına neden olmamalı ve etki süresi 24 saate yakın veya üzerinde olmalıdır. Kısaca özetlemek gerekirse etkili, güvenli ve kolay uygulanabilir olmalıdır.

Bazal insülinler etki sürelerine göre orta, uzun ve ultra uzun etki süreli bazal insülinler olarak sınıflandırılabilir:

**Orta etki süreli insülinler:** NPH (neutro protamine hagedorn)

Uzun etki süreli analog insülinler: detemir ve glarjin U-100

**Ultra uzun etki süreli analog insülinler:** glarjin U-300 ve degludec insülin  
Son yıllarda patent süresi biten analog insülinlerin biyobenzerleri üretilmiştir. Biyobenzer analog insülinler, orijinal insüline benzer etki profiline sahiptir.

Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda bazal insülin tedavisi; Başlangıç HbA<sub>1c</sub>: %8.5-10 ise yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisi ile birlikte, hastalık ve hastaya özgü faktörler

Etken madde	Form	Görünüm	Etki başlangıç	Etki piki	Etki süresi	Gebelik kategorisi
<b>NPH</b>	Human	Bulanık	1-3 saat	4-6 saat	12-16 saat	B
<b>Detemir</b>	Analog	Berrak	60-90 dakika	6-8 saat	18-20 saat	B
<b>U-100 glarjin</b>	Analog	Berrak	60-90 dakika	8-12 saat Belirgin piki yok	20-24 saat	C
<b>U-300 glarjin</b>	Analog	Berrak	6 saat	12-16 saat	36 saat	C
<b>Değludec insülin</b>	Analog	Berrak	30-90 dakika	Pik yok	42 saat	C
<p>✓ G1a - 100 (0,3 U / kg) 22 ± 4 saate kadar glikoz düşürücü aktivite</p> <p>✓ İdet (0,4 U / kg) 21,5 ± 3,3 saatlik kan glukoz düşürücü etki. iDet'in doza bağlı bir etki süresine sahip, 0,4 Ü/ kg veya daha büyük dozlar, yaklaşık &gt;20 saat bir etki süresi sergiler, 0,4 Ü/ kg'dan daha düşük dozlar kabaca 14 saatlik bir etki süresi sağlayabilir</p>						

dikkate alınarak, bazal insülin verilmesi önerilir. Başlangıç HbA1c  $\geq$  %10, APG>250 mg/dl veya random PG>300 mg/dl olan ya da kilo kaybı, hiperglisemi semptomları ve ketonüri gibi insülin eksikliği bulguları olan hastalarda bazal insülin tedavisi tercihan bazal-bolus tedavinin bir komponenti olarak, bir kontrendikasyon yoksa metformin ile birlikte kullanılır.

**Daha önceden tanı almış tip 2 DM'de bazal insülin tedavisi :** Klinik uygulama kılavuzları, OAD'ler ve GLP1-RA ile yetersiz kontrol edilen Tip 2 DM'li kişilerde bazal insülin (BI) tedavisinin eklenmesiyle tedavinin yoğunlaştırılmasını önermektedir. Hastalığın seyri sırasında HbA1c hedefine ulaşamıyorsa veya glisemik hedefler sürdürülemezse yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisine ikinci ilaç olarak bazal insülin eklenebilir. Özellikle HbA1c  $>$ %8.5 olan hastalarda en etkili yoldur. Metformine ikinci bir OAD ya da GLP-1Aeklendikten 3 ay sonra HbA1c $>$ %8.5 ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşamıyorsa üçlü kombinasyonda da bazal insülin kullanılabilir Tip 2 DM'de bazal insülin

başlanması için endojen insülin rezervi gereklidir.

Bazal İnsülin tedavisi iki aşamada incelenebilir:

**1. Başlangıç ve titrasyon aşaması;** birçok klinik çalışmada tedavinin ilk 8-12 haftası olarak tanımlanır

- Son kılavuzlar, BI tedavisi: 10 U/gün veya 0,1-0,2 U/kg/gün başlanmasını
- Titrasyon AKŞ hedefine ulaşmak için her 3 günde bir yapılmasını önermektedir
- BI dozundaki genel artışın %89'u ilk 12 haftada meydana gelmektedir (başlangıç 0.16 Ü/kg; 12. haftada 0.40 U/kg; 24. haftada 0.45 U/kg)
- HbA1c ve AKŞ'deki iyileştirmelerin çoğu 12. haftada elde edilmiştir
- Gereği halinde günlük total doz ikiye bölünebilir.
- Ciddi hiperglisemi var ise: AKŞ $\geq$ 300mg/dl, HbA1c $\geq$ %10 gibi. Doz 0.3-0.4 IU/kg olarak başlanabilir.

**2.İdame fazı:** İnsülin dozunun daha stabil olduğu ve daha az ayarlama gerektiren dönemdir.

Uzun etkili analog insülinlerin etki süresi yetersiz kaldığında, özellikle nokturnal hipoglisemisi olan hastalarda, glisemik dalgalanması olanlarda ultra uzun etkili analog insülinler kullanılabilir, **Nereye kadar titrasyon? Aşırı Bazalizasyon:** Tedavi kılavuzları bazal insülin dozu için kesin bir üst sınır vermez. Çok Fazla Bİ, Çok fazla etki anlamına gelmemektedir. Artan bazal insülin dozu ile glisemik tedavi arasında doğrusal olmayan bir ilişki var. Bu durum 0.3 Ü/kg/gün üzerindeki BI dozlarında belirginleşir. Bİ bir 'tavan etkisine' sahiptir ve bu değer de 0.5 U/kg gün dozudur. Bİ dozu arttıkça, açlık glikozu ve HbA1C'deki azalma daha az, kilo alımı ve hipoglisemi riski daha fazla olur.

Sonuç olarak

- Tek başına bazal insülin, en uygun

başlangıç insülin rejimidir.

- Nispeten basit ve kabul edilebilirliği yüksektir.
- Erken insulinizasyon, insuline daha kolay başlama ve daha yaygın insülin kullanımı,
- Sık aralıklı insülin tedavisine geçişte kolaylık,
- Hipoglisemi sıklığında azalma,
- AKŞ' ye ek olarak, gece boyu beta hücre istirahati sonucu postprandiyal insülin yanıtın da düzelme,
- Günde tek doz veya insülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda, ikinci bir doz bazal insülin kullanılması gerekebilir.
- Yeni geliştirilen ultra uzun etkili veya konsantre insülin analogları olan degludec ve U300 glargin, bazal insülin olarak genellikle günde tek doz yeterlidir.

## DIYABET VE ÖZEL DURUMLAR

Uzm. Dr. M. Emre URHAN

Erciyes Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri

### **Diyabetik hastanın kolonoskopiye hazırlanması**

Diyabetiklerde (DM) azalmış mide boşalması ve uzamış kolonik transit zamanı mevcuttur. Kabızlık daha sık görülmektedir. DM, yetersiz ve komplikasyonlu bir endoskopik hazırlık açısından bağımsız risk faktörüdür (1,2). Amerika ve Avrupa endokrin/gastroenteroloji cemiyetlerinin bu konuda bir kılavuzu yoktur. Endoskopik hazırlık için üzerinde ortak konsensus sağlanmış standart bir rejim önerisi yoktur. İşlem öncesi 1-4 gün düşük lifli diyet ve son gün sadece sıvı diyeti verilmelidir. Bu süreçteki düşük lifli diyet ve insülin dozundaki azaltılma tip 1 DM'de ketoasidozu tetikleyebilir (3).

Endoskopik işlemler için rutin hastane yatışı önerilmemektedir. İşlem öncesi ve işlem günü daha yakın glukoz takibi yapılmalıdır. İnsülin kullananlarda bu süre zarfında 4-6 saatlik takipler ile kan glukozu kontrol edilmelidir. İnsülin kullanan hastalar mümkünse ilk vaka olarak alınmalıdır (4,5).

Diyabetiklerde ön planda polietilen glikol gibi daha güçlü kolon temizleyicileri tercih edilmelidir. Diyabetik nefropatisi olanlarda kolon hazırlığı sırasında renal fonksiyonlara dikkat edilmelidir ve bu hasta grubunda da ilk seçenek olarak da yine polietilen glikol kullanılmalıdır. Oral piridostigmin verilmesi kolon hazırlığını kolaylaştırabilir. Polietilen glikole lubiprostan eklenilmesi kolon hazırlığında daha etkili

bulunmuştur. Sodyum fosfat bazlı preparatlar daha ciddi sıvı ve elektrolit bozukluğu yapabilmektedir. Magnezyum sitrat bazlı preparatlar sıvı ve elektrolit bozukluğu açısından daha güvenilirdir, ancak renal yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (2,4).

Kolonoskopi hazırlığında diyabet tedavisindeki düzenleme önerileri şekil 1'de gösterilmiştir (4). Kliniğimizde işlem günü oral alımı kapalı olan hastaya GİK (glukoz insülin potasyum) solüsyonu başlanmaktadır. Bu amaçla; 500 cc %5 dekstroza (Dx) 10 ünite veya %10 Dx'e 15 ünite kristalize insülin ve 1 ampul potasyum klorür (KCL) eklenir ve 100 cc/h'den infüzyon başlanır ve takibe göre hız titre edilir.

### **Diyabetik hastanın Pozitron emisyon tomografisi PET-BT öncesi hazırlanması**

İşlemin uygun kalitede görüntülenmesi ve yorumlanması için titiz bir ön hazırlık gerekmektedir. 18F-Florodeoksiglukoz (F18 FDG) yapısal olarak glukozla çok benzediğinden hücre içine girmek için glukoz ile yarışır. Akut hiperglisemi beyin ve neoplastik dokuda FDG tutulumunu azaltır. Kronik hipergliseminin ise tümör tutulumu ve lezyonun tanınmasındaki etkisi minimaldir. FDG tutulumunun diyetsetel glukoz ile inhibisyonunu engellemek için 4-6 saat açlık gerekmektedir. İşlemden 2 saat öncesinden 1 litre su içilmeye başlanmalıdır. Bu süreçte kahve ve

kafeinli içecekler önerilmez. İşlemden 24 saat öncesinden yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı diyetle geçilmelidir. Steroid, fenotiazin, lityum, trisiklik antidepresan, fenotoin, tiazid, isoniazid ve efedrin türevi ilaçlar kan glukozunu yükseltebilmesine rağmen kesilmesi önerilmemektedir (6,7).

Metformin kullananlarda; sıklıkla kolonda ve daha az ince bağırsakta olmak üzere yaygın ve diffüz şekilde fizyolojik FDG tutulumu görülür. Genel görüş metforminin işlemden 2 gün öncesinden kesilmesidir. Ancak 3 gün öncesinden kesilmesini önerenler de vardır. Sulfonilüre gibi sekretagog kullananlarda; işlem sürecinde kesilmesi daha uygundur. Tiazolidinedionlerin kesilmesine gerek yoktur. Diğer oral antidiyabetiklerin kesilmesine gerek yoktur ve sabah geç saatlerde önerilmektedir (6,7). İşlem sabah erken saatlerde ise; önceki gece orta etkili insülin yapılabilir, ancak uzun etkili insülin az da olsa işlemi etkileyebilir. Kahvaltı işlemden sonra yapılmalıdır. İşlem sabah daha geç

yada öğleye doğru ise; 7:00 gibi normal kahvaltı yapıp rutin insülin dozu yapılmalıdır. Subkutan/hızlı insülininden 4 saat sonra veya kısa etkili insülininden 6 saat sonra işlem yapılabilir. Sabah uzun etkili insülin tercih edilmez. İşlem öğleden sonra yapılacaksa sabah 8:00'den önce hafif bir kahvaltı yapılabilir (8). İşlem günü parmak ucu glukoz takibi yapılmalıdır. İşlemin yapılabilmesi için farklı kan glukoz eşikleri önerilebilmesine rağmen genel öneri <200 mg/dl olmasıdır. European Association of Nuclear Medicine (EANM) glukoz>200 mg/dl ise insülin yapılmasını önermektedir. Birkaç çalışmada işlemden en az 1 saat öncesinde intravenöz (IV) bolus kristalize insülin yapılabileceği vurgulanmıştır (6,8).

### Enteral ve parenteral nütrisyon başlanan diyabetik hastanın tedavisinin düzenlenmesi

Total parenteral nütrisyon (TPN) ve enteral nütrisyon (EN), malnütre hastalarda birçok komplikasyonu önlediği gibi

	İşlemden önceki gün	İşlem günü
Sulfonilüre SGLT2	verme	Oral açılana kadar verme
Metformin Meglitimid Akarboz Tiazolidinedion DPP4 inh. GLP1 analog.	Solid gıda aldığı sürece ver	Oral açılana kadar verme
Bazal insülin Premiks ve orta etkili insülin Bazal insülin+GLP1	Son 24 saatte; Tip 1 DM'de rutin dozun %50-80'ini ver Tip 2 DM'de rutin dozun %50'sini ver	Tip 1 DM 'de sabah rutin dozun %50-80'ini ver Tip 2 DM'de oral açılana kadar rutin dozu verme
Hızlı etkili insülin	Solid gıda aldığı sürece rutin dozu ver Glukoz > 200 mg/dl olursa düzeltici doz ver	Oral açılana kadar rutin dozu verme
İnsülin pompa Bazal doz	Solid gıda kesildiğinde bazal doz hızını azalt Tip 1 DM 'de rutin dozun %50-80'ini ver Tip 2 DM'de rutin dozun %50'sini ver	İşlemden önceki gece kapatılmaya kadar dozu azaltarak pompaya devam Hipoglisemi durumunda IV glukoz gerekebilir Oral açılınca rutin dozdan devam et

Şekil 1: Kolonoskopik hazırlıkta diyabet tedavisindeki düzenlemeler (2)

birçok komplikasyon ile de ilişkilidir. Yatan ve nutrisyon desteği alanlarda hiperglisemi sık görülmektedir ve bu durum da artmış mortalite ile ilişkilidir. Hiperglisemi TPN alanlarda %50'ye ve EN alanlarda %30'a varan oranlarda görülebilmektedir. TPN'den 24 saat içinde glukoz >140 mg/dl olması bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilir ve >180 mg/dl olması artmış pnömoni, akut böbrek yetmezliği ve yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda glukoz <70 mg/dl olması hipoglisemi olarak değerlendirilir ve artmış olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir (9,10). EN'de standart formüller düşük lipid (total kaloringin %30'u) ve yüksek kompleks karbonhidrat (total kaloringin %55-60'ı) içerir. Diyabetik formüllerin ise mevcut karbonhidrat içeriği monoansatüre yağ asitleri ile değiştirilir (total kaloringin %35'i) ve 10-15 gr/lt diyetsel fiber ile fruktoz içerir. Diyabetik formüllerin hiperglisemi, hemoglobin A1c (HbA1c) ve insülin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (10). Hiperglisemi, TPN için engel değildir, ancak nutrisyon içeriğini değiştirmek gerekebilir. İçerik olarak; en az 2 gr/kg/gün glukoz, 0.7-1.5 gr/kg/gün lipid emülsiyonları ve 1.3-1.5 gr/kg/gün aminoasit olmalıdır. Non-DM kritik hastalarda Dx verilme hızı 4 mg/kg/dk'yi geçerse hiperglisemi için ciddi bir risk oluşturur. Bu riski azaltmak için Dx miktarı 150 gr/gün ile sınırlandırılmaktadır (10,11). AACE(Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği) ve ADA (Amerikan Diyabet Derneği), kritik hastalıklar ile takip edilenlerde ve nutrisyon verilenlerde hedef glukoz olarak 140-180 mg/dl önermektedir. Kritik olmayan hastalıklarda hedef 100-140 mg/dl ve rastgele glukoz <180 mg/dl olmalıdır. Hipoglisemiye meyilli, şiddetli komorbiditesi olan ve hemodinamik olarak stabil olmayanlarda daha yüksek glukoz değerleri hedeflenebilir. DM olsun veya

olmasın nutrisyon ile beraber kapiller glukoz takibine başlanılmalıdır (9). DM olmayanlar da; 24-48 saat insülin ihtiyacı olmaksızın glukoz <140 mg/dl ise takip sıklığı azaltılıp kesilebilir ve glukoz >180 mg/dl ise veya sürekli biçimde düzeltici insülin ihtiyacı oluyorsa insülin başlanılmalıdır. DM'si olanlarda; glukoz >140 mg/dl ise insülin başlanılmalıdır. Düzeltici insülin, kan glukozu hedef dışında olduğunda, hedef düzeyler amaçlanarak uygulanan bolus kısa veya hızlı etkili insülinlerdir. Düzeltici insülin dozu, kan glukoz kontrol düzeyine, önceki insülin gereksinimlerine, nütrisyonadaki karbonhidrat içeriğine ve hastanın insülin duyarlılığına göre değişebilmektedir. Düzeltme dozları 4-6 saat aralıklarla hızlı veya kısa etkili insülinler ile yapılmalıdır (10).

EN verilenlerde glukoz >180 mg/dl olduğunda insülin verilmelidir. Non-DM veya hafif hiperglisemili vakalarda, başlangıçta düzeltici insülin seçilebilir ve bu vakaların 2/3'ünde düzeltici insülin etkin kontrol sağlamıştır. Daha yüksek hiperglisemilerde veya artmış düzeltici insülin doz ihtiyacında bazal insülin eklenmelidir. Hem subkutan (SC) hem İV insülin etkili bir kontrol sağlarken, kritik ve hemodinamik stabil olmayanlarda sürekli İV infüzyon en uygun seçenektir (12,13). DM olanlarda ise etkin kontrol sağlamak için 2/3'ünde düzeltici insüline günde 2 kez nötral protein hagedorn (NPH) eklenmesi gerekmiştir ve bu vakalarda erken glarjin ya da NPH eklenmesi daha iyi kontrol sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda; düzeltici insülin verilen ile günde tek doz glarjin verilen hastalar karşılaştırıldığında, glisemik kontrolün benzer oranda sağlandığı da gösterilmiştir (13). 6 saatlik aralıklarla NPH verilmesi, düzeltici insülin verilmesi ile ve 4 saatte bir NPH verilmesi ile karşılaştırıldığında daha etkili ve güvenli bulunmuştur. NPH ile bazal insülinin başa baş karşılaştırmalı çalışması olmamasına rağmen

men NPH'ın daha kısa etkili olup, doz titrasyonunun daha mümkün olması ve daha ucuz olmasından dolayı ön planda tercih edilebilir .Tip 1 DM'de analog insülinlerin NPH ve kristalize insüline göre daha az hipoglisemi yaptığı gösterilmiştir (10).

Bazı çalışmalar, TPN poşetine insülin eklemekten ziyade ayrı bir yoldan insülin infüzyonunun daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, TPN poşetine eklenilmesinin de etkili olduğu gösterilmiştir. DM'lilerde başlangıçta; her 10 gram karbohidrata 1 ünite kristalize insülin verilmeli ve glukoz hedefte değilse her 10 gram için verilen insülin dozunun kademeli olarak 0,5 ünite artırılması ile titre edilebilir. Non-DM hiperglisemi yönetiminde ise çok az çalışma vardır. Başlangıçta her 20 grama 1 ünite insülin ile başlanıp, glukoz>140 mg/dl ise 15 gram için 1 ünite insülin yapılması ile titre edilmesi önerilebilir (10). INSUPAR ( Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients) randomize kontrollü çalışmasında; TPN'ye kristalize insülin eklenilmesi ile SC glarjin'e düzeltici olarak verilen kristalize insülin tedavileri karşılaştırılmış benzer ve yeterli metabolik kontrol sağlanmıştır. TPN poşetine insülin eklenildiğinde emilim ile ilgili kayıp olabilmekle birlikte bu durumun ciddi bir kayıp oluşturmadığı düşünülmektedir. Sürekli verilen insülin infüzyonu, çoklu ve düzeltici dozlara göre glisemik varyasyonları önemli ölçüde azaltır ve daha az insülin ihtiyacı doğurur (14).

Nütrisyon verilen hastalarda hipoglisemi açısından da dikkatli olunmalıdır. Enteral tüp akışında aksaklık olursa; 50 cc/h %10 Dx başlanılmalı, uzun / orta etkili insülin dozunda azaltılma planlanmalı ve glukoz takip sıklığı artırılmalıdır. Parenteral nütrisyon yollarında aksaklık olursa; uzun / orta etkili insü-

lin dozunda ve rutin bolus insülin dozlarında azaltılma planlanmalıdır. Nütrisyon verilenlerde glukoz <70 mg/dl ise; %20 Dx 50-100cc verilmeli, 15 dk sonra <70 mg/dl ise tekrarlanmalı ve 50 cc/h % 10 Dx başlanılmalıdır. 15 dk sonra >70 mg/dl ise 1 saat sonra tekrar bakılmalıdır. >100 mg/dl olana kadar infüzyona devam edilmelidir. İV yol yok ise 1 mg glukagon intramusküler (İM) verilebilir (10).

### **Yoğun bakımda hiperglisemi yönetimi**

Yoğun bakımda takip edilen hastalar için ideal kan glukozu hedef aralığı için birçok öneri vardır; American College of Physicians DM'den bağımsız 140-200 mg/dl, Society of Critical Care Medicine 150-180 mg/dl, Canada Journal of Diabetes 108-180 mg/dl, World Journal of Diabetes DM'lilerde 140-180 mg/dl ve nörolojik ve cerrahi takipli hastalarda 110-140 mg/dl, Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği (TEMED) 140-180 mg/dl ve seçilmiş vakalarda hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dl, European Society of Cardiology akut koroner sendromda akut evrede <200 mg/dl değerlerini önermektedir. ADA 2020'de çoğu kritik ve kritik olmayan hastalıklar ile takip edilenlerde tekrarlayıcı >180 mg/dl ise insulin başlanılmasını ve 140-180 mg/dl arası tutulmasını önermektedir. Şiddetli komorbiditesi olanlar ve terminal dönemdekilerin ise >180 mg/dl değerlerini tolere edebileceği vurgulanmıştır. Hedef aralık için en etkili yöntem sürekli İV infüzyondur ve yönetimi ile ilgili farklı öneriler mevcuttur (15,16). Periferik dolaşım bozukluğundan dolayı parmak ucu ölçümleri hatalı düşük/yüksek olabilir. Bu durumlarda venöz/arteryel glukoz takibi gerekebilir. Başlangıçta 2-4 saatlik takipler ile yapılmalıdır; ancak dalgalanmalar/stabil olmayan ölçümlerde 30-60 dakikalık



takipler gerekebilir. Sürekli glukoz monitörizasyon yöntemleri ile daha standart ve sıkı takipler yapılabilir. Renal fonksiyonları uygun vakalarda; metforminin devam edilmesini destekleyen bazı hekim görüşleri vardır (15,16).

Kritik hastalıklar ile takip edilenlerde disglisemi olarak tanımlanan hiperglisemi, hipoglisemi, artmış glisemik variabilite ve azalmış hedefteki zaman artmış hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. Yaş, komorbid durumlar ve beslenme tipi glisemik durumu etkiler (15,17).

Stres ilişkili hiperglisemi, DM olmaksızın da yoğun bakımda sık görülen bir durumdur ve farklı tanımları mevcuttur. Patogenezinde; artmış proinflamatuar sitokinler ve kontraregülatuar hormonlar ile verilen Dx, steroid, katekolamin gibi tedavilerin karaciğerde glukoneogenezi ve periferde insülin direncini artırmasının rol oynadığı düşünülmektedir. ADA ve AACE; DM tanısı olmayanlarda glukoz >140 mg/dl ve DM tanısı olanlarda glukoz >250 mg/dl olmasını stres ilişkili hiperglisemi olarak tanımlamaktadır. Kritik hastalık durumlarında daha önce DM'si olmayanlarda da görülen geçici hiperglisemi durumudur. Olumsuz ve kötüye gidiş açısından bir göstergeçtir. İnsülin tedavisi ile sağlanan normoglisemi morbidite/mortaliteye olumlu katkı sağlar. Kritik tablo düzeldiğinde genelde hiperglisemi de düzelir. Ancak bu hastaların DM'ye yatkın olduğu düşünülmektedir. Yeni tanı DM'den ayırım için; HbA1c ve taburculuktan bir süre sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değerlendirme planlanabilir (18,19).

Glisemik varyabilite; hipoglisemi ve hiperglisemi düzensizlikleri ile giden akut dalgalanmalardır. Kritik hastalıklarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Kabul edilebilir aralık 40 mg/dl'dir. Hedef aralıktaki zaman; >%70 olması kritik hastalıklarda artmış klinikte dü-

zelme ile ilişkili bulunmuştur. DM'si olup HbA1c >%7 olması, <%7 olmasına göre ve DM olması olmamasına göre farklı mortaliteye sahiptir. Glisemik gap; yoğun bakıma geldiği andaki glisemi ile HbA1c'ye göre ortalama glisemi arasındaki farktır. DM hastalarında olumsuz sonuçların bir belirteçidir. >80 mg/dl olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Stres hiperglisemi oranı; yoğun bakıma geldiği andaki gliseminin HbA1c'ye göre ortalama glisemiye oranıdır. Mutlak hiperglisemiyi metabolik stresten ayırmada hassas bir biyomarkerdir (16,17).

NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) çalışmasında; 6100 yoğun bakım hastasında hedef olarak 80-108 mg/dl ile <180 mg/dl karşılaştırılmış ve <180 mg/dl grubunda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,02). Sıkı kontrol grubunda (80-108 mg/dl) ise kardiyovasküler mortalite ve hipoglisemi atakları daha sık görülmüştür (20).

Yoğun bakımda kan glukozu <70 mg/dl ise insülin durdurulmalıdır. 75-100 cc %20 Dx veya 150-200 cc %10 Dx 5-15 dk'da verilmelidir. 10-15 dk sonra <70 mg/dl ise tekrarlanmalı ve gerekirse 50-100 cc/saat %10 Dx devam edilmelidir. Ekstravazasyon ve tedavi sonrası hiperglisemi riskinden dolayı %50 Dx artık önerilmemektedir. 1 mg IM glukagon İV Dx'e alternatif olabilir. Ancak, malnütre ve karaciğer hastalığı olanlarda yeteri kadar etkili olmayabilir (18).

### Kaynaklar

1. Hayes A, Buffum M, Hughes J. Diabetic colon preparation comparison study. Randomized Controlled Trial Gastroenterol Nurs. Sep-Oct 2011;34(5):377-82.
2. Gonzalez MAA, Flores-Le Roux JA, Seoane A et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy. Randomized Controlled Trial Endoscopy. 2016 Nov;48(11):1003-1009.

3. Guidelines for Diabetic patients before endoscopy. The London Gastroenterology Partnership 2020.
4. Hochberg I, Segol O, Shental R, Shimoni P, Eldor R. Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical recommendations. Review United European Gastroenterol J 2019 Jul;7(6):735-740.
5. Wamae D, McHoy A. Endoscopy or colonoscopy guidelines for patients with diabetes. Practical Diabetes International April 2006 3(3):101-105.
6. Surasi DS, Bhambhani P, Baldwin JA, Almodovar SE, O'Malley JP. <sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. Review J Nucl Med Technol. 2014 Mar;42(1):5-13.
7. Finessi M, Bisi G, Deandrei D. Hyperglycemia and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, issues and problem solving: a literature review. Review Acta Diabetol. 2020 Mar;57(3):253-262.
8. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen JG, Giammarile F, Tatsch K et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Guideline Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Feb;42(2):328-54.
9. McMahon MM, Nystrom E, Brunschweig C, Miles J, Compher C. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. Practice Guideline JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Jan;37(1):23-36.
10. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. Review Curr Diab Rep. 2013 Feb;13(1):155-62.
11. Hongsermeier T, Bistrian BR. Evaluation of a practical technique for determining insulin requirements in diabetic patients receiving total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. Jan-Feb 1993;17(1):16-9.
12. Korytkowski MT, Salata RS, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy. Randomized Controlled Trial Diabetes Care. 2009 Apr;32(4):594-6.
13. Umpierrez GE. Basal Versus Sliding-Scale Regular Insulin in Hospitalized Patients With Hyperglycemia During Enteral Nutrition Therapy. Diabetes Care. 2009 Apr; 32(4): 751–753.
14. Oliveira G, Abuín J, López R, Herranz S, García-Almeida JM et al. Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. Clin Nutr. 2020 Feb;39(2):388-394.
15. Casillas S, Jauregui E, Surani S, Varon J. Blood glucose control in the intensive care unit: Where is the data? World J Meta-Anal 2019; 7(8): 399-405.
16. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. World J Diabetes. 2017 Mar 15; 8(3): 89–96.
17. Aramendi I, Burghi G, Manzanares W. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. Review Rev Bras Ter Intensiva . Jul-Sep 2017;29(3):364-372.
18. Derde S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Insulin treatment in intensive care patients. Review Horm Res . 2009 Jan;71(1):2-11.
19. Mifsud S, Schembri EL, Gruppeta M . Stress-induced hyperglycaemia. Review Br J Hosp Med (Lond) . 2018 Nov 2;79(11):634-639.
20. Finfer S, Chittock DR, Yu-Shuo S, Blair D et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. Randomized Controlled Trial N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1283-97.

## PREMATÜR ADRENARŞ VE KARDİYOMETABOLİK RİSK

Prof. Dr. Mehmet ALİ EREN  
Harran Üniversitesi  
Endokrinoloji BD

### ÖZET

Prematüre adrenarş (PA) ise bir klinik durumu belirtmekte olup, prepubertal dönemde artmış serum adrenal androjen öncülleri ile birlikte kızlarda 8 yaşından önce veya erkeklerde 9 yaşından önce klinik belirtilerin ortaya çıkmasıdır. Bu klinik belirtiler pubik kıllanma, aksiller kıllanma, yetişkin tipi vücut kokusu, yağlı saç veya cilt ve aknedir. PA obezite, azalmış insülin duyarlılığı ve dislipidemi gibi metabolik anormalliklerle ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle insülin direnci yüksek androjen düzeyleri ile yakın ilişkili olup kardiyometabolik bozukluğun en önemli nedenidir. Bu kişiler glukoz ve lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri takip edilmeli, kilo durumları kontrol altında tutulmalı ve aterosjenik olaylar açısından takip edilmeli ve periyodik değerlendirmeler yapılmalıdır.

Adrenarş terimi ilk olarak 1940'larda kullanılmaya başlanmıştır ve adrenal korteksteki morfolojik ve fonksiyonel değişimi tanımlamaktadır (1, 2). Tipik olarak 5-8 yaş civarında, zona retikulariste dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatı (DHEAS) ve androstenediondan oluşan adrenal androjen öncüllerinin (AAP) üretiminin artması şeklinde ortaya çıkmaktadır (3). Prematüre adrenarş (PA) ise bir klinik durumu belirtmekte olup, prepubertal kronolojik yaş için yüksek serum AAP konsantrasyonları ile birlikte kızlarda 8 yaşından önce veya erkeklerde 9 yaşından önce androjen etkisinin klinik belirtilerinin ortaya çıkması olarak tanımlanır (2). PA'daki bu hormonal artışın klinik yanması pubik kıllanma (prematür pubarş), aksiller kıllanma, yetişkin tipi vücut kokusu, yağlı saç veya cilt ve aknedir (4). Ayrıca erken pubertenin işaretleri olan kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testiküler/penil büyüme bu duruma eşlik etmemektedir (4). PA tanısı konulurken santral puberte, androjen üreten tümörler ve konjenital adrenal hiperplazi tanılarının dışlanmış olması gerekmektedir (2). PA nedeniyle ortaya çıkan prema-

türe pubarş insidansı kızlarda erkeklerle göre neredeyse on kat daha fazladır (5).

İlk başlarda pubertenin benign bir varyantı olduğu düşünülse de, PA'nın obezite, azalmış insülin duyarlılığı ve dislipidemi gibi metabolik anormalliklerle ve dolayısıyla kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (6). Artmış androjen seviyeleri ve bunların öncülleri, artmış obezite riski ve santral adipozite, insülin direnci ve diabetes mellitus, olumsuz bir lipid profili ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir (6, 7).

Yapılan çalışmalarda PA olan çocukların yaşamın ilk yıllarından itibaren kontrole göre önemli ölçüde daha uzun boylu ve daha yağlı bir vücuda sahip olduğu, ayrıca kontrole göre daha erken dönemde yağ birikiminin başladığı gösterilmiştir (8). PA'li çocuklardaki erken büyüme paternine bağlı olarak erken yağlanma olabileceği, bu durumda insülin ve IGF-1'in artışı ve ona bağlı adrenal androjen üretimini artırabileceği düşünülmektedir. Kaya ve ark. ise adrenarş dönemindeki vücut kitle indeksinin pubertedeki insülin direncini öngörmeye DHEAS gibi prepubertal androjen konsantrasyonla-

rından daha önemli olduğunu ve obezitenin insülin direnci riskini arttırdığını göstermişlerdir (9).

PA olan çocuklarda metabolik sendromun bir diğer komponenti olan hipertansiyon riskinin arttığı gösterilememiştir. Ancak Brezilya’da yapılan bir çalışmada (n=34) PA öyküsü olanlarda ortalama 20 yaş civarında hipertansiyon sıklığı %8.8 bulunmuş olup aynı toplumda aynı yaş grubunda bu sıklığın %2.8 olduğu bildirilmiştir (10). Bu da PA’nın erişkin yaşta ortaya çıkan hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca PA’lı kız çocuklarında düşük HDL ve yüksek trigliserit değerlerinin çocuklarının kilosuyla ilişki olarak mevcut olabileceği gösterilmiştir (11).

PA ile kardiyometabolik risk arasındaki ilişkinin en önemli komponenti insülin direncinin ortaya çıkması üzerindedir. Bazal veya oral glukoz tolerans testi ile stimüle insülin düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (2, 12). Ayrıca PA öyküsü olan adölesan kızlarda hiperinsülineminin total kolesterol ve santral obezite gibi diğer kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi gösterilmiştir (13). İnsülin direnci kronik inflamasyona yol açarak hiperandrojenemiye neden olmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) sentezini azaltarak ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sentezini artırarak serbest testosteron ve serbest IGF-1 düzeylerinde artışa yol açar. Bu durum da LH salınım sıklığını ve amplitüdünü artırarak ovaryan androjen üretimini artırır (14). Bilindiği gibi bu durum erişkinlerde polikistik over sendromu tablosu olarak karşımıza çıkmaktadır. PA öyküsü olanlarda PKOS sıklığının arttığı gösterilmiştir (15).

Öncesinde PA öyküsü olan ve olmayan erişkin yaşta kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı, dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz, ateroskleroz veya düşük dereceli inflamasyon açısından fark olmadığı; ancak PA öyküsü olanlarda HOMA-İR ile gösterilen insülin direnci ve yine insülin direncinin klinik

bulgusu olan akantosiz nigrikans sıklığının daha yüksek olduğu PA; ayrıca vücut kütle indeksi aynı olmasına rağmen yağ dokusu miktarının PA’lı grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (16).

Sonuç olarak, PA her zaman benign bir durumu göstermeyebilir. PA öyküsü olanlar ilerleyen yaşlarda en başta insülin duyarlılığında azalma olmak üzere PKOS, obezite gibi kardiyometabolik riski artıran durumlar ile karşı karşıya kalabilirler. Bu nedenle bu kişiler glukoz ve lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri takip edilmeli, kilo durumları kontrol altında tutulmalı ve aterosjenik olaylar açısından takip ve periyodik değerlendirmeler yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. F. Albright, Osteoporosis, *Ann. Intern. Med.* 1947;27:861–882.
2. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarache: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:226–36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.004.
3. G. Dhom, The prepubertal and pubertal growth of the adrenal (adrenarache), *Beitr. Pathol.* 1973;150:357–377.
4. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarache: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):189–207. doi: 10.1530/EJE-11-0223
5. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development. Premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994;41(suppl 2):7–13.
6. Williams KM, Oberfield SE, Zhang C, McMahon DJ, Sopher AB. The Relationship of Metabolic Syndrome and Body Composition in Children with Premature Adrenarache: Is It Age Related? *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):401–7. doi: 10.1159/000441498.
7. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Ma J, Liu W. Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(5):494–500. doi: 10.1111/aogs.12612.
8. Marakaki C, Karapanou O, Gryparis A,

- Hochberg Z, Chrousos G, Papadimitriou A. Early Adiposity Rebound and Premature Adrenarçe. *J Pediatr*. 2017;186:72-77. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.058
9. Kaya, G., Yavas Abali, Z., Bas, F. et al. Body mass index at the presentation of premature adrenarçe is associated with components of metabolic syndrome at puberty. *Eur J Pediatr* 2018;177:1593–1601. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3211-1>
  10. Ribeiro FA, Resende EAMR, Silva APD, Tomé JM, Palhares HMDC, Borges MF. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarçe. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e836. doi:10.6061/clinics/2019/e836
  11. Mejorado Molano FJ, Andrés Zallo L, Fornos Rodríguez M, Pérez Segura P, Gavela Pérez T, Sanz Calvo ML, Soriano Guillén L. Estudio de la asociación de adrenarquia prematura idiopática con la presencia de alteraciones metabólicas y con antecedente de pequeño para edad gestacional [The relationship between metabolic disorders and small for gestational age with idiopathic premature adrenarçe]. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(5):253-259.
  12. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarçe--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):221-31. doi: 10.1159/000369458.
  13. Potau N, Williams R, Ong K, Sanchez-Ufarte C, de ZF, Ibanez L, et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarçe. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:756-762.
  14. Rojas J, Chávez M, Olivar L, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:719050. doi:10.1155/2014/719050
  15. Kousta E. Premature adrenarçe leads to polycystic ovary syndrome? Long-term consequences. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092:148-57. doi: 10.1196/annals.1365.013.
  16. Liimatta J, Utriainen P, Laitinen T, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Cardiometabolic Risk Profile Among Young Adult Females With a History of Premature Adrenarçe. *J Endocr Soc*. 2019;3(10):1771-1783. doi: 10.1210/js.2019-00193.



## D VİTAMİNİ DESTEĞİNİN KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Doç. Dr. Mehtap EVRAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

### Giriş

Vitamin D cildin ultraviyole (UV) maruziyetini takiben sentezlenen veya dışarıdan gıda veya takviye yoluyla alınan steroid yapıda bir prohormondur. D vitamini D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) olmak üzere 2 major formda bulunmaktadır. Vitamin D2 ve D3 karaciğerde hidroksilasyon ile inaktif form olan 25-hidroksi vitamin D'ye [25 (OH) D] dönüşürken, bu inaktif form böbrekte hidroksile olarak aktif 1,25 dihidroksi vitamin D'ye [1,25 (OH)<sub>2</sub> D; kalsitriol] dönüşmektedir. Kalsitriol paratiroid hormon (PTH) salınımını kontrol ederek kalsiyumun barsaklardan emilimine ve iskeletten mobilizasyonuna yol açmaktadır. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D aktif form olmasına rağmen, vitamin D düzeyini tam yansıtmak açısından serum 25 (OH) D düzeyi klinik olarak daha iyi bir göstergedir. 1, 25(OH)<sub>2</sub> D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacı serum 25(OH) D düzeyini; - 30 ng/mL'nin (75 nmol/L) üzerinde ise yeterli, - 20 ile 30 ng/mL (50-75 nmol/L) arasında ise yetersizlik, - 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) altında ise eksiklik olarak kabul etmektedir.

- 150 ng/mL üzerinde olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir. Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır. Güneş ışığına maruziyetin ve diyetle D vitamini yönünden zengin gıdaların alımının azalması, gıdaların D vitamini ile sınırlı takviyesi, düşük fiziksel sağlık durumu veya D vitamini seviyelerini ölçmek için kullanılan biyokimyasal testlerdeki farklılıklar gibi nedenlerden dolayı dün-

yada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Ancak vitamin D durumu ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde bile farklılık göstermektedir. Amerika ve Avrupa'da toplumda yaşayan yaşlı erkek ve kadınların %40 ila %100'ünde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir. Serum 25 (OH) D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde güçlü kanıtlar vardır. Ancak, kemik sağlığı için için en uygun serum 25 (OH) D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) serum 25 (OH) D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için serum 25 (OH) D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır.

D vitamini eksikliğinin tedavisinde haftada 50 000 IU ergokalsiferol (D2 vitamini) veya kolekalsiferol (D3 vitamini) ve birlikte günde 1000 mg kalsiyum (6- 8 hafta boyunca) önerilmektedir. İdame D vitamini dozunun günde 1500-2000 IU şeklinde olması tavsiye edilmektedir. Verilen 100 IU (2.5 mcg) D vitamini, serum 25 (OH) D vitamin düzeyini yaklaşık 1 ng/mL düzeyinde arttırmaktadır.

### D vitamininin vücuttaki fizyolojik süreçlere etkileri:

Dolaşımdaki 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, hücre membranı ve nükleer membran boyunca yayılmakta ve Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanma yoluyla reseptörde konformasyonel değişik-

liĝe neden olarak retinoik asit X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyonuna yol açmaktadır. Bu heterodimer yapı daha sonra bir transkripsiyon faktörü olarak hareket ederek spesifik gen ürünlerinin ekspresyonu veya transrepsyonu ile sonuçlanmaktadır. Vitamin D Reseptörü, birçok dokuda tip 2 nükleer reseptör olarak yer almaktadır. Ek olarak 25 (OH) D'nin metabolik aktivasyonundan (CYP27B1) veya inaktivasyonundan (CYP24A1) sorumlu olan enzimler de birçok dokuda yer almaktadır. 1,25 (OH) 2 D'nin doğrudan veya dolaylı olarak 200'den fazla geni düzenlediği ve böylece çok çeşitli fizyolojik süreçleri etkilediği tahmin edilmektedir. Şekil 1'de Vitamin D ve VDR'nin kemik etkileri dışındaki diğer sistemik etkileri gösterilmiştir.

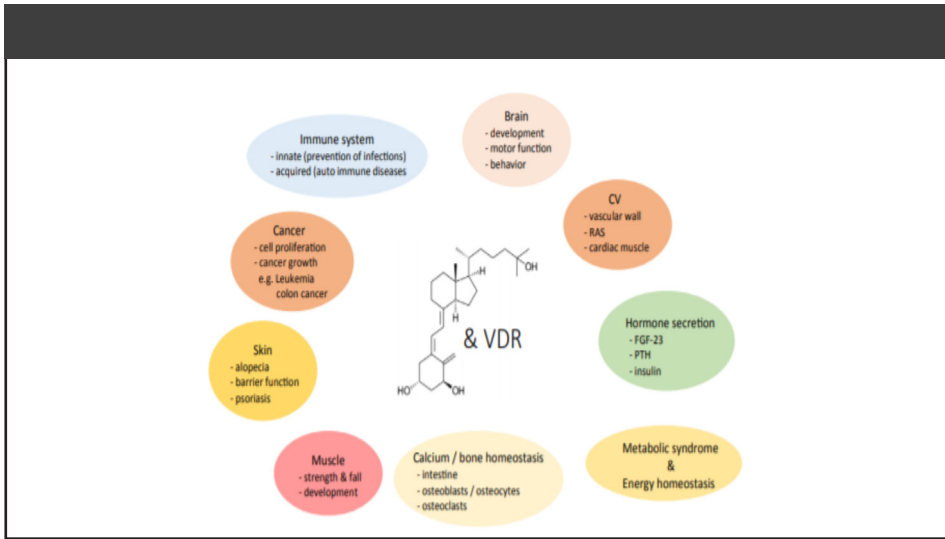
### Serum 25 (OH) D seviyelerinin kardiyometabolik risk faktörlerine etkileri:

Dolaşımdaki düşük 25 (OH) D seviyeleri, çok çeşitli hastalık durumları ve fizyolojik düzensizlikler ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmaları ve gözlemsel insan çalışmalarında düşük 25 (OH) D seviyeleri; daha yüksek kan basıncı seviyeleri, diyabetes mellitus (T2DM), inme, miyokard infarktüsü (MI),

kalp yetmezliği (KY), kanser, kas fonksiyon bozuklukları ve düşme, üreme ve beyin fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.

Vitamin D Reseptörü (VDR); pankreatik beta hücrelerinde ve iskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline yanıt veren periferik hedef dokularda eksprese edilmektedir. İnsanlarda VDR gen polimorfizmleri, insülin sekresyonu ve duyarlılığındaki varyasyonla ilişkilendirilmiştir ki, VDR mutasyonları olan fareler bozulmuş insülin sekresyonuna ve normal VDR'ye sahip olanlara göre daha zayıf glukoz toleransına sahip bulunmuştur. Ayrıca D vitamini, insüline duyarlı dokularda hücre zarlarından yeterli kalsiyum akışının sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Bunlara ek olarak, hem T2DM hem de vitamin D eksikliği, benzer risk faktörlerini taşımaktadır (obezite, fiziksel hareketsizlik, yaş ve beyaz olmayan etnik köken gibi). Hem plazma glukoz seviyeleri hem de serum 25 (OH) D düzeyleri mevsimsel olarak değişmektedir. Plazma glukoz seviyeleri için bildirilen mevsimsel varyasyonun, kışın daha düşük olan serum 25 (OH) D düzeyinde görülen mevsimsel varyasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Düşük 25 (OH) D seviyeleri ile kardiyovas-



Şekil 1: Vitamin D ve VDR'nin kemik etkileri dışındaki diğer sistemik etkileri



küler hastalık (KVH) arasındaki ilişkileri açıklamak için çeşitli patofizyolojik mekanizmaları ileri sürülmüştür: Arteriyel sertlik, endotel fonksiyonu, sitokin sekresyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü ve hücrel kalsiyum akışı üzerindeki etkiler gibi. İn vitro ve preklinlik çalışmalarda; kardiyovasküler fonksiyon için kritik olan bir dizi genin 1,25 (OH) 2 D'nin kontrolü altında olduğu saptanmıştır (renin, trombomodulin, prostaglandin homeostaz genleri veya NO üretimi veya enflamasyon gibi). Ayrıca çok yüksek 1,25 (OH) 2 D düzeyinin vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere farklılaşması ve ektopik kalsifikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. VDR veya Cyp27B1'in delesyonunun ise, RAS'ın aracılık ettiği hipertansiyona ve artmış trombojenite, azalmış tromboliz ve kardiyak hipertrofiye yol açtığı gösterilmiştir.

D vitamininin, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) endotel hücresi üzerindeki etkisini köreltebileceği, artmış arteriyel sertlik ve vitamin D eksikliği olan kişilerde gözlenen endotel disfonksiyonu üzerine olumlu katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Yine D vitamininin, makrofajın köpük hücre oluşumunu inhibe ederek ve anti-enflamatuar etkileri yoluyla damar duvarları üzerinde koruyucu etkiler yapabileceği saptanmıştır. Ayrıca D vitamini yeterliliğinin de RAS down-regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kesitsel çalışmalar, 25 (OH) D ile yetişkinlerde ve çocuklarda veya ergenlerde metabolik sendrom (MS) prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ayrıca obezite ve vitamin D düzeyi arasında da ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir. VDR ve CYP27B1'in adipositlerde bulunması ve obezlerde daha büyük yağ kütleleri ve artmış sekrestresyon saptanması obezite ve vitamin düzeyi arasındaki bahsedilen ters ilişkiyi açıklamaktadır. Bununla birlikte obezlerde hareket azlığı ve güneş ışığına daha az maruziyet olması da vitamin D düşüklüğünü açıklayabilmektedir.

Az sayıda hasta içeren bazı randomize kont-

rollü çalışmalarda ve bazı meta-analizlerde kısa süreli D vitamini takviyesinin insülin direnci üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Yapılan bazı epidemiyolojik araştırmalarda ise D vitamini takviyesi ile T2DM hastalarında glisemik kontrolün sağlandığı ve KVH riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yine az sayıda T2DM hastasının incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada serum 25 (OH) D düzeyi <20 ng/mL olan hastalara tek doz 100.000IU ergokalsiferol ile plasebo karşılaştırılmış ve ergokalsiferol grubunda anlamlı sistolik kan basıncı düşüşü ve brakial arterde akım-aracılı vazodilatasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, 25 (OH) D eksikliği olan T2DM'li hastalarda kardiyovasküler bozukluklarda erken risk belirleyicileri için D3 vitamini desteğinin etkisi üzerine yapılan çalışmalar ve bu çalışmalara dahil edilen hastalar sınırlı sayıdadır ve sonuçları da daha az cesaret vericidir.

Gözlemsel veriler düşük D vitamini düzeyinin artmış hipertansiyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bhandari ve ark. larının retrospektif olarak 2722 denekte yaptıkları çalışmada hipertansiyon prevalansı %24 bulunmuş ve 25 (OH) D düzeyi <15 ng/mL olan hastalarda hipertansiyon oranını %52, 25 (OH) D düzeyi >40 ng/mL olanlarda hipertansiyon oranını % 20 civarında bulmuşlardır. Bu çalışmada D vitamini takviyesinin hipertansiyonu önleyebileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmalar D vitamini takviyesinin kan basıncı üzerindeki yararlı etkisini desteklememiştir. Gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların incelendiği çeşitli meta-analizlerde çelişkili sonuçlar bulunmuştur. 4744 katılımcı içeren 30 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde D vitamininin günlük 800 IU üstündeki dozlarının, 6 aydan daha kısa sürede veya daha yaşlı bireylerde faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bireysel verilerin de dahil edildiği bir başka meta-analiz, düşük başlangıç 25 (OH) D seviyelerine sahip veya yüksek başlangıç kan basıncına sahip bireylerde bile,

D vitamini desteğinin kan basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir. Benzer şekilde, T2DM'lu katılımcılarda D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerinde sınırlı etkileri gözlenmiştir.

Obez adolesan ve erişkinlerde daha düşük D vitamini düzeyi daha yüksek CRP ve LDL-Kolesterol ile ilişkili bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde; D vitamini takviyesinin, serum Total-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliseridi düşürmede yararlı olduğu, ancak HDL-Kolesterol düzeylerini etkilemediği görülmüştür. D vitamini eksikliği olan ve yüksek KVH riski taşıyan hiperkolesterolemi hastalarında D vitamini takviyesinin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Vitamin D takviyesinin obeziteye etkisinin incelendiği çalışmalarda vitamin D'nin -kalori kısıtlaması olmadan- adipozite azaltımına etkisi saptanmamıştır.

Kardiyovasküler sonlanımların incelendiği meta-analizlerde, D vitamini desteğinin miyokard enfarktüsü veya inme üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, ancak yeni kalp yetmezliği tanılarını azaltmada olası bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Arteriyel sertlik ve endotel fonksiyon bozuklukları, kardiyovasküler hastalık riskinin ve majör advers kardiyak olayların onaylanmış göstergeleridir, ancak D vitamini takviyesinin bu belirteçler üzerindeki yararlı etkisi halen belirsizdir.

Sonuç olarak; D vitamini eksikliği kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir. D vitamini takviyesi ile bazı küçük çaplı gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarda glisemik kontrol ve hipertansiyon üzerine olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Ancak, genel olarak olumlu kanıtlarla ilgili veriler yetersizdir. Kardiyometabolik etkileri için nedensel olarak D vitamini eksikliği ile ilişkili kesin kanıt olmadığından bu etkiler için minimum dozaj veya serum 25(OH) D eşiği henüz tanımlanamamaktadır.

### Kaynaklar

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocri-

ne society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.

2. Evran Olgun M, Akkuş G, Gök M, et al. Effect of Vitamin D Treatment on Glycemic Control, Diastolic Functions, and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turk J Endocrinol Metab* 2019;23:97-104.
3. Krul-Poel YH, van Wijland H, Stam F, et al. Study protocol: a randomised placebo-controlled clinical trial to study the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes mellitus SUNNY trial. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:59.
4. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23(3):173-177.
5. Atli T, Gullu S, Uysal AR, et al. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40, 53-60.
6. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146.
7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
8. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019.
10. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.
11. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5.
12. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 2;57(16):3472-3488.
13. Beveridge LA, Khan F, Struthers, AD, et al. Effect of Vitamin D Supplementation

- on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant MetaAnalysis: *J Am Heart Assoc.* 2018; 30;7(11):e00827.
14. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):669-684.
  15. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1158-64.
  16. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-189.
  17. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med.* 2009;26(1):19-27.
  18. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25(3):320-5.
  19. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(3):170-7.
  20. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:746–755.
  21. Tomson J, Hin H, Emberson J, et al. Effects of vitamin D on blood pressure, arterial stiffness, and cardiac function in older people after 1 year: BEST–D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D). *J Am Heart Assoc* 2017;6(10):e005707.
  22. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin–angiotensin system activation and blood pressure a randomized control trial. *J Hypertens* 2017; 35(4):822–9.
  23. Teixeira JS, Bull Ferreira Campos A, Cordeiro A, et al. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity. *Nutr Hosp.* 2018; 2;35(4):847-853.
  24. Bressendorff I, Brandi L, Schou M, et al. The effect of high dose cholecalciferol on arterial stiffness and peripheral and central blood pressure in healthy humans: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11(8):e0160905.
  25. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):765-776.
  26. Zhang D, Cheng C, Wang Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Preventing Chronic Disease Public Health Research, Practice, and Policy.* 2020;17: E03.



## DIYABETİK AYAK YARASI NEDİR? RİSK FAKTÖRLERİ, SINIFLANDIRMA, CHARCOT AYIĞI

Prof. Dr. Murat SERT

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

### Giriş

Tıbbi ve cerrahi gelişmelere rağmen hastalar ve sağlık çalışanları için hala ciddi bir sorundur. Kronik komplikasyonlar arasında yer almasına rağmen patogenezi heterojendir. Diyabetik hastaların en sık ve en uzun süreli hospitalizasyon nedenidir. Diyabetiklerin yaşamları boyunca %15'inde görülecektir. Non-travmatik amputasyonların en sık nedenidir (diyabetiklerde 15-20 kat). Tıbbi, sosyal ve ekonomik maliyetleri çok büyük olup önlenmesi ve durdurulması için çaba ve bilgi yayılması zorunludur. Retinopati, nöropati ve nefropati gibi majör komplikasyonların altında yatan mekanizmalar diyabetik ayak yarısı ve sonuçları için de geçerlidir. Klinisyenin diyabetik ayak gelişmesinde rol oynayan uğursuz triadın (nöropati, iskemik, infeksiyon) farkında olması çok önemlidir.

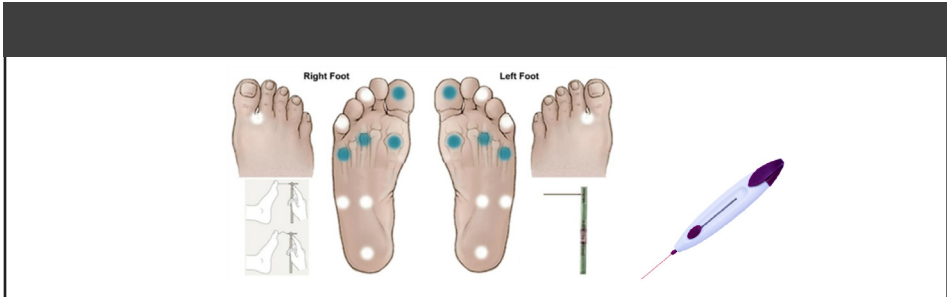
**Diyabetik Nöropati:** Hastalarda %50'den %70'e kadar bulunmaktadır. Sensoryal, motor ve otonom nöropati olmak üzere çok çeşitli nöropati görülmektedir. En sık distal simetrik mikst polinöropati bulunur. Küçük çaplı ağrı-ısı duyu lifleri öncelikle etkilenmekte, hastalar basınç ilişkili travma ve yaralanmalara yatkın hale gelmektedir. Motor nöropati, intrinsik ayak kasları, ayak ve ba-

cak kaslarını innerve eden uzun lifleri tutmakta, kaslarda atrofi, şekil bozukluklarına neden olmakta, basınç noktaları değişerek yaralanma risk artışı oluşturmaktadır. Protein glikasyonu rijidite, eklem mobilite kısıtlanması ayak tabanı basınç dağılımının bozulmasına ekstra katkı yapar. Otonom nöropati, ter ve apokrin bezlerde fonksiyon bozukluğu, deride kuruluk ve kabuklanma neticesinde bakteri girişine yol açan çatlaklara neden olmaktadır.

Klinik pratikte hekimler gerek zaman darlığı, gerekse hasta fazlalığından hastaların ayaklarında nöropati değerlendirilmesi çoğunlukla yapılamamaktadır. Oysa öykü alınması (karıncalanma, uyuşma, his kaybı yada artması, çok şiddetli olabilen nöropatik ağrı, sıcak, soğuk hissi..) ve basitçe monofilaman testi ile araştırılabilir. Her hastada EMG yapmaya gerek yoktur.

### Semmes-Weinstein monofilament (5.07/10g) duyu testi:

Klinik pratikte kolayca yapılabilir. Ayak yarısı riski olan hastaların taranmasında yararlıdır. Ayaklarda sıklıkla tutulan ve bakılması gereken bölgeler aşağıdaki resimde işaretli olarak gösterilmektedir.



**İSKEMİ:** Nedenini belirlemede büyük gelişmeler sağlanmıştır. Literatürde yanlış-kavramların tartışmaları sürmektedir. Tek histolojik çalışmaya dayanarak “küçük çaplı damar hastalığı” teorisi dışlanıp iskeminin aterosklerotik makrovasküler hastalıktan geliştiği savunuluyordu. Diyabetik hastalar tipik olarak tibial ve peroneal arterlerden, özellikle dorsalis pedis ve dallarından sorun yaşarlar. Kapiller bazal membran (BM) kalınlaşmasına rağmen lümen çapında daralma bulunmaz. Öyküde kladikasyo intermittans, iskemik ağrı (özellikle distalde, ayak topuklarında) sorulmalıdır. Ancak nöropati iskemik ağrının duymasını da engelleyebilir.

Diyabetiklerde BM kalınlaşması, arteriolerde ve kapillerlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler gösterilmiştir. Bunların neticesinde lökosit migrasyonu bozuklukları, yaranmaya normal hiperemi/vazodilatasyon yanıtında yetersizlikler klinik belirtilerin fark edilmesini zorlaştırabilmektedir. Genel olarak kapiller dolaşımdaki bu fonksiyon bozukluğu diyabetiklerde non-diyabetiklere göre fonksiyonel iskemi yaratmaktadır.

Diyabetik hastalar konak immün savunma sisteminde kusurlara bağlı olarak enfeksiyona karşı yanıtları değişebilmektedir. Fibroblastları, nötrofilleri de kapsayan anormal hücresel ve inflamatuvar süreçler ve ileri glikozillenmiş son ürünler (AGE's) nedeniyle yara

iyileşmesi uzamaktadır. Non-enzimatik kimyasal reaksiyon olan glikozillenme normal hücre ve doku fonksiyonlarını bozmaktadır. AGE's prekapiller damar duvarlarının esnekliğini azaltarak (sertleştirerek) diyabetik mikroanjyopatiye katkıda bulunmaktadır. Nöropati ve iskeminin birlikte olması enfeksiyon süreçlerine ek potansiyel yaratmaktadır. Nöropati nedeniyle yaralanmanın fark edilmemesi sekonder enfeksiyona yol açabilmektedir. İskemi, kötü yara iyileşmesi, inflamatuvar yanıt yetersizliği, antimikrobial ajanların dokuya ulaşmasında yetersizliğe sebep olmaktadır.

**Periferik Damar Hastalığının Araştırılması:** Ayak nabızları, ayağın görünümü, rengi, kılların dökülmesi, tırnaklarda trofik bozukluklar, renk değişikliği,.. dikkat edilmelidir. Bacak/kol indeksi klinik pratikte kullanılabilir, ancak medial arterial kalsifikasyonda güvenilmezdir. Bacak/kol indeksi: Normal >0,90; Hafif 0,71-0,90; Orta 0,41-0,70; Ağır daralma 0,00-0,40. Doppler USG, MR/BT anjiyografi- Digital subtraction anjiyografi (en iyi yöntemlerden), invaziv anjiyografi olguya göre vasküler durumu saptamada rutinde kullanılan yöntemlerdir.

## ENFEKSİYON

Diyabetikler, immün sisteminde bazı kusurlar nedeniyle enfeksiyona yanıtları farklıdır.

Periferik nöropati (duyu, motor, otonom)	Diyabet süresi >10 yıl
Ayak deformitesi (Hummer, bunion, Charcot,)	Kontrolsüz diyabet (HbA1c >%9)
Periferik arter hastalığı	Kronik böbrek yetmezliği-Diyaliz
Travma	Görme bozukluğu-kaybı
Kallus, ayağa uymayan ayakkabı	Yaşlılar
Ülser/ampütasyon öyküsü	Diyabet eğitimi –bilgisi kötü olanlar
Ayak tabanı basınç yüksekliği	Eklemler mobilite kısıtlılığı (Kerioartropati)
Nöro-osteartropati: basınç noktaları	Sigara

**Tablo 1:** Diyabetik Ayak Yarısı Risk Faktörleri



Fibroblastları, nötrofilleri de kapsayan anormal hücresel ve inflamatuvar süreçler ve AGE's yara iyileşmesi uzatmaktadır. Non-enzimatik kimyasal reaksiyon olan glikozillenme normal hücre ve doku fonksiyonlarını bozmaktadır. AGE's prekapiller damar duvarlarını esnekliğini azaltarak (sertleştirerek) diyabetik mikroanjiyopatiye katkıda bulunmaktadır. Nöropati ve iskemi birlikteliği sekonder enfeksiyona yatkınlık yaratır. İskemi, kötü yara iyileşmesi, inflamatuvar yanıt küntlüğü, antimikrobial ajanların dokuya ulaşmasında yetersizlik neden olmaktadır.

Ağır diyabetik ayak enfeksiyonları ektremite ampütasyonu, mortalite ve yaşam kalitesinde bozukluğa yol açabilmektedir. Kanıta dayalı bilimsel çalışmalara bakıldığında klinik olarak ciddi enfeksiyon saptanan olgularda geniş-spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedavi başlanmalıdır. Ancak antibiyotik seçiminde göz önüne alınması gereken önemli bir ayrıntı, daha önce klinik tarafından kültürlerde saptanmış olan bakterileri kapsamasıdır. Mikst enfeksiyonlar %40-60'a kadar eşlik edebilmektedir. Stafilokoklar, streptokoklar, gram negatif basiller ve aneoroblar saptanabilmektedir. Aneoroblar, kötü koku ve direkt grafilerde gaz görüntüsü verebilmektedir. Antibiyotik direnci açısından her yarıda gereksiz yere antibiyotik verilmemelidir. Ayak yarasının değerlendirilmesinde ayrıntı

tılı fizik muayene ve yaranın değerlendirilmesi (Ör. Wagner yara derecelendirilmesi) önemlidir. İki yönlü direkt grafiler, gerekirse MRI yapılarak osteomyelitin ortaya konması önemlidir (Bkz. aşağıda MRI resimleri). Enfeksiyon için kötü koku, püy, fistül ağzları ipuçlarıdır. Kültür yüzeyden sıvama ile değil, derin aspirasyon veya cerrahi debridman sırasında içeriden alınmalı, kültür antibiyograma gönderilmeli, kliniğin deneyimine göre ampirik tedavi başlanmalıdır. İskemik yaralara antibiyotik şart değildir. Hastalar mutlaka periyodik olarak multidisipliner ekip (endokrinolog, ortopedist, plastik cerrah, enfeksiyon uzmanı, yara bakım hemşiresi,..) olarak değerlendirilmelidir.

#### **Wagner Yara Derecelendirmesi:**

**Evre 0:** Açık yara yok, ancak yara riski var: Nöropati, ayak deformitesi, deride kuruluk, iskemi,..

**Evre 1:** Epidermise sınırlı ülser.

**Evre 2:** Dermise, tendon ve periosta kadar uzanan (kapsayan) ülser.

**Evre 3:** Osteomyelit ve lokal apselerin eşlik ettiği ülser.

**Evre 4:** Parmaklar ve ön ayağın gangreni (lokal gangren)

**Evre 5:** Orta ayak veya arka ayağın gangreni (geniş gangren)

## CHARCOT EKLEMİ (Jean-Martin Charcot)

- Ağırık taşıyan eklemlerde görülmektedir:
- Progresif dejenerasyon,
- Belirgin kemik destrüksiyonu,
- Kemik rezorpsiyonu
- Sonunda deformite gelişir.
- Sensöryal (duyu) kaybı vardır.
- Başlangıç aşaması genellikle sinsidir (fark edilmez).

Bu patolojik süreç kontrolsüz devam ederse, eklem deformitesi, ülserasyon ve /veya supürinfeksiyon, fonksiyon kaybı ve en kötü senaryo, amputasyon veya ölümlerle sonuçlanabilir. Eklem değişikliğinin erken tespiti morbiditeyi sınırlandırmada en iyi yoldur.

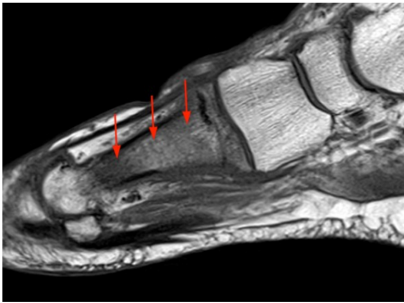
### Charcot Eklemi- Klinik Görünümü

- Hafiften- ciddiye şişlik ve deformiteye değişen spektrumda görülebilir (Bkz. resim 1).
- İnflamasyon, eritem, ağrı (sıklıkla enfeksiyon ile karıştırılır).
- Muayenede eklem üzeri deride ısı artışı (3-7 C) tespit edilebilir.
- X-ray: Kemik rezorpsiyonu ve eklemden dejeneratif değişiklikler saptanabilir.

- Bu bulgularla birlikte, deri yapısının bozulmamış olması ve koruyucu duyu kaybı akut Charcot artropatisi için patognomiktir.
- Hastaların yaklaşık %75’de ağrı vardır, ancak ağrının şiddeti klinik ve radyolojik bulgulara göre beklenenden azdır.
- Hayalet belirtisi: Neuro-osteoarthropati üzerine eklenmiş osteomyelitin göstergesidir: “T1-weighted” görüntüleme kemik sınırlarının net olmayışı ve kontrast sonrası daha net olarak görülmesi durumudur (Bkz. Resim 2).

### SONUÇ OLARAK:

- Diyabetik ayak yarası risk faktörlerinin gelen her hastada belirlenmesi.
- Bunlara yapılacak işlemlerin planlanması, eğitimi, ilgili branşlarda konsültasyonu.
- Diyabet tanısı daha ilk konulduğunda diyabet eğitimi ve ayak bakımı anlatılmalıdır.
- Hastalar oyalanmadan ayak yarasında deneyimli bir merkeze yönlendirilmelidir.
- Ayak deformiteleri olanlara ortopedik müdahaleler, özel ayakkabılar...



Resim I, II : Ayak yarasının MRI ile değerlendirilmesi: Sol ayağın sagittal ve aksial “T1-weighted” görüntüleri: Birinci metatarsın sınırları-kötü ve birbirleriyle birleşmeyen retiküler-paternli görünüm, metatars tabanının tam olmayan kırığının (oklar) eşlik ettiği stres ödemiyle uyumludur. Osteomyelit tanısı için gadolinium kontrast görüntüleme her zaman gerekli değildir ancak, kemik içi ve yumuşak doku abse oluşumunu belirlemede ekstra destek sağlar (Kaynak: Gary A. Howel, MRI Web Clinic-October 2017 Osteomyelitis).



- Sıkı metabolik kontrolle nöropati, nefropati ve vaskülopatinin azaltılması, önlenmesi.
- Hastaların sigara içmeyi mutlaka bırakması.

### Kaynaklar

1. Kalish J., Pomposelli FB. Diabetic Foot and Vascular Complications; In Endocrinology Jameson, De Groot L (eds) Elsevier 2016:958-965.
2. Justin J., Diabetic foot ulcer assessment and treatment, US Pharm. 2010;35(6):38-44.
3. Robert G., Management of Diabetic Foot Ulcers, Fed Pract. 2016;33(2):16-23.
4. Mendes JJ., Diabetic Foot infections: The Journal of Diabetic Foot Complication, 2012 (4):26-45.
5. Diabetic foot Vinay Jain 1, Web
6. Gary A. Howel, MRI Web Clinic-October 2017 Osteomyelitis
7. Sert M, Tetiker T, Koçak M, “ Çukurova Yöresinde Diyabetik Ayak Yarası Olan Hastaların Klinik Seyri”. Endokrinolojide Yönelişler, 8, s:13- 15, 1999.
8. Sert M, Tetiker T, Koçak M, Bahtiyar F, Yalçın F, Holdur T, “Diyabetik Hasta Eğitimi ve Sonuçları”, Endokrinolojide Yönelişler, 8, s:141-143, 1999.
9. Sert M, Tetiker T, Koçak M, “Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Ampirik Antibiyotik Kullanılması”, Endokrinolojide Yönelişler, 9, s:47-49, 2000.
10. Gökel Y, Sert M, Tetiker T, Koçak M, Bozdemir H, “The Factors Effective in Diabetic Foot Development and Prognosis”, Annals of Medical Sciences, 3, p:120-124, 2000.
11. Saltoğlu N, Dalkıran A, Tetiker T, Bayram H, Taşova Y, Dalay C, Sert M, “Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomised, clinical trial in a university hospital”. Clinical Microbiology and Infection, 8(16);1252-7: 2010.



# LİPOATROFİ

Hemş. Neşe KOÇAKGÖL  
Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Diyabet Eğitim Birimi

## ÖZET

Lipoatrofi, insülin tedavisinin komplikasyonlarından biri olup insülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Tekrarlanan insülin enjeksiyon bölgelerinde ve aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi sonucu gözlenmektedir. Bu yazıda insülin kullanan diyabetli bireylerde görülen lipoatrofi, olgu sunumu üzerinden incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** diyabet, insülin, lipoatrofi.

## GİRİŞ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanmadığı; sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Diyabetin farmakolojik tedavisinde amaç, tüm gün pre ve postprandiyal hiperglisemilerin denetimi ile akut metabolik komplikasyonların riskinin en aza indirilerek mikro ve makrovasküler kronik komplikasyonların önüne geçilmesidir (2). Diyabette kullanılan insülin tedavisi bireye özel, yaşam biçimi, alışkanlıkları, beklentileri ve hastalığın özellikleriyle yakın ilişkili ve uyumlu olması gereken bir yerine koyma tedavisi olup bireysel yaklaşımlar gerektiren dinamik bir süreçtir. İnsülin tedavisi, insülin emilim kinetiklerini etkileyebilen, kan şekeri için hedef seviyelerin üstünde ve altında glisemik dalgalanmalara neden olan önemli kutanöz yan etkilerle ilişkilidir. Lipoatrofi, deri altı insülin enjeksiyonunda sağlıklı yağ dokusunun bozulmasıyla meydana gelen insülin tedavisinin komplikasyonlarından biridir. Lipoat-

rofinin gelişimi, belirli insülinlerin lipolitik bileşenleri tarafından önceden belirlenmiş immünolojik bir temele sahip olabilir. Aynı enjeksiyon bölgesinin tekrar tekrar kullanılması lipoatrofi riskini artırır. İnsülinin lipoatrofik bölgelerden emilimi düzensiz olup ideal kan glukoz kontrolüne ulaşmada sık sık zorluklara yol açar (3).

## OLGU SUNUMU

### Olgu1

53 yaşında diyabet süresi 17 yıl olan Tip2 DM'li kadın hasta, Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğinden diyabet eğitim birimine yönlendirildi. Anemnezi diyabet eğitim hemşiresi tarafından alınan hastanın 12 yıldır insülin kullandığı, insülin tedavisinde bolus 3\*32 ünite, bazal 68 ünite (toplam:164 ünite), oral antidiyabetik tedavisinde Biguanid 2\*1gr DPP4 1\*5mg olduğu bilgisine ulaşıldı. Açlık glukozu 342 mg/dl, HbA1c %14,22 mg/dl olan hastanın BKİ'i %51,6' dir.

Kullandığı insülin dozunun fazlalığı ve HbA1c'nin yüksekliği sebebiyle insülin enjeksiyonunda bir sorun olabi-

leceği düşünüldü. Yapılan görüşmede hastanın aynı iğne ucunu insülin kalemi bitene kadar kullandığı, enjeksiyon bölgesi olarak sadece üst ekstremitelerini tercih ettiği öğrenildi. Hastaya yapılan enjeksiyon bölge muayenesinde her iki üst kolunda lipoatrofi tespit edildi. Hastaya enjeksiyon bölgeleri için rotasyon yapması, lipoatrofi olan dokuya insülin enjeksiyonu yapmaması, her enjeksiyon için bir iğne ucu kullanması, bazal insülin dozu yüksek olduğundan bu dozu ikiye bölerek yapması eğitimleri verildi. Doktor önerisiyle insülin dozu %10 azaltılarak bir hafta sonra kan şeker izlemi ile çağrılan hasta takibe gelmedi.

### **Olgu2**

56 yaşında diyabet süresi 25 yıl olan Tip2 DM'li erkek hasta, diyabetik ayak polikliniğinden diyabet eğitim birimine yönlendirildi. Diyabet eğitim hemşiresi tarafından hastanın 20 yıldır insülin kullandığı, tedavisinin bolus 3\*25 ünite, bazal 48 ünite (Toplam:123 ünite) oral antidiyabetik tedavisinde Biguanid 2\*1 gr kullandığı bilgisine ulaşıldı. Açlık kan glukozu 375 mg/dl, HbA1c %14,57 mg/dl olan hastanın BKİ'si %25,4'tü. Öyküsü alınan hastanın ilaç tedavisinin düzensiz olduğu, insülin enjeksiyonlarının eşi tarafından yapıldığı, bölge olarak sadece üst ekstremitayı kullandığı ve insülin iğne ucunu 2-3 güne bir değiştirdiği öğrenildi. Enjeksiyon uygulama yerlerine fizik muayene değerlendirmesinde lipoatrofi ve lipohipertrofi tespit edildi. Hastaneye yatışı olan ve 26 gün kalan hastaya yattığı süre boyunca lipoatrofi, lipohipertrofi hakkında bilgi verilerek bu bölgelerde

enjeksiyon yapılmaması, rotasyonun önemi, kullanılan insülin iğne ucunun uzunluğu ve değişim sıklığı hakkında eğitimler verildi.

Hastanın 1. ay kontrolünde HbA1c düzeyinin % 10,2, açlık kan şekerinin 178 mg/ dl olduğu görüldü. İnsülin tedavisinin bolus 12/12/18 ünite, bazal 38 ünite (toplam 80 ünite) olduğu 1 ay içerisinde kullandığı insülin dozunun 43 ünite azaldığı belirlendi.

### **SONUÇ**

Diyabet hemşireleri, diyabetli bireylere insülin tedavisi sırasında oluşabilecek komplikasyonlara karşı önlemler alma ve tedavinin başarıya ulaşmasında büyük rol ve sorumluluğa sahiptir. Lipoatrofinin varlığını tespit etmek için enjeksiyon yerinin yıllık muayenesi önemlidir. Görsel muayene ile enjeksiyon bölgeleri palpe edilmelidir.

Uygulamada yapılacak hataları engellemek veya en aza indirmek diyabetli bireylerin insülin tedavisinden yararlanma düzeyini arttıracaktır.

### **Kaynakça**

1. TEMD. (2020). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020 Retrieved from [https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20200625154506-2020tbl\\_kilavuz-86bf012d90.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz-86bf012d90.pdf)
2. Dinççağ, N. (2003). Tip 2 Diyabet Tedavisi: Oral Antidiyabetikler. Türkiye Klinikleri J Endocrin., 1, 202-213.
3. Richardson, T., & Kerr, D. (2003). Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. Am J Clin Dermatol, 4(10), 661-667. doi:10.2165/00128071-200304100-00001

## DIYABETİK AYAĞIN İNFEKSİYON YÖNÜNDEN TEDAVİSİ

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

### 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 natüriüze bağlı artan idrar sıklığı ve sıvı kaybı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabetik ayak infeksiyonları önemli morbidite, sık ve uzun süreli yatış, alt ekstremité için yaşam boyu amputasyon riski ve yüksek maliyet ile ilişkilidir. Diyabetik ayak tanımlı hastayı değerlendiren cerrahi ve/veya medikal tedavi uygulayan hekimler sıklıkla riski azaltmak için başlangıçta antibiyotik tedavi başlamayı öngörmektedir.

Bu durum genellikle gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi, oral yerine parenteral tedavinin başlanması veya tedaviyi gereksiz yere uzun süre sürdürmeyle sonuçlanabilmektedir. Bu istek, sadece etkisiz bir tedaviyi uygulamakla değil, aynı zamanda istenmeyen ilaç etkileri, antibiyotiklere direnç gelişmesi ve gereksiz maliyete de neden olmaktadır. Diyabetik ayak infeksiyonlarının ne kadar yaygın ve tedavisinin ne kadar zor olduğu göz önüne alındığında tüm dünyada antibiyotik aşırı kullanımının en sık olduğu bir alan olduğu göz ardı edilemez.

Antibiyotiklerle ilişkili yan etki değerlendirildiğinde

bu dönemde böbrek yan etkileri ilk sırada yer almaktadır. Karaciğer yan etkileri, bulantı, antibiyotik ilişkili kolit, parenteral tedavi esnasında i.v kateter infeksiyonları gibi istenmeyen etkilere de yol açmaktadır.

DAİ’nda doğru antibiyotik seçiminde ülke bazında ve hastane bazında sürekli sürveyans önemlidir. Son yıllarda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokok (VRE), çok ilaca dirençli (ÇİD) Gram negatif çomaklar, ÇİD psödomonas, ÇİD asinetobakter, ESBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella türleri* ile bu alanda da saptanmaya başlanan karbapenemaz yapan Gram negatif bakterilerin üretilmesi diyabetik ayak etkin tedavisinde sürveyansın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizde KLİMİK Derneği, Diyabetik Ayak Kurulunca yapılan 791 hastayı içeren çok merkezli çalışmada *Staphylococcus aureus* üretilen izolatlarda metisiline direnç (MRSA) oranı %31, çok ilaca dirençli psödomonas oranı %21, ESBL (üreten Gram

negatif bakterilerin (E. coli ve Klebsiella spp) oranı %38 olarak belirlenmiştir.

Bir diğer sorun da tedavi başarısızlığına yol açan iyileşmeyi engelleyen özellikle kronik infeksiyonda (>%60 oranında) ancak bazen akut infeksiyonda da saptanan biyofilm yapan bakterilerle gelişen diyabetik ayak infeksiyonlarıdır. Biyofilm saptanmasında sorunlar, biyofilm etkili ajanların tedavide seçilmeyişi, ayrıca biyofilmi uzaklaştırmaya yönelik debrütman v.b işlemlerin yetersizliği konuyu çözümsüz noktaya getirmekte, bu nedenle diyabetik ayak infeksiyonu amputasyonla sonuçlanmaktadır.

Diyabetik ayak akılcı antibiyotik kullanımında öneriler:

1. Öncelikle diyabetik ayak infeksiyonu tanısı doğru konulmalı, travma, gut, psödogut, Charcot nöroosteoartropati, venöz staz, fraktür, flebotromboz vb. gibi inflamasyona yol açan, infeksiyonla karışabilecek durumlar dışlanmalıdır.
2. İnfeksiyonun şiddeti kesin olarak değerlendirilmelidir.
3. İnfeksiyonun nedeni olan patojenler doğru tanımlanmalıdır. Sürüntü kültürü yerine doku kültürü, kemik biyopsi kültürü gibi örnekler değerlendirilmeli, aerop ve anaerop kültür yapılması sağlanmalı, önceki kültür sonuçları dikkatle değerlendirilmeli; kolonizan veya kontominan etkenlerle patojen etkenler ayırt edilmelidir.
4. Yumuşak doku infeksiyonu ile kemik infeksiyonu ayırt edilmeli, tedavinin aciliyeti, tedavinin süresi, yapılacak işlemler ( cerrahiye karşı medikal), hakkında karar vermede önemlidir.
5. Akut infeksiyonda örnek alınarak ampirik tedavi başlanmalıdır. Kronik infeksiyonda yaşamı tehdit eden durum hariç doku kültürü sonuçlarının beklenmesi ile tedavi başlanması uygun olacaktır.
6. Ampirik tedavide sadece etken olabile-

cek mikroorganizmaların kapsanması hedeflenmeli, yeterli doku düzeyi, düşük yan etki, hasta uyumu hedeflenmeli, etkin ilaçlar, yeterli dozda kullanılmalıdır.

7. Ampirik tedavide etkin ve dar spektrumlu bir antibiyotik seçilmeli, kesin tedavi olası ya da kesin mikrobiyolojik sonuçlara göre gözden geçirilmelidir.
8. Etkenin antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotiğin diyabetik ayak infeksiyonları tedavisindeki deneyimleri / kanıtları önemlidir.
9. Antibiyotik tedavisini etkileyebilecek hastayla ilişkili durumlar değerlendirilmeli; hastanın tedaviye uyumu, GIS emilim sorunu, obezite, böbrek yetmezliği gibi ilişkili durumlar, etkilenen ayakta önemli arter hastalığının varlığı gibi)
10. Hafif infeksiyonu olan hastalarda, son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü yok ise sadece aerop Gram pozitif bakterileri hedeflemek yeterlidir.
11. Ekstremitte kaybı riski olan orta-şiddetli infeksiyonlar için hastanede yatış ile geniş spektrumlu i.v tedavi önerilir. Seçilecek antibiyotikler aerop Gram pozitif kok,+Enterobacteriaceae gibi aerop Gram negatif basil ve nekroz varlığında da Bacteroides türleri gibi anaeroplara kapsamalıdır. Psödomonas etken olduğundan kuşkulaniyor ise etkili bir antibiyotik seçilmesi tercih edilir.
12. Sistemik ve yaşamı tehdit eden şiddetli infeksiyonda antipsödomonal betalaktam ( karbapenem ya da piperasilin/tazobaktam)+MRSA ya etkili ajanla (daptomisin, linezolid ya da vankomisin, teikoplanin ) tedavi başlanmalıdır.
13. Antibiyotik tedavisi infeksiyon bulgularının ortadan kalkmasına kadardır, yara tamamen iyileşene kadar tedavi sürdürülmemelidir. Deri-yumuşak doku hafif infeksiyonda 1-2 hafta oral tedavi önerilir. Orta-şiddetli infeksiyonda tedavi süresi, başlangıçta paren-

- teral 2 -3 hafta süre ile önerilir.
14. Akut osteomyelitte en az 2 haftası pararetral 6 haftaya kadar antibiyotik tedavisi önerilir. Kronik osteomyelitte ise; cerrahi yaklaşım antibiyotik ihtiyacını azaltır. Radikal rezeksiyon yapılmış, infekte doku kalmamışsa ameliyat sonrasında kısa süreli (5-7 gün daha) i.v antibiyotik tedavisi yeterlidir. Ancak yumuşak dokuda infeksiyon halen sürüyorsa 2 hafta daha tedaviye devam edilmelidir. Cerrahi işlem yapılamayan durumda tedavi süresi, hasta bazında planlanır, 3-6 aya kadar planlanır.
  15. Şiddetli infeksiyon ve kritik ayak iskemisi olan orta şiddetli enfeksiyonda uzman konsültasyonu sağlanmalı; tedavi seçenekleri hasta bazında planlanmalıdır. Özellikle kompleks olgular diyabetik ayak kurulu ayak konusunda deneyimli bir cerrahi ekip (ortopedist/ plastik cerrah ve damar cerrahının da içinde olduğu), enfeksiyon hastalıkları uzmanı, diyabet uzmanı tarafından birlikte değerlendirilmelidir. Diyabetik Ayak Kurulunda değerlendirme hastanın kısa zamanda evalüe edilmesine katkı sağlayarak, hasta için en uygun kararı vermeyi, amputasyonları önlemeyi, sonuçta hastanın yaşam kalitesini iyileştirir.
  16. Diyabetik ayak yaralarında mikroorganizmalar %60- 80 oranında biyofilm üretmektedir. P.aeruginosa ve S.aureus kronik yaralardaki biyofilmden en sık sorumlu patojenlerdir. Biyofilm yapan mikroorganizmalarda serbest mikroorganizmalara ait duyarlılık sonuçları tedavi başarısını öngörmeye etkili olmayacaktır. Biyofilm içindeki bakterilerin MİK değerleri in-vitro sonuçlarından 100 – 1000 kat daha yüksektir. Alınan doku örneklerinde yeterli homojenizasyon sağlanarak biyofilm yapan bakterinin üretilmesi için çaba gösterilmelidir. Biyofilmi uzaklaştırmaya yönelik tedavi yöntemleri (debridman, negatif basınçlı tedavi v.b) ile biyofilm etkinliği olan antibiyotiklerin seçilmesi düşünülmelidir.

17. Diyabetik ayak infeksiyonunun tedavisinin öncelikli hedefi infeksiyonlu bir diyabetik ayak yarasını infeksiyonsuz ayak yarasına çevirmektir. Bu amaca yönelik, antibiyotiklerin yanısıra basit lokal debridmanlardan amputasyonlara uzanan yelpazede yer alan cerrahi seçenekler hasta bazında değerlendirilmeli, en uygun seçenek gereken zamanda uygulanmalıdır.

Diyabetik ayak hastalarında en uygun yaklaşım ayak yarasını ve dolayısı ile gelişebilecek infeksiyonu önlemektir. Gereksiz veya uygunsuz antibiyotik kullanımını önlemeye maksimum çaba gösterilmelidir. Diyabetik ayak tedavi yönetiminde infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması dirençli bakterilerle kolonizasyonu ve buna bağlı gelişebilecek infeksiyonları önler.

Ayrıca, diyabetik ayak kurullarının işlevselliğinin artırılması diyabetin bu son derece önemli komplikasyonunu önlemede/ hastayı erken tedavi etmede etkili olabilecektir.

#### Kaynaklar:

1. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med.* 2004;21(7):710-715.
2. Hoiby N. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(4): 322-32
3. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(11):1293-1305.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2013;103(1):2-7.
5. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:163-178.
6. Malik A, The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr* 2013; 7: 101-7.
7. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanaali A, Karagoz G, Batirel A, et al.; KLİMİK Turkish Society, Diabetic Foot Study Group. Predictors for limb loss among patient with

- diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015 ;21(7):659-64.
8. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, Yemisen M, Kadanali A, Karagoz G, et al. ; Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Diabetic Foot Infections Study Group. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection.
  9. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16 (8):1252-7.
  10. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S , Oşar-Siva Z , Aktaş Ş, Altındaş M , et al. Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu. *Klimik Dergisi* 2015; 28: 2-34.
  11. Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):95-101.
  12. Vatan A, Saltoglu N, Yemisen M, Balkan II, Surme S, Demiray T, et al.; Study Group, Cerrahpasa Diabetic Foot. Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection. *Int J Clin Pract.* 2018 Mar;72(3):e13060. doi: 10.1111/ijcp.13060.



## DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN SOSYAL YAŞAMDA KARŞILAŞTIKLARI GÜÇLÜKLER VE HAKLARI

Uzm. Hemşire Nurdan YILDIRIM  
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 bilgilendir-

me 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 milli 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 Yönet-

meliği” hükümleri çerçevesinde “ÇÖZGER” 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 rezervuarı 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\\_YYBYR-LYYY\\_PROTOKOLY.pdf](http://okulsagligi.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2017_11/13093039_OKULDA_DYYABET_PROGRAMI_YYBYR-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>

# HİPOGLİSEMİ

Prof. Dr. Okan BAKINER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## ÖZET

Hipoglisemi gerek Tip 1 ve gerekse de tip 2 diyabetik hastalarda sık görülen önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmasının yanında hastanın tedaviye uyumunu azaltan ve glisemik hedeflere ulaşmayı engelleyen önemli bir sorundur. Özellikle tip 1 diyabetik hastalarda sık tekrarlayan hipoglisemiler hipoglisemi ilişkili otonom yetersizlik ve hipoglisemiye hissedememeye neden olabilir. Bireysel tedavi hedefleri, hasta eğitimi ve diyabet teknolojilerinden yararlanmak hipoglisemi ile başa çıkma açısından önem arzeder.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, hipoglisemi, komplikasyon

## ABSTRACT

Hypoglycemia is a common cause of morbidity and mortality in both Type 1 and Type 2 diabetic patients. It is an important problem that reduces patient compliance and prevents reaching glycemie goals. Frequent hypoglycemias, especially in type 1 diabetic patients, may cause hypoglycemia-related autonomic failure and hypoglycemia awareness. Utilizing individual treatment goals, patient education, and diabetes technologies are important in dealing with hypoglycemia.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, hypoglycemia, complication

Tip 1 Diyabetiklerde yoğun insülin tedavisi alan hastaların tüm zamanlarının %10 'unda hipoglisemik değerler saptanabilmekte, haftada en az iki kez semptomatik hipoglisemi ve yılda bir kez majör hipoglisemi atağı gözlemlenmektedir. Tip 1 Diyabetik hasta ölümlerinin %2-4 ünden ciddi hipogliseminin sorumlu olduğu bildirilmektedir(1). Tip 2 diyabetiklerde ise hipoglisemi sıklığı tip 1 diyabetli hastalara göre çok daha nadir gözlemlenmektedir. Yoğun insülin tedavisi altında ciddi hipoglisemi sıklığı tip 1 diyabetiklerde 62-110 epizod/100 hasta/yıl iken bu durum tip 2 diyabetiklerde 3-10 epizod/100 hasta/yıl olarak saptanmıştır. UKPDS çalışmasında 6 yıllık takipte tip 2 diyabetli hastalarda ciddi hipoglisemi sıklığı

sülfonilürelerle %3.3, metformin ile %2.4 ve insülin ile %11.2 olarak saptanmıştır (2,3). Tüm bu verilere karşın yapılan bir analizde tip 1 diyabetiklerin %63'ünde ve tip 2 diyabetiklerin %83'ünde çoğunluğu nokturnal olmak üzere raporlanmayan minör hipoglisemi atakları saptanmıştır (4,5). Araştırmalar hipogliseminin özellikle insülin kullanan hastalarda daha sık gözlemlendiğini göstermektedir. Yine insülin kullanım süresi arttıkça hipoglisemi sıklığı artmakta olup, The Fremantle Diabet Çalışmasında (616 Tip 2 Diyabetik hastada 1998-2006 yılları arasında longitudinal gözlemsel kohort çalışması) insülin tedavisi altında eklenen her yıl yardım gerektiren ağır hipoglisemi riskinde %42 artışla seyretmekte

olduğu vurgulanmaktadır (6). Yine insülin tedavisi yoğunlaştıkça hipoglisemi sıklığı artmaktadır (7).

Ağır hipoglisemilerin diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler istenmeyen sonuçları ile yakından ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (8). Ağır hipoglisemi ile kalpte uzamış kardiyak repolarizasyon, aritmi, miyokardiyal iskemi ve ani ölüm riski artabilir. Gözde vitreus hemorajisi ve retinopatide kötüleşme, santral sinir sisteminde ise bilişsel bozulmalar, entelektüel kayıp, koma ve inme riski artarken kazalara eğilimin ve düşme riskinin de arttığı bilinmektedir (9). Yine şiddetli hipoglisemiler yaşayan tip 2 diyabetliler glisemik kontrolden bağımsız olarak artmış mortaliteye sahiptirler (10). Ciddi hipoglisemiler diyabetiklerde anlatıldığı üzere önemli bir mortalite ve morbidite nedeni iken minör hipoglisemilerinde yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Hipoglisemi korkusu, tedavi uyumsuzluğu, iş gücü kaybı, sosyal izolasyon ve fobi başta gelen olumsuz sonuçlarıdır. Hipoglisemi korkusu tedaviye uyumda önemli bir bariyerdir. 15,549 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %54 ünde hipoglisemi korkusunun olduğu ve bu durumun hipoglisemi öyküsü, insülin kullanımının süresi ve glisemik değişkenlik ile ilişkili bulunduğu vurgulanmıştır (11). Yaşlı ve diyabet süresi uzun hastalarda adrenerjik bulgular gözlenmeden bilişsel disfonksiyon gelişebilir. 99, 628/ yıllık acil servis yatışından tespit edilen 5077 vaka arasından ilaç yan etkisi nedeniyle acilden yatış gerektiren ileri yaş hastaların %25 i antihiperglisemik ajana bağlı hipoglisemi olduğu saptanmıştır (12). Ayrıca hipogliseminin yaşlı popülasyonda bilişsel fonksiyonları da bozduğu bilinmektedir. 65 yaş ortalamasına sahip 16667 tip 2 diyabetli hastanın alındığı

gözlemsel bir kohort çalışmasında şiddetli hipo9glisemi atakları ile demans riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (13). Sağlığa bu kadar olumsuz etkileri olabilen bu istenmeyen durumun ekonomik yükü de arttıracak aşırıdır. 14 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde profesyonel sağlık hizmeti gerektiren her bir hipoglisemik atağın maliyetinin 1161 USD 'ye tekabül ettiği saptanmıştır (14).

İleri yaş hastalar, uzun diyabet süresi, düzensiz beslenme ve fizik aktivite, insülin veya sekretogog kullanımı, hipoglisemiyi hissedememe, ilaç klirensinde bozulma (böbrek yada karaciğer yetmezliği, hipotiroidi), bozulmuş kontr-regulatuvar kapasite (adrenal yetmezlik, hipofizer yetmezlik), azalmış endojen glukoz üretimi (alkol, karaciğer sirozu) ve aspirin, allopurinol, warfarin, trimetoprim ve MAO inhibitörleri gibi ilaçlarla yapılan eşzamanlı medikasyonlar diyabetik hastalarda hipoglisemi riskini arttıran durumlardır.

Hipoglisemi terminolojisini bilmek önemlidir. Ağır hipoglisemi düzelebilmek için bir başka kişinin yardımına ihtiyaç duyulan bilinç bulanıklığı ile giden hipoglisemidir. Majör hipoglisemi olarak da adlandırılır. Hafif yada minör hipoglisemi kişinin hipoglisemik semptomlar hissettiği yada saptadığı ancak kendi başına bu durumu düzeltebildiği durumdur. Dökümanente semptomatik hipoglisemi, hipoglisemi semptomlarının olduğu dönemde kan şekeri düzeyinin düşük olarak tespit edilmesini anlatır. Asemptomatik hipoglisemi, bireyin hipoglisemi semptomu olmaksızın ölçümde saptadığı hipoglisemik kan şekeri değerlerini yansıtır. Muhtemel semptomatik hipoglisemide hipoglisemi semptomları vardır ancak o esnada hipoglisemi olduğunu kanıtlayacak ölçüm yapılmamıştır. Eğer ölçüm yapıldı ise ve semptomlar olduğu halde ölçü-

len kan şekeri hipoglisemik düzeylerde saptanmamış ise buna da psödohipoglisemi denmektedir. 2017 de uluslararası hipoglisemi çalışma grubunun önerisi sonrası ADA ve EASD gibi diyabetle ilgilenen kuruluşlar diyabetik hastada hipoglisemiyi 3 evrede sınıflamışlardır. Evre 1: kan şekerinin 54-70 mg/dl arasında olduğu durum, evre 2: kan şekerinin <54 mg/dl altında olduğu durum ve evre 3: majör hipoglisemi durumunu belirtmektedir (15).

Normal fizyolojik koşullarda kan şekeri 80 mg/dl altına indiğinde insülin salgısı azalır, 65-70 mg/dl altına indiğinde glukagon ve adrenalin gibi karşıt düzenleyici hormonlar kanda artmaya başlar, hipoglisemi süresi saatleri bulursa kortizol ve büyüme hormonu artışı başlar. Kan şekeri 50-55 mg/dl altına indiğinde adrenerjik cevaba ek olarak bilişsel disfonksiyon bulguları başlar ve nihayetinde 30 mg/dl altına indiğinde koma bulgusu gözlemlenebilir. Ancak bu değerlerde bireylerarası varyasyonlar olabileceği unutulmamalıdır. Tip 1 diyabetiklerde ve tip 2 diyabetin geç evrelerinde karşıt düzenleyici hormon cevabı bozulur. İyi bilindiği üzere karşıt düzenleyici hormonların en önemlisi olan glukagon karaciğerde glukojenoliz ve glukoneojenezi artırarak karaciğer glukoz salınımını artırarak hipoglisemiyi düzeltmeye çalışır. Epinefrin ise beta 2 reseptörler üzerinden karaciğerde glukojenoliz ve glukoneojenezi artırır, kasta glukoz kullanımını azaltır, yağ dokusunda lipolizi artırarak glukoneojenez için kaynak yaratır, panktresatan beta reseptörler yardımı ile glukagon salgısını artırırken alfa 1 reseptörler yardımı ile insülin salgısını azaltır. Santral sinir sisteminde hipoglisemi olması yada perifer sensörler vasıtasıyla hipoglisemik iletinin olması buradaki sempatoadrenal akışı hızlandırarak adrenaller üzerinden epinefrini artırıp çarpıntı ve titremeye neden olurken, vagal sistemde asetil kolini

de arttırarak acıkma, terleme gibi kolinerjik yanıtların oluşmasına yol açar. Tip 1 diyabetli hastaların %17-40 'ında hipoglisemiyi hissedememe ve HAAF (hipoglisemi ilişkili otonom yetersizlik) vardır ve ağır hipoglisemi riskinde 25 kat artışa yol açar. HAAF, tekrarlayan hipoglisemiler sonrasında santral sinir sisteminde sempatoadrenal akışın bozulmasına yol açan ve bu nedenle sempatoadrenal cevabın bozulduğu durumu simgeler. Bu hastalarda hipoglisemiyi hissedememe durumu ortaya çıkar ki bu durum ağır tekrarlayan hipoglisemilere zemin hazırlar. Ortalama hastaların üç hafta süresince hipoglisemiye girmemeleri ile bu durum normale döner ancak özellikle otonom nöropatisi olan ağır hastalarda 3-6 ay kadar uzayabileceği de bildirilmiştir. Sık glukoz ölçümü, hasta eğitimi ile değiştirilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi, analog insülinlerin kullanımı, gerekli durumlarda ikinci bir kişinin gözetimi tekrarlayan hipoglisemi ataklarının azaltılmasında faydalıdır. Ancak özellikle son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde sürekli glukoz monitorizasyon sistemlerinin uygulamaya geçirilmesi, kapalı devre insülin pompa sistemlerinin kullanılması ile bu durumun sıklığı çok azalmıştır (17). Yine gelecekte glukoz duyarlı bazal insülinler geliştirilmekte olup bu alanda önemli faydalar sağlayacakları düşünülmektedir (18). Tip 1 diyabetiklerde ve ileri evre tip 2 diyabetiklerde majör hipoglisemide kullanılan subkutan glukagon yerini günümüzde intranasal inhaler glukagon preparatları almış olup bu endikasyonda kullanım kolaylığı sağlamaktadırlar (19). Tip 2 diyabetik hastalarda ise hipoglisemi riskini azaltabilmek adına hasta eğitimi, sık kan şekeri ölçümü sağlanması, bireyselleştirilmiş glisemik hedefler konması, hipoglisemi riski düşük oral-enjektabl antidiyabetikler veya analog insülin regimeneri kullanılması ve süregelen profesyonel destek sağlanması önemlidir.

**Kaynaklar:**

1. Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reporting Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Facts and Pitfalls. *Curr Diab Rep.* 2017 Oct 28;17(12):131. doi: 10.1007/s11892-017-0965-1
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
4. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirá M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1153-7.
5. Alvarez Guisasaola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun;10 Suppl 1:25-32.
6. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2240-7
7. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications.* 2006 Nov-Dec;20(6):395-401.
8. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010 Oct 7;363(15):1410-8.
9. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999 Sep;246(3):299-307
10. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jun;84(3):267-72.
11. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):245-54.
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011 Nov 24;365(21):2002-12
13. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
14. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* 2011 Oct;17(10):673-80
15. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2017 Jan;60(1):3-6.
16. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2272-9.
17. Nimri R, Atlas E, Ajzensztejn M, Miller S, Oron T, Phillip M. Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under MD-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the DREAM Project. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Aug;14(8):728-35
18. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Jun;13 Suppl 1:S103-8.
19. Voelker R. Nasal Glucagon Approved for Severe Hypoglycemia. *JAMA.* 2019 Sep 3;322(9):807.

# ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KALP YETMEZLİĞİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMA SONUÇLARI

Prof. Dr. M. Sait GÖNEN, Uz. Dr. Serdar ŞAHİN  
İ.Ü. Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Met. B.D

## ÖZET

Tip 2 diyabet tanısı olan hastaların yaklaşık yarısında kalp yetersizliği oluşabilir. İlaç seçiminde kalp yetersizliği göz önünde bulundurulması gereken özel bir durumdur. Stabil kalp yetersizliği bulunan ve eGFR >30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda metformin ilk seçenek olabilir, ancak tedaviye dirençli, ciddi konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda, metforminin kullanılmaması gerekir. Tiazolidindionların kalp yetersizliği olan veya kalp yetersizliği riski bulunan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri grubu ilaçlar ile yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak buna karşılık, sodyum glukoz transporter-2 inhibitörlerinin kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış riskini azalttığı bildirilmiştir.

## ABSTRACT

Heart failure may occur in about half of the patients diagnosed with type 2 diabetes. Heart failure is a special condition that should be considered in drug selection. Metformin may be the first choice in patients with stable heart failure and an eGFR > 30 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup>, but metformin should not be used in treatment-resistant patients with severe congestive heart failure. The use of thiazolidinediones in patients with heart failure or at risk for heart failure should be avoided. Different results have been obtained in clinical trials conducted with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors group drugs. However, in clinical trials has been reported that sodium-glucose transporter-2 inhibitors improve the outcome of cardiovascular events.

### 1. Genel Bilgiler

Diyabet, kalp yetmezliğinin (KY) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (1). Framingham Çalışmasında, diyabetli erkeklerde 2.4 kat, kadınlarda 5 kat artmış KY riski vardı; bu risk, koroner kalp hastalığı hariç tutulduğunda daha da büyük saptandı (2). Diyabet, KY hastalarının %24-40'ında (3), KY ve korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hastaların % 30'unda görülür (4). KY ve diyabeti olan hastaların 3 yıllık mortalite riski %40 civarındadır (5). Diyabet aynı zamanda KY hastalarında yatış riskini artıran önemli bir faktördür. Altmış beş yaş üzerindeki hastalarda KY prevalansı % 22 olarak rapor edilmiştir

(6). Ayrıca, kronik KY hastalarında diyabetin varlığı dekompanse KY'inden dolayı hastaneye yatış oranını 3 kat artırır (7).

#### 1.1. Kalp yetmezliği ve Glisemik kontrol

Kardiyovasküler mortalite ve KY nedeni ile hastaneye yatış dahil kardiyovasküler hastalıklar ile kan şekeri disregülasyonu arasında ciddi bir ilişki mevcut (8,9). Ancak buna karşın glisemik kontrolün KY insidansını azalttığına dair çok az kanıt vardır (10). Leung M ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın, başlangıç ortalama HbA1c'si % 10.3 olan hastalarda gelişmiş glisemik kontrolün, sol ventrikül sistolik

fonksiyonunda iyileşmiş indekslerle sonuçlandığını göstermektedir. LV sistolik fonksiyonundaki mutlak iyileşme, HbA1c azalması ile ilişkiliydi (11). Buna karşın, büyük klinik araştırmalar yoğun glisemik kontrolün KY sonuçları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermektedir. Randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi, daha az sıkı kontrole kıyasla yoğun glukoz düşürmenin miyokard enfarktüsünde bir azalmaya rağmen KY olayları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermektedir (12).

## **2. Antidiyabetik ilaçların KY üzerine etkisi**

### **2.1. İnsülin**

İnsülinin, doza bağımlı olan ve fizyolojik insülin konsantrasyonlarında ortaya çıkan anti-natriüretik etkisi vardır (13). İnsüline bağlı sıvı tutulması genellikle hafiftir, ancak insülin tedavisine başlandıktan sonra gözlenen kilo artışına katkıda bulunabilir ve diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde KY'yi hızlandırabilir (10). BARI-2D çalışmasında, insülin ve/veya sülfonilürelerle tedavi, metformin ve TZD'ler ile tedavilerine kıyasla, KY sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmadı, ancak insülin hastalarında periferik ödem daha sık görüldü (14). ORIGIN çalışması, kan şekeri disregülasyonu olan 12 537 hasta, bazal insülin glarjin veya plasebo ile randomize edildi. Nispeten hafif diyabeti veya disregülasyonu olan ve yine de kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan bu hasta popülasyonunda, KY nedeniyle hastaneye yatış dahil olmak üzere kardiyovasküler sonuçlarda hiçbir farklılık yoktu (15).

### **2.2. Metformin**

Diyabetli ve KY hastalarında tedavi rejimlerini inceleyen idari bir veritabanı analizi, metforminin tek başına veya kombinasyon halinde, sülfonilüre monoterapisine kıyasla daha düşük bir mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi. Masoudi FA ve ark.

tarafından yapılan bir çalışmada, KY nedeniyle hastaneye yatırıldıktan sonra metformin veya TZD alan hastalarda, insülin duyarlılaştırıcı tedavi almayan hastalara kıyasla daha düşük bir mortalite saptandı (16). Gözlemsel çalışmaların sistematik bir şekilde incelendiği bir çalışmada, metforminin, şiddetli sol ventrikül bozukluğu olan KY hastalarında, en az diğer glukoz düşürücü ajanlar kadar güvenli olduğunu göstermiştir (17).

### **2.3. Sülfonilüreler**

UKPDS çalışmasında, geleneksel diyetle dayanan tedavi ile insülin ve sülfonilüre kombinasyonunun etkisi değerlendirildi. Geleneksel diyet tedavisi alan hastalara kıyasla sülfonilüre alan hastalarda KY insidansı artmadı (18). Saskatchewan Veritabanı çalışmasında, metformin tedavisine kıyasla sülfonilüre tedavisi alan hastalarda KY riski belirgin değildi (19). Birleşik Krallık'taki bir genel uygulama veritabanına dayanan bir çalışmada, metformin tedavisine kıyasla, ikinci nesil sülfonilüre tedavisi alan hastalarda KY riski % 18-30 oranında arttığı görüldü (20).

### **2.4. Tiazolidindionlar (TZD)**

TZD ile tedavi edilen hastaların % 3-5'inde sıvı retansiyonu ve periferik ödem mevcuttur. TZD tedavisi insülin ile kombine edildiğinde periferik ödem %15'e varan oranlarda görülür (21). Rosiglitazonun etkisini gliburit ile karşılaştıran bir çalışmada, sol ventrikül kütlelerinde veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda hiçbir değişiklik görülmedi (22). Dargie ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, NYHA sınıf I - II KY hastalarında, 1 yıl süreyle rosiglitazon tedavisinin, diüretik kullanımında artış ve BNP'de hafif bir yükseliş gözlemlenmesine rağmen, sol ventrikül sistolik veya diyastolik fonksiyon üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (23). DREAM çalışmasında, Rosiglitazon ile tedavi edilen hastalarda KY insidansı



%0,5 iken plasebo grubunda % 0,1 saptanmıştır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastaları içeren PROactive çalışmasında, pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış %50 oranında artmış, ancak KY'ye bağlı mortalitede artış olmamıştır (24).

RECORD çalışmasında, rosiglitazon tedavisini alan hastalarda daha fazla loop diüretikler ihtiyacı vardı. Rosiglitazon tedavisi alan hastalarda ölümcül ve ölümcül olmayan KY olayları iki kat daha sık görülürken, rosiglitazon grubunda daha fazla KY ölümleri görülmüştür (25). IRIS çalışmasında, 5 yıllık tedavi süresi boyunca, inme ve miyokard enfarktüsünde %24 oranında bir azalma saptanmıştır. Pioglitazon tedavisi ile KY insidansında ve KY nedeni ile hastaneye yatış oranında artma saptanmamıştır (26).

### 2.5. Glukagon benzeri peptit 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA)

Kardiyovasküler sistem ile GLP-1 RA arasındaki ilişkiye yönelik yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. ELIXA çalışması, GLP-1 RA lixisenatidin etkisini bildiren ilk kardiyovasküler güvenlik çalışmasıdır. 25 aylık bir dönemde MACE sonuçları üzerinde anlamlı bir etki saptanmadı. KY nedeni ile hastaneye yatış oranı tedavi kolunda %4.0 iken plasebo kolunda %4.2 saptandı (27). LEADER çalışması, kardiyovasküler hastalık sonuçları açısından yüksek riske sahip 9340 kişide, liraglutidin kardiyovasküler güvenliğini değerlendirdi. Hastaların %72.4 ünde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcut iken, %17.8 inde KY öyküsü vardı. Ortalama 3.8 yıllık takip süresi boyunca, liraglutide kolunda kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü ve non-fatal inme %13 oranında azaldı. Kardiyovasküler mortalite % 22 oranında azaldı. Liraglutide kolunda KY nedeni ile hastaneye yatış oranı daha az bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Liraglutide kolunda daha az loop diüretik kullanıldı

(28). SUSTAIN 6 çalışmasında, yüksek kardiyovasküler riski bulunan tip 2 diyabetli hastalar değerlendirildi. Semaglutid kolunda kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü veya non-fatal inme oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (29).

### 2.6. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 i)

DPP-4, BNP, eritropoietin, glukagon, vazoaaktif bağırsak peptidi ve vazostatin dahil olmak üzere çok fazla substrata sahiptir (30). Bu nedenle, DPP-4 inhibisyonu, renal proksimal tübülde sodyum hidrojen değiştirici, kardiyak sinyal peptitleri, kolajen turnover enzimleri dahil olmak üzere birçok yolu etkileyebilir (31). SAVOR-TIMI çalışmasında, saksagliptin tedavi kolunda KY nedeni ile hastaneye yatış %27 oranında arttı. Buna karşılık, saksagliptin tedavisi ile periferik ödem, kilo alımı veya NT-proBNP'deki artış arasında bir ilişki saptanmadı (32). EXAMINE çalışmasında, alogliptin tedavisi alan hastalarda KY'ne bağlı hastane yatışlarında anlamlı olmayan bir artış saptandı. Alogliptin tedavi kolunda, bazal yüksek NT-proBNP değeri olan ve KY öyküsü olan hastalarda KY'ne bağlı hastane yatışlarında artış saptanmadı. Ancak, KY öyküsü olmayan ve alogliptin alan hastalarda KY'ne bağlı hastane yatışlarında artış saptandı (33). Kardiyovasküler hastalığı olan 14 671 kişiyi içeren TECOS çalışmasında, sitagliptin tedavisinin, çalışmanın 3 yıllık döneminde KY nedeni ile hastaneye yatış oranını arttırmadığı gösterildi (34).

FDA, 11 Şubat 2014 tarihinde saxagliptin ve alogliptinin KY riskini artırabileceğini belirten bir rapor yayınladı. Her iki ajanın kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon verilmedi, ancak doktorların KY riski daha yüksek olan hastalarda tedaviye başlamadan önce saksagliptin veya alogliptinin riskini ve faydalarını göz önünde bulundurması gerektiği belirtildi.

## 2.7. Sodyum Glukoz Transporter 2 (SGLT2) İnhibitorleri

SGLT2 inhibitörleri, sistolik kan basıncını 4–10 mmHg, ağırlığı ~2 kg ve HbA1c'yi %0.6–0.9 düşürerek, kardiyovasküler sistem üzerine genel olarak yararlı etkilere sahiptir (10). EMPA-REG çalışmasında, 7020 tip 2 diyabet tanısı olan (HbA1c 7–10%), eGFR > 30 mL / dak / 1.73m<sup>2</sup> ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar 3 yıl boyunca takip edildi. Empagliflozin kolunda, kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI ve inme %14 oranında azaldı. Kardiyovasküler mortalite %38 oranında azaldı. Empagliflozin, KY'ne bağlı hastane başvurularını üçte bir oranında azalttı. Empagliflozinin KY sonuçları ACE inhibitörü, ARB, diüretik ve mineralokortikoid kullanımından bağımsız saptandı (35). CANVAS çalışmasında, 10142 hasta rastgele canagliflozin veya plaseboya randomize edildi. Canagliflozin, empagliflozine benzer şekilde KY'ne bağlı hastane yatışı %33 oranında azalttı (36). DECLARE – TIMI 58 çalışmasına 17 160 tip 2 diyabet hastası alındı ve 4.2 yıl takip edildiler. Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda, MACE sonuçlarında istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Ayrıca, KY'ne bağlı hastane yatışlarını da azalttı (37).

### Kaynaklar:

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisc. *Circulation*. 2008.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *The American Journal of Cardiology*. 1974;
3. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiadu M, Butler J. Concomitant Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*. 2015;
4. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Löfman I, et al. Association between cardiovascular vs. Non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;
5. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;
6. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly with Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;
7. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart*. 2014;
8. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;
9. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: An analysis of the candesartan in heart failure: Assessment of reduction in mortality and m. *Archives of Internal Medicine*. 2008;
10. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *European Journal of Heart Failure*. 2017.
11. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;
12. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;
13. Skøtt P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, et al. Effects of insulin on kidney function and

- sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia*. 1989;
14. M.K. R, R.W. N. The BARI 2D study: A randomised trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010.
  15. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;
  16. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JAM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation*. 2005;
  17. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circulation: Heart Failure*. 2013;
  18. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;
  19. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *European Journal of Heart Failure*. 2008;
  20. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ (Online)*. 2009;
  21. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*. 2004.
  22. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;
  23. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Effects of Rosiglitazone on Echocardiographic Function and Cardiac Status in Type 2 Diabetic Patients With New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;
  24. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, Bosch J, Anand S, Avezum A, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;
  25. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2009;
  26. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;
  27. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;
  28. Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Ph D, Zinman B, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2016;54(9):101.
  29. Novo Nordisk. Semaglutide significantly reduces the risk of major adverse cardiovascular events in the SUSTAIN 6 trial. Press Release [Internet]. 2016;(31):24–6. Available from: <http://www.novonordisk.com/bin/getPDF.2007805.pdf>
  30. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocrine Reviews*. 2014.
  31. Hocher B, Reichetzeder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP-4 inhibitors - from preclinical development to clinical research. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012.
  32. J. Š, A. Š. SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vnitřní Lékarství*. 2013;
  33. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart

- failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* [Internet]. 2015;385(9982):2067–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;
  35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;
  36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondü N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;
  37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019.

## BARIYATRİK CERRAHİ SONRASI DİYABET YÖNETİMİ

Doç. Dr. Seda SANCAK  
SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

### Kan şekeri

Hastaların operasyon sonrası kalori kısıtlaması (600- 800 kcal/gün arasında olması nedeniyle) özellikle açlık kan şekeri düzeylerinde ve insülin etkisinde dramatik düzelme görülür. Özellikle RYBG sonrası, 1. faz insülin sekresyonu ve hepatik insülin sensitivitesi artar, distal jejunumun sindirilmemiş gıdayla karşılaşması peptit YY, GLP-1 düzeylerinin artmasına neden olur. Tokluk hissi, kalori alımının azalması, beta-hüc.den insülin salınımının artması, lipotoksik ve glukotoksik etkilerde azalma, enflamasyonda azalma ve yağ dokusundan adiponektin artışı sonucu beta hücre fonksiyonları üzerinde olumlu etkinin sonucunda insülin duyarlılığında ve beta hücre fonksiyonunda artış olur. SG ve RYGB sonrası diyabet tedavisinden bağımsız olarak kan şekeri düşer. Erken dönem kan şekeri düzeylerinin iyi seyretmesi uzun dönem remisyon ile ilişkilidir. Özellikle genç yaş, kilo kaybının fazla olması ve beta hücre fonksiyonunda iyileşme hipoglisemi riskini artırır.

### - İnsülin

Operasyon sonrası insülin ihtiyacı devam ediyorsa: bazal insülin ve prandiyal insülin dozlarının %50 azaltılması gerekebilir ve özellikle ilk bir ayda doz azaltılarak kesilebilir

SU'ler gibi, insülinlerde hiperinsülinemik hipoglisemiye neden olabilirler ve kilo aldırıcı etkileri de vardır. RYGB de, kişiye özel titrasyonla oral hipoglisemik ajanla kombinasyon daha iyi so-

nuçlar vermektedir. İnsan insülinleri ve premix insülinlerin hipoglisemi riskleri daha yüksektir.

### - Biguanidler

Hepatik glukoneogenezi baskılayarak ve glukagon etkisini azaltarak insülin duyarlılığını arttırlar. Özellikle akut postop dönemde önerilir. Residüel T2DM varlığında ve tekrar kilo alımında metformin bir tercih sebebidir. Kilo verdirici etkisinde olduğu öne sürülmektedir. Gastrik restriktif prosedürler gastrik bypass prosedürlere göre aynı oranda insülin sensitivitesini arttırdığı düşünüldüğü için metformin tercih sebebidir.

Son çalışmalarında metforminin emilirliliğinin bariyatrik cerrahi sonrası artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bioavailabilitesi hastalarda doz azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

### - TZDs (peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] agonists or glitazonlar)

Kilo aldırıcı etkisi nedeniyle tercih sebebi değiller. Visseral yağ azaltırken (insülin duyarlılaştırıcı etkisi) subkutan yağ arttırması bir handikaptır. Bu nedenle metformin ile kontrol edilemeyen vakalarda ikinci tercih olarak düşünülebilir. Kırık riskini arttırması ve kemik yoğunluğu üzerine negatif etkileri nedeniyle tercih sebebi değiller

### - Sulfonilüreler (SU)

İnsülin sekresyonunu glukozdan bağımsız olarak arttırlar.

SU'ler metforminle birlikte restriktif cerrahi sonrası relaps olan vakalarda beta hücre kaybının azaltılması için kullanılır. Ancak hipoglisemi yapma riski ve kilo aldırıcı etkisi diğer oral insülin duyarlılaştırıcılara göre yüksektir. Bariatrik cerrahi sonrası SU'ler insülin sekretuar kapasitesinin artmasına neden olarak hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açabilirler ve dumping sendromunun semptomlarını yoğunlaştırabilir. Dikkatli kullanılmalıdırlar. Meglitinidler ise kısa etkililer ve hipoglisemi riskleri daha azdır.

#### **- İnkretin Mimetikler (GLP-1 reseptör agonistler) ve Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP4) İnhibitörleri**

Postprandiyal GLP-1 salınımı bariatrik cerrahi sonrası akut olarak artar. Pankreatik beta hücre rejenerasyon ve insülin sekresyonunu arttırıcı etkisi nedeniyle gastrik bypass sonrası glisemik iyileşme görülür. Özellikle restriktif cerrahiler sonrası GLP-1 reseptör agonist-

lerinin kullanılmasının kilo verdirici etkisi ve adipositeyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Hiperinsülinemik hipogliseminin inkretinlerle oluştuğu düşünülürse kullanılması dikkatli olunmalıdır.

#### **- Sodyum-Glukoz Co-transporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri**

Renal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek idrarla glukoz atılımına neden olurlar. Glisemik kontrol, kan basınç kontrolü ve kilo kaybına neden oluyor: kardiyometabolik risk faktörlerini etkiliyorlar. Özellikle kilo geri alımı ve metabolik sendrom kriterleri taşıyan hastalarda tercih edilebilir.

#### **- Orlistat**

Pankretik lipaz inhibitörü, yağ emilimini azaltır. Antidiyabetik etkisini, insülin sensitivitesini arttırması, GLP-1 salınımını arttırması, visseral adipositeyi ve yağ emilimini azaltması ile gösterir. Yetersiz kilo verenlerde yada kilo geri alımı olanlarda tercih edilebilir

## İNSÜLİN POMPASI VE SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM SİSTEMLERİ (CSII, CGMS)

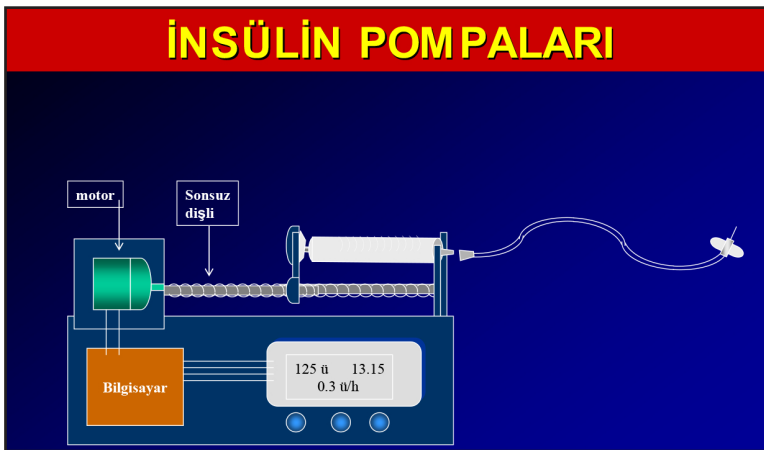
Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı-İZMİR

1921 yılında insülin keşfi ve tedavide kullanılması ile diyabet alanında yeni bir dönem başlamış; hatta çağ atlanmıştır. İnsülin tedavisi ile Tip 1 diyabetli bireyler hayata tutunurken; tip 2 diyabetli bireyler de komplikasyonlardan korunur hale gelmiştir. Yeni keşfedilen hiçbir farmakolojik ajan diyabet tedavisinde insülin kadar etkin ve sınırsız güçte bulunmamıştır.

Yeni tip insülin ihtiyaçları gözlenmiş ve hızlı etkili, orta etkili, uzun etkili, çok uzun etkili; son zamanlarda da çok hızlı etkili ve konsantr insülinler geliştirilmiştir. Amaç her zaman insülin salınım dinamiği ve etkisini anlamak, anladıkça taklid etmek olmasına rağmen, ideal insülin tedavisine bir türlü ulaşılamamıştır. Vucudumuzda bilindiği gibi tek tip insülin işlev görmektedir. 5-15 dakika-

lık salınım dinamiği ile bazal insülin düzeyleri, insülin rezistansı yaratmadan anabolik etkiler ortaya koyarken; postprandiyal erken dönemde salınan aynı tip insülin ise hızlı ve pik etkisi ile glukozun vücuda toksik etkilerini göstermeden, onu enerji olarak kullanılabilir hale getirmektedir. Üstelik prandiyal insülin pikleri, hipotalamik tokluk merkezine etki ile daha fazla besin alımını engellemektedir. Aslında bu etkiler minimal kan insülinin konsantrasyonlarında gerçekleşmektedir. Bu sayede insülin direnci, hipoglisemi yaratmadan ve kilo alımına yol açmadan insülin etkinliği gözlenir. Olası hiperinsülinizm ise, portal sistem ve karaciğer tarafından insülin metabolize edilerek bertaraf edilir (1-9).



Şekil 1: Çok basit olarak insülin pompa çalışma düzeneği (Çizim: Ş.Çetinkalp, T.Kabalak)

### İnsülin Pompası Temel Çalışma Prensibi (1,2,9)

İnsülin pompa cihazı bir gövde içine yerleşmiş 3 bölümden oluşmaktadır (şekil 1).

1. Bunlar girilen verileri komutlara çeviren bilgisayar çipi, bilgisayar çipinin yönlendiği motor ve motorun döndürdüğü sonsuz dişli bölümüdür. Motor 3-4 dakikada bir sonsuz dişliyi döndürmektedir.
2. Hızlı etkili insülin ile doldurulan cihaza özgün enjektör sonsuz dişlinin yer aldığı yuvaya yerleştirilir. Verilen insülin, motorun enjektör pistonunu itme hızı ve enjektör çapı ile yakından ilgili olduğu için, cihazın orijinal enjektörünü kullanmak gerekir.
3. Enjektör ucuna yine cihazın kendi seti monte edilir.

### İnsülin pompaları 3 ana başlık altında toplanmaktadır:

1. Kapalı Devre (Closed Loop): Dışarıdan müdahaleye izin vermez.
2. Açık Devre (Open Loop): Dışarıdan müdahale edilebilir. Günümüzde kullandığımız insülin pompaları bu düzeydedir.
3. İmplantabl
4. Yapay pankreas (Bihormonal insülin pompaları)

### DÜNÜ

1963 yılında geliştirilen ilk insülin pompası oldukça büyük ve kullanışsızdı. Dr. Arnold Kadish geliştirdiği bu cihazı ilk kez kendi üzerinde dendi (foto 1). Ama en önemli özelliği hem insülin hem de glukagon infüzyonu yapabilmesi idi (10).

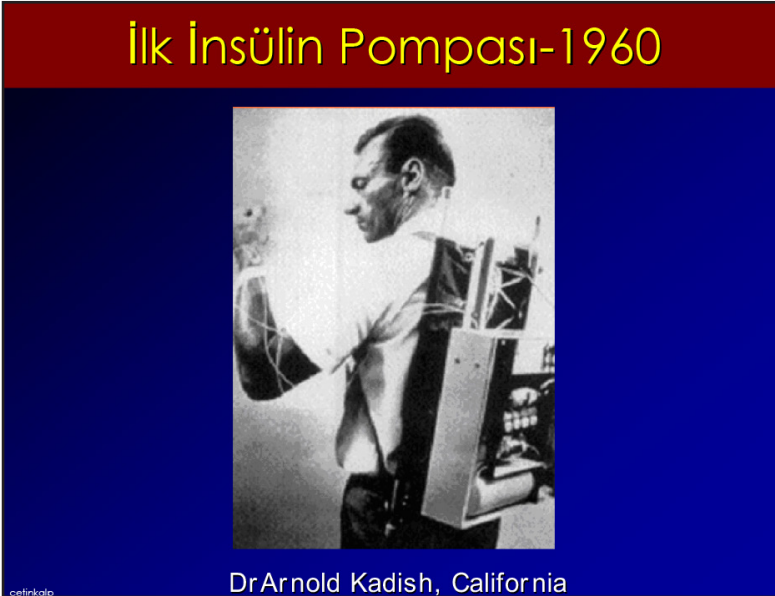


Foto 1.



1976 yılında hastane yoğun bakımlarında yatak başı kullanılan Biostator cihazı aslında insülin pompa cihazına benzeyen ilk prototip idi. Aslında Biostator, portabl bir kemoterapi infüzyon cihazı idi; pekala insülini de infüze edebilirdi (foto 2). 1978 yılında Biostator'un yerini, yine kemoterapi infüzyo-

nu için geliştirilen Autosyringe AS2C cihazı (Mill Hill Infusor) aldı. Tek bazal ayarlama, 50 cc.lik enjektör kullanımı, insülinlerin dilüe edilme zorunluluğu ve hafıza yokluğu önemli sorunları idi. Boyutlarından dolayı "Mavi Büyük Tuğla (Big Blue Brick)" olarak isimlendirildi (foto 3) (10,11).



Foto 2.



Foto 3.

Ancak gerek büyüklüğünden gerekse mobil olan diyabetli bireylerde kullanımı imkansız olduğundan imda da, insülin pompa temel çalışma prensibini birebir uygulayan Desferal pompaları yetiştirdi (foto 4).



Foto 4.

Aslında Graseby Medical markalı bu pompalar, insülin infüzyonu için üretilmemişti. Bu cihazların üretim amaçları kronik demir birikiminde demir kelasyonunu sağlayan deferoksamin (Desferal) tedavisini mobil infüzyon şeklinde sağlamaktı. Ancak pratikte mobil olarak insülin infüzyonunu da çok basit ama çok güzel bir şekilde karşılıyordu. Kolay bulunabilen pili, insülin için standart 2 cc.lik enjektör ve kelebek seti ile oldukça ucuzca, çok önemli bir açığı kapatıyordu. Ancak pompa sadece mekanik idi. Akıllı bilgisayar hafızası yoktu. Tek bazal doz ayarlanabiliyor; ikinci bir ayar için zamanı geldiğinde elle müdahale gerektiriyordu. 0.1 Ü insülin ayarı yapılabiliniyor; ancak konfor açısından sıklıkla sabah

08:00- gece 23:00 ve gece 23:00-sabah 08:00 şeklinde bazal insülin ayarlaması yapılıyordu. Önceleri 1Ü bolus için 2.5 defa basılan düğmesi (?; siyah renk Graseby), sonraları 1 basış 1 Ü insülin (gri renk Graseby) haline getirilmişti. Graseby'lerin sık bozulması ve kelebek setin sert olmasının cilt altı sorunlar yaratması sebebiyle diyabetik ketoasidoz komaları nadir değildi.

İlk modern insülin pompası Nordisk infuser'ı, 1980 yılında Danimarkalı Nordisk firması (günümüzde NovoNordisk) geliştirdi. 1995 yılına kadar tüm dünya da tercih edilen marka oldu (foto 5). Bazal insülin infüzyonu dışında, bolus insülin uygulama avantajı da vardı. Ancak maliyet ve güvenlik kuşkuları sebebiyle piyasadan çekildi.

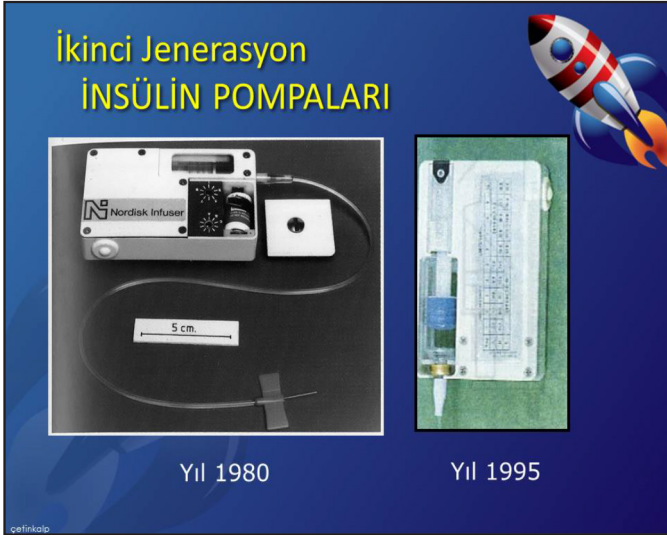


Foto 5.

1996 yılında İtalyan Infym düşük maliyeti ve kolay ayarlanabilir bazali ile piyasaya girdi (foto 6). Ancak güvenlik sorunları vardı. 1998 yılında ise Alman markası H-Tron 3. jenerasyon akıllı insülin pompalarını kullanıma sundu (foto 7). Oldukça küçük ve akıllı bir program ile donatılmış olan bu pompa, multipl bazal ayarlamaya ve bolus yapmaya imkan sağlıyor idi. Ancak onu üstün kılan özelliği güvenliği ön plana çıkarmasıydı. Önce güvenlik sebebiyle pompa kendini kullanımının 5.yılında kapatıyor ve kitliyordu. Yeni bir maliyeti gündeme getiriyordu.



Foto 6.



Foto 7.

### BUGÜNÜ

1983 yılında insülin infüzyon sistemleri üzerinde çalışmalarına başlayan Amerikan Medtronic firması, 2000 yılına gelindiğinde insülin pompa teknolojisinde liderliği ve öncülüğü eline aldı. Medtronic tarafından üretilen Minimed 502, 502A en popüler, kullanışlı insülin pompaları haline geldi (foto 8). Çift dalga bolus ve sınırsız bazal insülin, karbonhidrat sayımı gündeme geldi. Daha ekonomik ve onu takip eden rakip firma olarak ise piyasaya Güney Kore'den DanaDiabcare insülin pompaları girdi (foto 8). Türkçe menü ilk kez bu firma ile gerçekleşti.



Foto 8.



Foto 9.

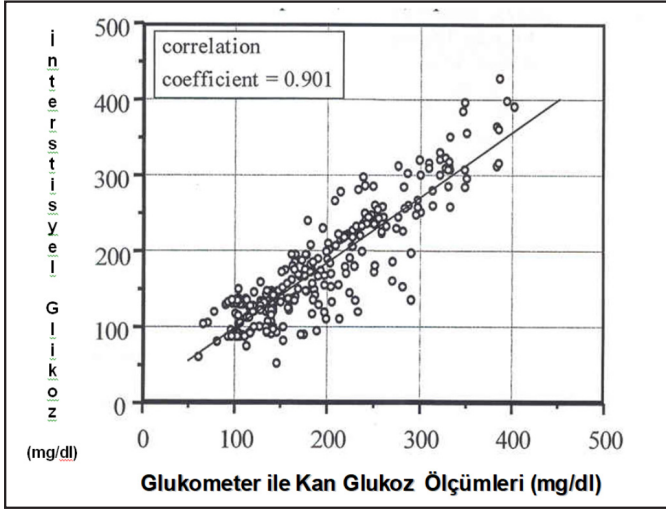
Aynı yıllarda Medtronic çok önemli bir teknolojik gelişmeye daha imza attı ve subkutan interstisyel sıvıdan glukoz sensörleri aracılığı ile sürekli glukoz ölçen sistemleri geliştirdi (foto 9).

Sürekli glukoz izlem sistemlerinin geliştirilmesi;

- Hipoglisemileri azaltmak, önlemek ve böyle durumlarda hastanın uyarılması,

- Hiperglisemik atakları engellemek,
- Glukoz dalgalanmalarını minimize etmek,
- Davranış değişikliği sağlamak,
- Kısmen komplikasyon gelişim riskinin azaltılması adına insülin pompalarına entegre edilmesi devrim niteliğindedir.

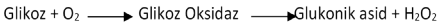
Bu sistemler sürekli glukoz ölçümünü interstisyel sıvıdan gerçekleştirmek-



**Grafik 1.** İnterstisyel glikoz ile kan glikozu arasındaki korelasyon

tedir. İnterstisyel sıvı ile kan glikozu arasında lineer bir korelasyon vardır. Yani interstisyel sıvı, kan glikozunu aynen yansıtmaktadır (Grafik 1). Ancak bu yansıma yaklaşık olarak 5-15 dakika sonrasında olmaktadır.

Glikoz sensörleri içinde en çok tercih edilen enzim elektrodları olmuştur. FDA kullanımlarına 1998 yılında onay vermiştir. Enzimlerin katalize ettiği bir reaksiyon elektrod tarafından algılanır. Bu ısı, ışık veya elektriksel akıma çevrilir; sinyal olarak bilgisayar çipine iletilir. Bu tip elektrodların çoğu glikoz oksidaz enzim sistemini kullanmaktadır. Bu enzim aşağıda görülen reaksiyonda işlev görür.



Buna göre glikoz yükseldiğinde elektrodlar iki olayı algılamaktadır.

1. Elektrodun platin katodu oksijen tüketimini algılar.
2. Elektrodun platin anodu hidrojen peroksid artışını algılar.

Bu tip sensörler amperometrik cihazlardır. Bundan başka pH değişikliğini algılayan potansiyometrik cihazlarda vardır. Bu tip sensörlerdeki sorun diyabetik hastanın oksijen yoğunluğundaki değişikliklerin, elektrod sinyal çıkışlarında da değişikliğe yol açmalarıdır. Subkutan dokuda da oksijen yoğunluğu kandan daha azdır. Elektrodların oksijen değişikliğinden etkilenmelerini engellemek için iki metod geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi, oksijene geçirgenliği glikozdan daha fazla olan ince bir naylon veya poliüretan tabakası ile elektrodun kaplanması, ikincisi ise yine aynı amaçla elektron hızlandırıcısı olarak düşük molekül ağırlıklı ferrocene kullanımınıdır.

Sürekli glukoz sensör ölçüm sistemi kordonsuz aktarım ile Minimed Veo, Paradigm REAL-Time'a entegre ederek insülin pompalarında 4.jenerasyonu başlattılar (foto 10,11).

530 G insülin pompa + glukoz sensör sistemleri son iki yılda daha ileriye gi-



**Foto 10.**

**Foto 11.**

derek, MiniMed 630G, 640G ve 670G ile insülin pompa sistemlerinde hipoglise miye karşı önceden önlem alınabilmeyi hedefledi (foto 12). Yeni insülin pompa sistemlerinde, ayarlanabilir riskli kan glukoz düzeylerinde pompa müdahale gerek meksizin insülin infüzyonunu geçici olarak durdurur; güvenli kan glukoz düzeyin de tekrar başlatabilmektedir (10-12).



**Foto 12.**

2018 yılında başlayan çalışmalar 2020 yılında insülin pompalarında hibrid kapalı devre sistemleri devreye soktu (Minimed 780G). Bu sistemlerde hastanın müdahalesi en aza indirildi; hatta amaç tamamen sistemin otomatize edilmesi oldu (foto 13).

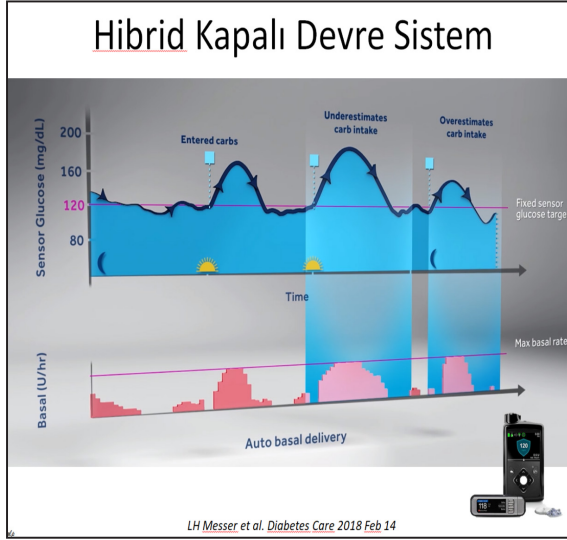


Foto 13.

Sensörden alınan glukoz bilgileri ile bazal glukoz düzeyi 100 veya 120 mg/dL olacak şekilde bazal insülin ve her 5 dakika da bir düzeltme bolus insülini otomatik olarak pompa tarafından uygulanmaktadır. Bunun için ön çalışma ve eğitim gerekli olmakta, aktif insülin zamanı ve kişiye özel insülin/KH oranı girişleri sonrası sistem güvenli bir şekilde otomatik moda izin vermektedir(foto 13).

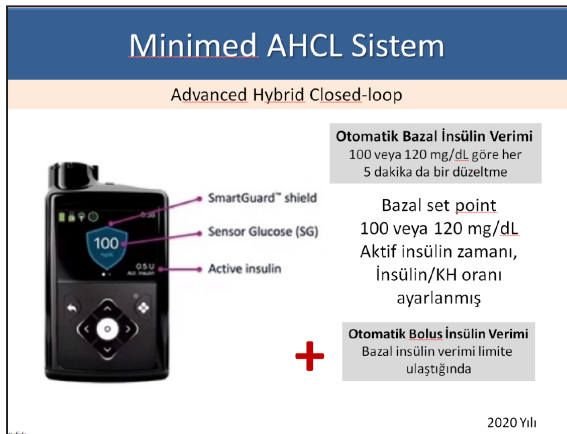


Foto 14.

Tip 1 diyabetli bireylerde, ileri hibrid kapalı devre insülin pompa sistemi, 670G ile karşılaştıran FLAIR çalışmasında daha az hipoglisemi ile daha fazla hedefte geçen zamana (TIR) ulaşmıştır (%67'ye %63). Ancak daha az bazal insüline karşılık, daha fazla otomatik düzeltme bolusu gözlenmiştir. 12 hafta sonunda her iki grupta başlangıçta %7.9 olan A1c düzeyi, AHCL de %7.4, 670G de %7.6 ya düşmüştür (13).

## GELECEĞİ

İmplantabl insülin pompaları ve glikoz sensörlerindeki teknolojik ilerlemeler sonucu gelecekte yapay pankreasların gündeme geleceği kesindir. Subkutan dokuya yerleştirilen implantabl insülin pompası ve buna bağlantılı subklavian vene yerleştirilen glikoz sensörü ile kan glikozunu ölçen ve buna göre insülin akışı sağlayan sistemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (foto 13). Uzun zamandan beri üzerinde çalışılan bu sistemler ne yazık ki yeteri kadar aşama kaydedememişti. Hızlı etkili özel tip insülinin depolanmasındaki ve sensörlerin uzun dönem dayanıklılığının sağlanamaması gibi sorunlar aşılmaya çalışılmaktadır (10-15).



**Foto 15.**

Günümüzde gözler yakın gelecekte rutin kullanıma geçecek olan yapay pankreasa yönelmiştir. Her ne kadar yapay pankreas (artificial pancreas) olarak adlandırılırsalar da; aslında bihormonal pompalardır (foto 14). Bihormonal insülin pompaları, aynı pompa cihazı içinde insülin ve glukagon hormonu içermektedir (foto 15). CGMS ölçüm sonuçlarına göre bihormonal pompa, insülin ve glukagon infüzyonunu önceden kişiye özel hazırlanmış algoritme göre kendisi ayarlamaktadır. İnsü-

lin ve glukagon infüzyonu aynı anda orantısız olarak gerçekleşmektedir. Glukagon hormonundaki stabilizasyon sorunlardan bir tanesidir. Akıllı telefon uygulaması üzerinden çalışmaktadır. Geliştirme ve uygulama çalışmaları sürmektedir (16). Tabii ki amaç, insülin fizyolojisini taklid ederek, tip 1 diyabetli bireyde serbest beslenme ve yaşam kalitesini hiper veya hipoglisemi korkusu olmadan güvenli sınırlar içinde sağlamaktır.



Foto 16.



Foto 17.

Tabii ki insülin pompalarındaki bu gelişmelere, glukoz sensörleri sürekli katkıda bulunmaktadır. Yeni geliştirilen implantabl Eversense sürekli glukoz izlem sensörleri FDA tarafından 2018 yılında onaylanarak kullanıma kazandırılmıştır. Cilt altına ufak bir insizyon ile yerleştirilen glukoz sensörü 180 gün boyunca işlev görmektedir (foto 16,17). Aynı zamanda sensör tarafından aktarılan glukoz ölçümlerini aynı anda 5 kişi takip edebilmektedir (17).

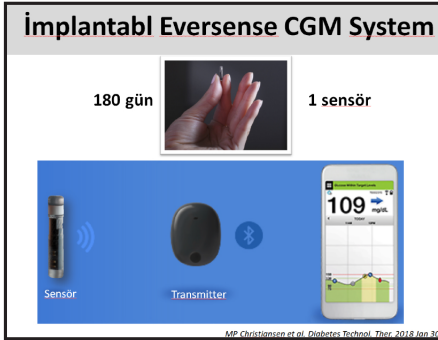


Foto 18.

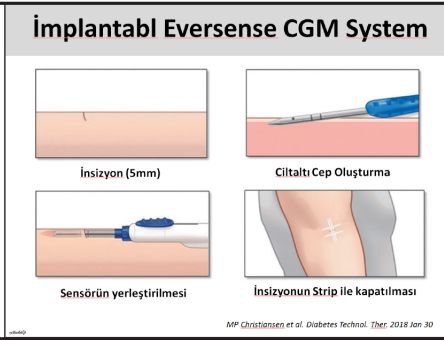


Foto 19.

## SONUÇ

Yaklaşık 50 yıldan beri geliştirilen teknolojileri ile insülin pompaları daha küçük ve taşınabilir, daha kusursuz, daha güvenilir; ancak daha pahalı hale gelmiştir. Özellikle çocuk ve genç yaş grubu Tip 1 diyabetli olgularda kullanımı belirgin artmıştır. Günümüz insülin pompalarına sürekli glukoz monitörizasyon sistemleri de entegre edilmiş; böylece kişisel kan glukoz takipleri ve kan glukoz durumuna göre bolus doz önerileri oluşturulmuştur. Ancak

güvende olma adına en önemli gelişme; hipoglisemi durumlarında insülin pompasının hem uyarı vermesi hem de bazal insülin akışını durdurması yönünde olmuştur. Buna ek olarak beklenen gelişme, hipoglisemi esnasında insülin pompasının, glukagon pompasına dönüşerek, acil duruma müdahale etmesidir. Bu şekilde kapalı sistem (closed-loop) otomatik insülin pompaları geliştirilmeye çalışılmaktadır. İnsülin pompaları güvenilirlik ve etkinlik açısından Amerika Birleşik Devletleri'nde



(ABD) FDA, Avrupa’da EMA onayına sunulmaktadır. FDA tarafından insülin pompaları sınıf II (orta derecede riskli); insülin pompası sürekli glukoz takip sistemi ile entegre ise sınıf III (yüksek riskli) olarak kategorize edilmektedir. İnsülin pompaları onay almış olsalar bile, asıl sorunlar piyasaya sunulduktan, kullanıcılar arasında yayıldıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu bilgiler ABD’de Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE), Avrupa’da ise European Databank on Medical Devices (EUDAMED) da toplanmaktadır. Çoğu olumsuz olay uzun dönemde gerçek kullanıcılarda gözlenirse de, üretici firmaya ait olan kusurlar da bildirilmektedir. Bu sebeple önce güvenliği sağlama adına kullanıcılara iyi bir eğitim ve teknik destek vermek ön koşul olmalıdır (18).

**Beta hücremizin ürettiği insülin kadar fizyolojik, akıllı ve diğer organlarla dost olmak imkansız gözükmektedir; ancak hiç olmaz ise farmakolojik insülinleri insülin pompası aracılığı ile eğitmek, glukosensörler sayesinde de güvenli aralıkta bulunmak mümkün olabilir.**

### Kaynaklar

1. Çetinkalp, Ş. ve Taylan Kabalak, “Portabl İnsülin Pompaları”, Aktüel Tıp, Diyabet Forumu, Ed.M.Temel Yılmaz. 2003 (8);2 : 19-24.
2. Çetinkalp, Ş., “Diyabet Yönetiminde Son Gelişmeler: İnsülin pompaları ve Glikoz Sensörleri”, Galenos Aylık Tıp Dergisi, cilt 7 sayı 89,101-104, Mart (2004).
3. Çetinkalp, Ş., ve T. Kabalak, “Glikoz Sensörleri”, Diyabet Forumu, cilt 1 sayı 1-2, 8-14, Ocak-Haziran (2004).
4. Yeşilbalkan, Ö.U., Ş. Çetinkalp, Y. Özbe, C. Yılmaz, A. Karadakovan ve T. Kabalak, “İnsülin Pompa Tedavisi Başlanan Diyabetli Hastalarda Yaşam Kalitesi ve HbA1c Değerlerinin İncelenmesi”, Diyabet Forumu, cilt 3, sayı 3,41-48, Eylül (2006).
5. Çetinkalp Ş., M. Erdoğan, M. Karadeniz, Y. Özbe, C. Yılmaz, M. Tüzün ve T. Kabalak, “Effect of Insulin Pump and Subcutaneous Insulin Infusion Therapy on Glycemic Control In Brittle Diabetics”, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 11, 89-92 (2007).
6. Çetinkalp, Ş., M. Erdoğan, M. Karadeniz, C. Değirmenci, C. Yılmaz, M. Tüzün ve T. Kabalak, “Effects of Application of Multipl dose Insulin and Treatment with Insulin Pump On The Insulin Sensitivity Factor”, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 11, 111-3 (2007).
7. Çetinkalp, Ş., “ Tip 1 Diyabette İnsülin Pompa Tedavisi”, Türk Diyabet Yıllığı 2009: 125-129.
8. Çetinkalp,Ş., “Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi” Endokrinoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 4.basım, bölüm 7: Diabetes Mellitus, sayfa 699-709, 2013.
9. Çetinkalp,Ş.,O.Deyneli, T. Kabalak, “İnsülin Pompaları ve Glikoz Sensörleri” Endokrinoloji El Kitabı, İzmir Güven Kitabevi, 4.basım, bölüm 7: Diabetes Mellitus, sayfa 711-720, 2013.
10. Hague C. Insulin pumps: evolution of an industry. Reprinted in part with corrections from Diabetes Interview, “Up and Pumping.” Medtronic MiniMed brochure; July 2000.
11. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18(Suppl 1):S14-S20. Abstract
12. Lee S, Cao M, Sajid S, et al. The dual wave bolus feature in CSII controls prolonged post-prandial hyperglycemia better than standard bolus in type 1 diabetes. Diabetes. 2003; 52(Suppl 1):A438
13. Richard M Bergenstal, Revital Nimri, Roy W Beck, Amy Criego et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trialLancet 2021; 397: 208–19
14. David S. Schade, Virginia Valentine. To Pump or not to Pump. Diabetes Care 2002; 25(11):2100-2102
15. Çetinkalp,Ş.,” İnsülin Pompası ile İlgili Acil Durumlar”, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2016; 9(2): 98-102.
16. Ahmad Haidar, Laurent Legault, Virginie Messier, Tina Maria Mitre, Catherine Leroux, Rémi Rabasa-Lhoret. Compari-

- son of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet, Diabetes&endocrinology* 2015; (3)1:17-26.
17. Deiss D, Szadkowska A, Gordon D et al. Clinical Practice Recommendations on the Routine Use of Eversense, the First Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System *Diabetes Technol Ther* 2019 May;21(5):254-264
18. Heinemann L, Fleming A., Petrie J.,Holl R., Bergenstal R., Peters A. Insulin Pump Risks and Benefits. *Diabetes Care* 2015; 38(4):716-722.

## POMPA HASTASINDA BESLENME

Dr. Dyt. Simge YILMAZ KAVCAR  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı/İZMİR

### ÖZET

Karbonhidrat sayım yöntemi, insülin pompa tedavi öncesi diyabetli bireylerin öğrenmesi gereken dört öğün planlama yönteminden birisidir. Üç temel basamaktan oluşmaktadır. Karbonhidrat sayımının öğrenme süresi bireye göre farklılıklar gösterebilir. Sayımın son basamağı olan ileri düzeyde karbonhidrat/insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü hesaplanır. Diyabetli birey özellikle de öğünde aldığı başta karbonhidrat olmak üzere protein, yağ ve posa gibi her bir besin öğesinin kan glukozuna etkisini öğrenerek, insülin pompasını daha etkin kullanarak diyabeti iyi yönetebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet Mellitus, Karbonhidrat Sayımı, İnsülin Pompa Tedavisi

### ABSTRACT

Carbohydrate counting method is one of the four meal planning methods that people with diabetes should learn before insulin pump treatment. It consists of three basic steps. The learning time of the carbohydrate count may differ according to the individual. The advanced carbohydrate / insulin ratio and insulin sensitivity factor, which is the last step of carbohydrate counting, are calculated. The diabetics can learn the effect of each nutrient, especially carbohydrate, protein, fat and fiber, on blood glucose, and can manage diabetes well by using the insulin pump more effectively.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Carb Counting, Insulin Pump Therapy

### GİRİŞ

Diyabetli bireylerde diyabetin kontrolünde eğitim, medikal tedavi, egzersiz yanında en önemli basamaklardan birisi de bireye özgü planlanan tıbbi beslenme tedavisidir (1,2). Yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetliler üzerinde yapılan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) glisemik kontrolün sağlanmasında tıbbi beslenme tedavisinin önemini vurgulamıştır. Çalışmada birçok öğün planlama yöntemine yer verilmiştir. Öğün içeriğindeki karbonhidrat miktarına göre insülin doz ayarı uygulaması ile de HbA1c’de oranında azalma kaydedilmiştir (3).

DCCT çalışmasında da belirtilen karbonhidrat sayım (KHS) kavramı ilk kez 1921’li yıllarında insülinin keşfinden sonra gündeme gelmiştir. Diyabetli bireylerin, insülin pompa tedavisi öncesi mutlaka KHS yöntemini öğrenmiş olması gerekmektedir. Genel olarak, KHS yönteminde öğün öncesi uygulanan sabit insülin dozlarına göre yemek yerine, yeterli ve dengeli beslenmeden uzaklaşmadan istediklerini yeme özgürlüğü ve buna göre insülin dozunu ayarlamaları öğretilmektedir (4). Amerikan Diyetetik Derneği ve Amerikan Diyabet Birliği karbonhidrat sayımını temel, orta ve ileri düzey olmak üzere üç aşamada ele almaktadır. Her bir basamağın

öğrenilmesi bireye göre değişiklik gösterse de ortalama 1-4 hafta ve 30-90 dk/gün zaman alabilmektedir. Her bir basamak sonrası bireylerden birbiri ardından gelen ve haftasonunu da kapsayacak şekilde en az üç veya en fazla yedi günlük besin tüketim kaydı tutmaları istenmektedir. Temel düzey, KH sayma becerisinin kazandırıldığı basamaktır. Diyabetlinin bireysel tıbbi beslenme tedavi planı yapılmaktadır ve ayrıntılı olarak KH içeren besinler-besin gruplarının bilgisi ve KH miktarının hesaplanması anlatılmaktadır. Orta düzeyde ise, besinlerin porsiyon ölçüsü ve ağırlığı ile ilgili pratik uygulamalar yapılmakta ve karbonhidrat dışında yağ, protein, posa ve alkolün kan glukoz düzeyinde yarattığı etki anlatılmaktadır. İleri düzey, diğer iki basamaktan farklı olarak insülin pompası kullanacakların mutlaka öğrenmesi gereken bir düzeydir (5,6). Öğündeki KH tüketimine göre insülin doz ayarlaması ve kan şekeri sonuçları değerlendirilmektedir. Karbonhidrat/insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü belirlenmektedir. Bu iki değer için farklı kullanılan formüller bulunsa da, bireyin KHS yönteminin başından itibaren düzenli olarak tuttuğu besin tüketim kayıt formlarından tek tek her bir öğün ve gün için tekrar tekrar denemeler yapılarak sonuçta en uygun oranlara ulaşılmaktadır (7). Özellikle bu basamakta öğün öncesi uygulanan bolus tipleri ile öğünün karbonhidrat, protein ve yağ içeriği yoğunluklarına göre standart, ikili bolus ve yayma uygulamalarının hangisinin uygulanması gerektiğinin pratiği kazandırılmaktadır. Standart bolus uygulaması, yeterli ve dengeli beslenme ile uyumlu öğün içeriği için geçerli olacaktır. İkili bolus uygulaması daha çok yüksek KH ve yağ içeriği olan öğünlerde tercih edilecektir. Yayma bolusu ise zaman olarak uzun sürecek yemeklerde tercih edilecektir. İnsülin pompası kullanan bireylerde hipoglisemi ve hiperglisemik duruma neden olabilecek koşullar mutlaka irdelenmelidir. Hipoglisemi kaynaklı etkenler arasında alkol tüketimi, pompanın yanlış kulla-

nımı (bazal-bolus yanlış uygulamaları), ağır fiziksel aktivite ile uyumlu KH alımı ve insülin doz ayarının yapılmaması sayılabilir (8). Hiperglisemi nedenleri arasında KHS uygun olmayan düşük bolus dozunun verilmesi, düzenli egzersiz yapılmaması ve hipoglisemiyi takiben çok fazla miktarda karbonhidrat tüketilmesi sayılabilir. Egzersiz sırasında ve sonrasında gelişebilecek hipoglisemiyi önlemek adına ne zaman ne kadar KH alınacağı bireye özgü olarak planlanmaktadır. KHS ile yönetilen insülin pompa uygulamasında diyabetli bireye sürdürülebilir normglisemi için belirli aralıklarla besin tüketim kaydı tutmasını ve bunun sonucunda bilgilerini güncel tutması önerilir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde KHS yöntemini öğrenmeden pompa uygulamasına geçilen çok sayıya diyabetli birey ile karşılaşmaktayız, fakat ne yazık ki bireylerin normal glisemiyi sağlayamadığını ve pompanın da birçok özelliğini kullanmadığını görmekteyiz. Diyabeti daha iyi yönetebilmek adına başvuran diyabetli bireylerin insülin pompa tedavisi öncesi bir diyetisyen tarafından (tercihen diyabet diyetisyeni) KHS yöntemini öğrenmesi önerilmektedir.

### Kaynaklar

1. American Diabetes Association, Nutrition recommendations and Interventional for Diabetes, A position statement of American Diabetes Association. Diabetes Care31:61-78,2008
2. Pastors JG, Franz MJ. Effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes. In: Franz MJ, Evert AB, eds. American Diabetes Association Guide to Nutrition Therapy for Diabetes. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2012;1-18.
3. The DCCT Research Group. Diabetes Care;18: 1415-27, 1995
4. Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) Study Group. BMJ; 325 (7367): 746, 2002
5. Gilliespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. J Am Diet Assoc 1998; 98:897-905

6. Özer E. Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu. Hayy Kitap, İstanbul 2007
7. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıt Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi-2019, İstanbul, 2019.
8. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Hipoglisemi. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020, 160-163



## MİNÖR VE MAJOR CERRAHİ PROTOKOLLER ÖNCESİ DİYABETLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Sinem KARGÜN  
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi

Diyabetli hastalar bireysel riskleri nedeniyle daha sık cerrahi gereksinimi yaşamaktadır. Opere olacak hastaların yaklaşık %25'ini diyabetli bireylerin oluşturduğu görülmektedir. Cerrahi protokoller vücut için bir stres kaynağı oluşturmakta ve buna bağlı olarak artan ACTH, kortizol, vazopressin, aldosteron, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler, prolaktin, betaendorfin gibi hormonlar ve azalan testosteron, insülin, östrojen ve T3 molekülleri nedeniyle glukoz metabolizmasında bozulma ve hiperglisemiye yatkınlık meydana gelmektedir. Hiperglisemi varlığı, peroperatif dönemde artmış lökosit fonksiyonunda bozulma, fagositoz, bakteriyel öldürmede ve kemotaksiste azalma, kollajen sentezinde bozulma gibi süreçleri tetikleyerek kötü yara iyileşmesi ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ek olarak platelet agregasyonu ve trombozise yatkınlık oluşturarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Diyabetik bireylerde eşlik edebilen hipertansiyon, obezite, serebrovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, nefropati, otonom nöropati gibi kronik hastalıklar zemininde anestezi komplikasyon riski artmaktadır.

Kronik hastalıklara ek ketozis, hipoglisemi, elektrolit bozuklukları, hemodinamik bozulmalar gibi akut komplikasyonlar varlığında diyabetli bireyin peroperatif yönetimi ve cerrahi güvenliği zorlaşmaktadır. Özellikle hipoglisemi; potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur ve sedasyon varlığında semptomlarını yakalamak güçleşmektedir. Bu anlamda diyabetik hastaların, diyabeti olmayanlara göre daha fazla morbidite, hastanede kalış süresi ve mortaliteye sahip oldukları göz-

lenmektedir.

Bu nedenle diyabetli bireylerin operasyon öncesi etkin bir değerlendirme ile cerrahi risklerinin belirlenmesi ve peroperatif dönemde gerekli metabolik dengenin sağlanabilmesi adına etkin tedavi planlamasının yapılması gerekmektedir.

Operasyon öncesi ilk değerlendirmede diyabetin tipi, olası kronik komplikasyonlar, son glisemik durum, hipoglisemi olup olmadığı, kullanılan diyabet tedavisi, planlanan cerrahinin tipi (minör -lokal anestezi ile yapılabilen, batın, toraks ya da kraniyumun açılmadığı, 1 saatten fazla genel anestezi gerektirmeyen, hastaneye yatış gerektirmeyen, postop.  $\leq 4$  st'te oral beslenmeye geçilebilecek işlemler-, majör -minör cerrahi kriterlerinin dışında kalan- cerrahi girişimin süresi öğrenilmelidir. Perioperatif olarak hastayı hipoglisemiden, ciddi hiperglisemiden, ketoasidoz veya hiperosmolar durum gelişiminden, sıvı elektrolit inbalansından, postoperatif enfeksiyon riskinden korumak hedeflenmelidir.

### Vaka 1

68 yaş kadın evli, 3 çocuklu, ev kadını Antalya'da yaşıyor. Tip 2 DM ve osteoporoz ile dış merkezde takipli iken, 6 ay önce dış çürüğü saptanmış ve almakta olduğu antirezoptif tedavi kesilerek, 3-6 ay sonra çekim planı yapılmış. 6 ay sonrasında son 1 haftadır olan dış ağrısı ve ateş yüksekliği nedeni yapılan tetkiklerinde dış apsesi saptanmış. Bu nedenle antibiyoterapi almakta iken lokal anestezi altında dış çekimi planı öncesi diyabet açısından danışıldı

Özgeçmişinde tip2 DM, retinopati (lazer

uygulama), nöropati (takipsiz), nefropati (mikroalbuminüri+), Ht, Hl, hepatosteatoz, osteoporoz (bilinen kırık yok, postmenopozal) komorbidleri olan hastanın kolesistektomi dışında cerrahi öyküsü yoktu, allerji durumu, alkol ve sigara kullanımını mevcut değildi. Soygeçmişinde; anne tip 2 DM, baba ht, koroner arter hastalığı, kız kardeş tip 2 dm hastalıklarına sahipti.

Metformin 2\*1000 mg, Pioglitazon 1\*30 mg, Empagliflozin 1\*10 mg (son 1 ayda eklenmiş), Linagliptin 1\*5 mg, Olmesartan hidroklorotiyazid 1 \* 20/12.5 mg, Atorvastatin 1\*10 mg, Kalsiyum karbonat 1\*1000 mg, Vitamin d3 1\*880 IU, Alendronik asit (6 ay önce kesilmiş) Amoksisilin-Klavulanik Asit 2\*1000 mg (2 gündür) almakta idi.

Vital Bulgularda Ta: 140/90 mmHg Nabız: 90/dk Solunum Sayısı: 20/dk Ateş: 37.5 °C olarak saptandı. Boy: 1.55 m Kilo: 85 kg BMI: 35.38 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi. Fizik muayenede akantozis nigrikans, onikomikoz ve hepatomegali varlığı saptandı Laboratuvar analizlerinde; Hba1c: 9 Glukoz: 190 mg/dl TSH: 2.58 uIU/mL Ser T4: 1.04 ng/dL Kreatinin:1,05 mg/dl GFR:66,9 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> ALT: 27 U/L Direk LDL: 110 mg/dl Trigliserit: 270 mg/dl Pth: 80 pg/mL Kalsiyum: 9.8 ng/dL 25 Oh d vit: 32 ng/mL Albumin: 4,3 g/dL olarak, tam idrar tahlili Keton: Negatif Dansite: 1018 Glukoz: +3 Protein: Eser İdrar albümin spot: 42 mg/L olarak saptandı.

Antibiyoterapi süresinde ölçülen son kan sekerleri:

160/240 175/248 167/288  
172/258 169/264 155/293  
olarak görüldü

Preoperatif hızlı glisemik kontrol için intensif insüline (İnsülin glargin 1\*12 ü İnsülin aspart 3\*4 ü) geçildi. Pioglitazon ve linagliptin kesildi. Kilo artışı önlemek ve insülin doz ihtiyacının azaltılması için sglt2 inh. ve metformin devam ettirildi.

Kan sekeri takibi ile preoperatif kontrole çağırıldı

Takipte kan sekerleri

124/173 118/168 109/170

111/145 104/158 100/162 olarak tespit edildi.

Başlangıca göre son kan sekerleri operasyon için kabul edilebilir değerlerde olan hasta operasyon onayı verilerek işleme hazırlandı

Minör cerrahiden önceki gün metformin ve sgl-2 inh aynı şekilde devam edilmesi, işlem süresi kısa olduğu için cerrahiden önceki gece, insülin glargin tam doz olarak uygulanması, sabah ilk vaka olarak alınması, aç kaldığı dönemden itibaren insülin aspart uygulanmaması, işlem sabahı oral antidiyabetiklerin alınmaması, işlem günü 2 saatte bir kan sekeri takibi yapılması ve işlemde glukoz içeren sıvılardan kaçınılması önerildi. İşlemden sonra oral alıma başlayacağı ilk öğün öncesi insülin aspart uygulanması ve oral alımla birlikte oral antidiyabetiklerin tekrar başlanması önerildi.

Hasta önerilen protokol dahilinde dış çekimi işlemini güvenle gerçekleştirdi.

## Vaka 2

67 yaş erkek hasta, evli, iki çocuklu, banka çalışanı, Antalya'da yaşıyor. Göğüs ön duvarında, efordan bağımsız, 10 dakika olup geçen sıkıştırıcı ağrı, bası hissi şikayeti nedeni ile yapılan tetkiklerinde 3 koroner damarda tıkanıklık saptanması üzerine koroner bypass cerrahisi kararı alınmış. Operasyon öncesi endokrin değerlendirme için tarafımıza danışıldı.

Özgeçmişinde, 15 yıldır Tip 2 DM (düzenli takip yok), retinopati (lazer uygulama), nöropati (takipsiz), nefropati (takipsiz) öyküleri olduğu görüldü. Geçirilmiş operasyon öyküsü ve allerjisi yoktu. Alkol kullanımı sosyal alanlar ile sınırlı ve sigara 10 paket/yıl kullanmış idi

Soygeçmişinde anne tip 2 diyabet, hipertansiyon, baba hipertansiyon, koroner ar-



ter hastalığı, teyze tip 2 diyabet, kardeşler tip 2 diyabet hastalıklarına sahip idi.

Diyabet için glimeprid 4 mg 1\*1, metformin 2\*1000 mg almakta iken son bir hafta içinde tedavisine metoprolol 1\*50mg, klopidogrel 1\*75 mg, pantoprozole 1\*40mg, Tarden 1\*40mg olarak eklenmiş idi.

Vital bulgularında TA: 135/85 mmhg, nabız: 80/dk, solunum sayısı: 20/dk, ateş: 36.8 °C, boy: 1.64 m, kilo: 89 kg, bmi: 33.09 kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı.

Fizik muayenede baş boyun bölgesinde akantozis nigrikans, skin tag, hepatomegali, her iki ayak tırnağında onikomikoz, pretibial ödem +/-/- saptandı. Her 2 ayak tabanında yanma ve kısmi duyu kusuru görüldü.

Hastanın laboratuvar analizlerinde; HbA1c: 12.7 Glukoz: 217 mg/dl, TSH: 1.65 uIU/ml, Ser T4: 1.2 ng/dL, Kreatinin: 0,93 mg/dl GFR: 88,9 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>, ALT: 21 U/L, Direk Ldl: 95 mg/dl, Trigliserit: 473 mg/dl, Tam İdrar Tahlilinde; Keton: Negatif (-) Dansite: 1045 (1005-1030) Glukoz: +4 (-) Protein: +1 (-) Lökosit: negatif (-) olarak saptandı.

Hastanın 2 günlük 7 nokta kan şekeri takibi

--- / 268	---/---	255/---
292/ ---	208/371	--- /----

olarak gözlemlendi.

Mevcut bulgular altında kan şekeri açısından kontrollü olmayan ancak kardiyak cerrahi gibi ertelemenin uygun olmayacağı bir süreçte olan hastanın etkin kan şekeri kontrolünün hızlı şekilde sağlanabilmesi için tedavisi revize edildi.

İlk manevra olarak hastanın almakta olduğu glimeprid ve metforminin operasyondan 24-48 saat önce kesilerek 60 kg olan hasta için, İnsulin glargin 1\*12 ünite, İnsulin aspart 3\*4 ünite s.c olarak başlaması önerildi.

3 gün sonraki takipte kan sekerleri :

174/266	175/--	242/171
125 138	185/239	----/----

düzeyinde saptandı.

Hasta için İnsulin glargin 1\*14 ü, İnsulin aspart s: 6 ö: 6 a: 3 ü dozunda revize edildi.

Hastanın takipte kan şekeri seviyesi 200 seviyesinin altında gözlemlendi ve hasta için operasyon onayı verildi. Hastanın cerrahi hazırlık sürecinde; infuzyon protokolü için ayrı yol protokolü kullanıldı.

Metformin tedavisinin operasyondan 24-48 saat önce kesilmesi, operasyon öncesi akşam insülin glargin tam doz uygulanması, operasyon sabahı mümkünse ilk vaka olarak alınması, aç kaldığı dönemden itibaren ayrı yollardan glukoz, insülin, potasyum infuzyonu başlanması önerildi. 500 ml %5 dekstroz solüsyonu 100 ml/st hızında, İnsülin solüsyonu için 150 ml %0.9'luk NaCl içine 30 IU kısa etkili insülin konularak hazırlanan solüsyonun 2-4 IU/st hızında başlanması ve saatlik kan şekeri takibi yapılması önerildi. Hedef glukoz hipoglisemi riski yok ise 100-125 mg/dl, hipoglisemi riski yüksek ise 120-180 mg/dl olacak şekilde planlanarak, infuzyon hızlarının ayrı ayrı titrasyonu önerildi. İnsülinin doğrudan damar içine değil, %5 dekstrozun setinden verilmesi, sıvı yüklenmesi riski olursa %5 yerine %10 dekstroz solüsyonu kullanılabileceği ve her 500 cc dekstroz solüsyonuna 10-20 meq potasyum eklenerek, 3 saatte bir kontrol ile normopotaseminin idamesi önerildi.

Operasyon sonrası oral alımın açıldığı dönemde İlk öğün öncesi kısa etkili insülin dozu yapıldı. İnfüzyon protokolü insülin-den 2 saat sonra kesildi. Takiplerde oral alım miktarına göre normoglisemi için ek kısa etkili insülin dozları ile aktüel titrasyon yapıldı. Aynı gece bazal bolus (intensif insülin) rejime geçiş sağlandı.

Cerrahi girişimler öncesi metabolik dengeğin sağlanmış olması cerrahi sırası ve sonrası riski azaltmaktadır. Bu anlamda operasyondan en az 3-4 gün önce HbA1c ve plazma glukoz ölçümü ile hasta değerlendirilmelidir. Major cerrahi işlem yapılacak, glisemik kontrolü yetersiz olan hastalar mümkünse bu amaçla operasyondan

2 gün önce yatırılmalıdır. Elektif cerrahi öncesi HbA1c değerinin  $<8\%$  hedeflenmesi ve HbA1c'nin  $>9\%$  olduğu durumlarda cerrahinin ertelenmesi güvenli bir yaklaşım olarak gözükmekle birlikte, yüksek A1C varlığı operasyonun ertelenmesi için mutlak bir kriter değildir. Hastanın operasyondan önceki son güncel bulgularının dikkate alınarak, metabolik dekompanzasyon ve/veya son güncel plazma glukoz ölçümlerinin  $>250$  mg/dl olması durumunda operasyonun ertelenmesi daha rasyonel gözükmemektedir. Peroperatif dönemdeki glukoz seviyesi için net kanıtlar olmamakla birlikte belirgin hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınılması, operasyon sabahı plazma glukoz düzeylerinin 80-180 mg/dl civarında hedeflenmesi, operasyon sırasında hipoglisemi eğilimi olmayanlarda 120-180 mg/dl arasında, hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda ise 140-200 mg/dl arasında tutulması emniyetli bir yaklaşımdır. Postoperatif dönemde optimal kan glukoz aralığı hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

Genel olarak tüm diyabetli bireyler için operasyonun mümkünse elektif şartlarda ve sabah saatlerinde yapılması planlanmalıdır. Operasyon sabahı kahvaltı edilmeyeceği dikkate alınarak bir gece önceden tedavisi modifiye edilmelidir. Tedavi düzenlenmesini belirleyen ana faktörler hastanın insülin kullanma durumu ve yapılacak

işlemin minör veya major cerrahi kapsamında olmasıdır.

İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastaya minör cerrahi işlem yapılacak ise, operasyon sabahına kadar oral antidiyabetik ilaçlarını kullanmaları, operasyon sabahı ise ilaçlarını kesmesi önerilir. Operasyon sırasında dekstroz içeren sıvılardan kaçınılarak işlem boyunca 2 saatte bir plazma glukoz ölçümleri ile izlenir. İşlem sonrasında, ilk öğünden itibaren hastaya antidiyabetik medikasyonu tekrar başlanır. Bununla birlikte sülfonilürelerin hipoglisemi riski, metforminin hipoperfüzyon, laktat birikimi, doku hipoksisi riski, tiazolidinedionların sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği riski, sglT2 inhibitörlerinin hipovolemi, öglisemik ketoasidoz riski, DPP4 inhibitörlerinin ve GLP-1 analoglarının: gastrik motilite üzerine etkileri ve bu konuda yaratabilecekleri postoperatif sorunlar göz önünde bulundurularak yapılan işleme göre ajan seçimine dikkat edilmelidir.

İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastaya major cerrahi işlem yapılacak ise, operasyon sabahı hastaya oral antidiyabetik ilaçlar verilmeden ve kan glukoz düzeyi izlenerek insülin infüzyon protololu ile takip edilmelidir. Hipoglisemi riskini azaltmak için operasyondan birkaç gün önce uzun etkili sülfonilüre (SU) grubu ilaçlar yerine daha kısa etki süreli yeni ajanlara geçilebilir. Metformin ve sodyum glukoz

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin infüzyonu		%5 Dekstroz (ml/st)
	(ml/st)*	(IU/st)	
≤70	2.5	0.5	150
71-100	5.0	1.0	125
101-150	7.5	1.5	100
151-200	10.0	2.0	75
201-250	15.0	3.0	50
251-300	20.0	4.0	0
>300	30	6.0	0

\*150 ml %0.9 NaCl içine 30 ü kısa etkili insülin konularak hazırlanan protokol için geçerlidir.

**Tablo 1:** Perioperatif ayırıl glukoz ve insülin infüzyon protokolü

kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2-İ) kullanmakta olan hastalarda bu ilaçların ameliyattan en az 24 (mümkünse 48) saat önce kesilmesi ve yeterli hidrasyon sağlanması önerilmektedir. Hasta oral yoldan günlük kalorisinin en az %50'sini alabiliyorsa, akut böbrek yetersizliği yoksa, kontrast madde verilmesi planlanmıyorsa ve 24-48 saat içinde taburcu edilmesi planlanıyorsa, işlemden sonraki öğünden itibaren rutin tedavisine geçilebilir. Diyabeti kontrol altında olmayan hastalar preoperatif dönemde insülinle tedavi edilmeli ve ameliyata hazırlanmalıdır.

İnsülin kullanan diyabetli bireyler için, minör cerrahi işlem yapılacak ise kısa süreli minör cerrahide rutin subkutan (sc) insülin tedavisine devam edilir. Sabah sadece kahvaltının atlanacağı işlemlerde; hasta sabah aldığı kısa etkili insülinini atlar. Ama plazma glukozu >200 mg/dl ise normalde sabah aldığı dozun yarısı sc verilebilir. Uzun süreli işlemlerde kısa etkili insülin dozları atlanır, orta etkili insülinin bir gece önceki dozunun %50 azaltılması gerekir. Hastada hipoglisemi riski düşüğe, kullandığı doz uygunsuz derecede yüksek değilse, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir. Risk varsa bir gece önceki doz yarıya indirilir.

Major cerrahi işlem yapılacak ise, sabah-tan itibaren aç kaldığı dönemde glukoz ve insülin infüzyonu başlatılmalıdır. Postoperatif dönemde hastada ağızdan beslenmeye geçilinceye kadar infüzyona devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir.

İnfüzyon uygulamalarında; glukoz-insülin –potasyum(GİK) infüzyon protokolü şeklinde sabit konsantrasyonda karışımın aynı yoldan uygulanması ya da insülin ve glukoz infüzyonlarının ayrı yollardan gönderildiği ayrı yol protokolü benimsenebilir. Ayrı yolların uygulandığı protokolda, GİK solüsyonundaki gibi sabit

konsantrasyonda bir formülasyon olmadığı için, anlık ölçülen kan şekeri seviyesine göre, ayrı yollardan gönderilen infüzyon hızları bağımsız olarak titre edilip daha güvenli kan şekeri kontrolü sağlanabilmektedir.

Hastalara yapılan cerrahi tipine ve hastanın kendi pankreas rezervine göre operasyon döneminde gerekecek insülin dozları değişecektir, bu nedenle her hastanın bireysel ihtiyacı operasyon öncesinde değerlendirilip hasta bazlı uygun planlamanın yapılması önerilmektedir.

### Kaynaklar

1. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, et al. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. *Heart Lung* 2015;44:430–40.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Malcolm J, Halperin I, Miller DB, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl.):S115–S123.
3. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insülin treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* 2001;13:293–300.
4. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553–55.
5. Simha V, Shah P. Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. *JAMA* 2019;321:399–400.
6. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insülin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256–61.



## ÇİNKO DESTEĞİNİN KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Doç. Dr. Soner CANDER  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Çinko (Zn), yaklaşık 60 yıldan beri insan fizyolojisi için esansiyel önemi bilinen, diyetle alınabilen bir mikrobese ve vücutta demirden sonra en çok bulunan bir eser elementtir. Vücutta toplam miktarı 2-3 gram civarında olup %95'ten fazlası hücre içindedir. Tüm vücut dokularında bulunmakla birlikte, ağırlıklı olarak iskelet kası ve kemik dokusunda mevcuttur. Zn vücutta yaygın olarak bulunmasına karşın depolandığı bir yer yoktur, dokular arasındaki dönüşümü sayesinde sürekli kullanıma uygun halde bulunmaktadır. Bu organizmada bir çok fizyolojik süreçte görev alıyor olması nedeniyle gerekli bir durumdur. Küçük bir fonksiyonel havuz, karaciğer ve diğer dokulardaki hücre içi Zn'nin yaklaşık %10'unu oluşturur.

Zn vücutta bir çok fizyolojik süreçte kilit veya düzenleyici rol oynamaktadır. Fizyolojik görevleri katalitik, yapısal ve düzenleyici olmak üzere sınıflandırılabilir:

Katalitik rol aldığı fizyolojik süreçler: Karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, alkol dehidrogenaz, DNA polimeraz, Bakır(Cu)-Zn süperoksit dismutaz gibi bir çok önemli enzimi içeren yaklaşık sayıları 300 civarında olan metalloenzimlerin yapısında bulunur. Zn, bu enzimlerde yapısal bir bileşen olarak bulunmakta düzenleyici olarak rol almamaktadır. Ancak sonuçta Zn eksikliği bu enzimlerin vücuttaki düzeylerini etkileyerek görev aldıkları fizyolojik süreçlerde yetersizliklerle sonuçlanabilir. Zn-metallo enzimler karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması ile reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi süreçlerinde gerekli olan enzimlerdir.

Yapısal olarak bulunduğu yerler: Zn, hü-

re zarları, nükleik asitler ve ribozomlarda yapısal olarak bulunur ve hücre yapısının devamının sağlanmasında ve hücre fonksiyonlarının devamında yapısal olarak görev alır

Düzenleyici rol aldığı fizyolojik süreçler: Gen transkripsiyonu, hücreler arası sinyalleşme, hormonların salgılanması, hücre apoptozu gibi bir çok fizyolojik süreçte düzenleyici olarak görev almaktadır. Yaklaşık olarak 3000 civarında transkripsiyon faktörü, Zn içermektedir.

Zn, ayrıca retinol bağlayıcı proteinin bir bileşeni olarak görme fonksiyonlarında da yapısal olarak görev almaktadır. Bunun dışında yine çok sayıda proteinin yapısında olması nedeniyle, büyüme, doku bütünlüğü, yara iyileşmesi gibi anabolik süreçlerin normal işleyişi için gereklidir. IGF-1 yapısında yer alan Zn böylece IGF-1 aracılı hücre çoğalması, çoğalan hücrelere aminoasit ve glukoz alımı gibi süreçlerin devamı için de gerekli bir eser element özelliği taşımaktadır.

### Çinko Dengesi

Vücutta Zn dengesinin sağlanmasında ana düzenleyici sistem gastrointestinal emilimdir. Zn, duodenum ve proksimal jejunumdan emilir, emilimini sitrik asit artırır, demir, besinde lif içeriği ve fitatlar ise azaltır. Vejeteryan diyetle beslenen kişilerde Zn emilim %50 civarında azalmaktadır. Zengin miktarda bulunduğu besinler kırmızı et, hububat ve baklagiller olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistemden emilen Zn enterohepatik dolaşıma girer burda metalotironine bağlanır ve safra ile günlük 2-4 mg civarında atılır. İdrar ile atılımı ise 0.5 mg/

gün dür. Deri ve saçtan fizyolojik kayıplar meydana gelir.

Günlük Zn gereksinimi yetişkin kadınlarda 7 mg ve erkeklerde 9.5 mg'dır. Önerilen diyet içeriği 8-11 mg/gün şeklinde belirlenmiştir. Fizyolojik gereksinim, hızlı kemik büyümesi olan pubertal dönemde, bebekler, çocuklar, gebeler ve lohusalarda artar. Yaşlılarda emilim azaldığı için günlük Zn ihtiyacı artabilir. Kritik hastalarda, akut hastalık durumlarında ihtiyaç artar. Toksikiteye yol açmamak için önerilen güvenli günlük alım miktarı maksimum 40 mg/gün dür.

### **Çinko Eksikliği**

Vücutta Zn eksikliğine yetersiz alım (diyette düşük içerik veya emilimi azaltan fitat ve lif içeriği yüksek besinlerle beslenme), azalmış emilim durumları (GI hastalıklar, akrodermatitis enteropatika, pankreas hastalıkları), artan kayıplar (GI kayıp, yanıklar, renal kayıplar) ve artan gereksinimler (oksidatif stresin artması ile sonuçlanan sistemik hastalık) neden olabilir. Zn eksikliği için riskli gruplar fizyolojik gereksinimin arttığı dönemlerdeki kişiler, yaşlılar, anoreksiyası olan hastalar, alkol bağımlıları ve bariatrik cerrahi sonrası sayılabilir.

Çinko eksikliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, alopesi, deri döküntüsü ve yara iyileşmesinde gecikme gibi epidermal bulgular, diyare, bozulmuş bilişsel işlev, disozmi, kas iskelet sisteminde zayıflık, hipogonadizm, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomaliler ve kardiyometabolik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Daha çok hücre içinde olması nedeniyle serum düzeyi Zn eksikliğini tam olarak yansıtmamaktadır. Ancak serum düzeyi düşük olan bir kişide klinik bulgular da varsa Zn eksikliği olması kuvvetle muhtemeldir.

Çinko eksikliği ile ilişkili bulunan kardiyometabolik hastalıklar: Yapılan çalışmalarda Zn eksikliği ile diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bazı korelasyonlar saptanmıştır. Zn, insülinin salgılanması için kritik öneme sahiptir, insülinin reseptörüne bağlanmasına da katkıda bulunur. Zn ek-

sikliğinde insülinin sekresyonu bozulur ve periferik dokularda insülin direnci oluşabilir. Çalışmalarda çinko eksikliği olan beta hücrelerinde insülin granüllerinin daha az olduğu, oksidatif stres ve apoptotik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Tip 2 Diyabet patofizyolojisinde önemli olan metalloproteinin, Zn benzeri protein, Zn transport ailesi proteinleri gibi önemli bileşenlerin bir parçasıdır.

Zn'nin lipid metabolizması ile ilgili de önemli görevleri bulunmaktadır. Bunun ötesinde ateroskleroza yol açan süreçte en önemli faktörlerden bir olan oksidatif strese baş etmenin anahtar mekanizmalarından biri, Cu-Zn süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerdir ve Zn bu enzimlerin yapılarında bulunur. Zn süperoksit dismutaz için bir ko-faktördür ve diğer bazı antioksidan enzimlerin de düzenlenmesinde rol oynar. Bu nedenle Zn'nin, aterosklerotik süreçte engelleyici fonksiyonu bulunmaktadır.

Zn'nin hipertansiyon üzerine etkisi diğerleri kadar tutarlı değildir. ATP bağımlı kalsiyum kanalları ve nitrik oksid yolunda fonksiyonları olduğu bilinmesine karşın, kan basıncı ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda sonuçlar tutarlı değildir.

Zn önce de bahsedildiği gibi organizmada oksidatif stresin oluşumunu engelleyen fizyolojik mekanizmalarda önemli rol alır. Redoks metabolizmasında dengesizlik oluştuğunda oluşan reaktif oksijen türleri oksidatif strese ve doku hasarına neden olur ve aterosklerotik sürecin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Çinko ayrıca oksidatif stres sırasında koruyucu özelliği olan protein kinaz c gibi kritik proteinler için de gereklidir. Zn'nin şu an için koroner arter hastalığı açısından koruyucu etkileri olduğu ile ilgili tutarlı sonuçlar bulunmamaktadır.

### **Çinko desteğinin kardiyovasküler riskler üzerine etkileri**

Diyabetli hastalarda çinko desteğinin lipid profili üzerindeki yararlı etkilerinin yanı sıra glisemik kontrolü iyileştirdiğini

bildiren çok sayıda klinik çalışma vardır. Buna karşılık, diğer bazı çalışmalar çinko desteğinin lipid profili veya glisemik kontrol üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını bildirmiştir. Çinko desteğinin kan basıncı ve abdominal obezite üzerindeki etkilerini bildiren bazı çalışmalardaki veriler da belirsizdir. Bu çelişkili raporlara rağmen, genel bilimsel varsayım, çinko eksikliğinin sağlığa zarar verebileceği ve çinko desteğinin insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olduğu yönündedir.

200 olguyu içeren (%43 erkek; ortalama yaş  $51.8 \pm 7.3$  yıl) 12 aylık plasebo kontrol-lü randomize çift kör bir çalışmada günde 20 mg Zn takviyesinin etkileri değerlendirilmiş olup, 12 ay sonunda; Tip 2 diyabet gelişimi, kontrol grubunda çinko ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir (%25.0 & %11.0;  $p = 0.016$ ). 12 ay sonunda bu çalışmada açlık kan glukozu, 2.saat OGTT, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve beta hücre fonksiyonunda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bir metaanalizde 1141 olguyu içeren (çinko 622 ve kontrol 519) toplam 20 randomize klinik çalışma dahil edilerek çinko desteğinin glisemik ve lipid parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu analize göre glisemik değerlerden açlık plazma glukozu (SMD  $-0.52$ , 95% CI  $-0.97$ ,  $-0.07$ ) ve HbA1c düzeyinde (SMD  $-0.52$ , 95% CI  $-0.97$ ,  $-0.07$ ) anlamlı düşme saptanmış. İnsülin düzeyinde ise anlamlı olmayan bir azalma tesbit edilmiştir. Lipid değerleri incelendiğinde çalışmalar arasındaki heterojeniteye karşın total kolesterol, trigliserid ve VLDL düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken LDL kolesterol ve HDK düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu analizde Zn desteğinin kan basıncı ve antropometrik indeksler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler sağlamadığı belirtilmiştir.

Düşük doz ile yüksek doz ( $<25$  mg/ gün ve  $\geq 25$  mg/gün) ve kısa ile uzun süreli ( $<12$

hafta ve  $\geq 12$  hafta) çinko desteğinin T2D ve KVH ilişkili risk faktörleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir metaanalizde 27 çalışmadan sırasıyla çinko ve plasebo alan 1042 ve 974 katılımcının sonuçları analiz edilmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Düşük doz çinko takviyesi ( $<25$  mg / gün); açlık kan şekeri, insülin direnci, trigliseritler, kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fayda sağlamaktadır.
- Yüksek doz çinko takviyesi ( $>25$  mg / gün) HbA1c ve insülin direnci üzerine anlamlı fayda sağlamaktadır.
- Kısa süreli takviye ( $<12$  hafta) açlık kan şekeri, insülin direnci ve trigliserid düzeyleri üzerine anlamlı fayda sağlamaktadır.
- Uzun süreli takviye ( $\geq 12$  hafta) açlık kan şekeri, trigliseritler, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri üzerine anlamlı fayda sağlamaktadır.
- Çinko kullanımının kan basıncı üzerine anlamlı etkileri görülmemiştir.
- Düşük doz ve uzun süreli kullanımın etkileri yüksek doz veya kısa süreli kullanıma göre daha anlamlı görülmemektedir.

Bu metaanaliz ve diğer çalışmalar çinko takviyesinin T2D ve KVH için risk faktörlerine fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu takviyenin yapıma yolları ve uzun süreli etkiler için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç:

Zn insan vücudunda bulunan eser elementler içinde demirden sonra ikinci yoğunlukta olan ve bir çok kritik öneme sahip yapısal fonksiyonel görevi olan bir mikro besin maddesidir. Çinko eksikliği beslenme ile ilişkili faktörlere bağlı olarak dünya çapında yaygın bir sorundur ve eksikliği önemli sağlık problemleri ile ilişkilidir. Zn ile ilişkili önemli sağlık problemlerinden bir kısmını eksikliğinde artan inflamatuvar süreç ve oksidasyon nedeniyle kardiyometabolik hastalıklar ile ilişkili riskler oluşturmakta-

dır. Genel olarak çalışmalar çinko desteğinin lipid metabolizması ve insülin üzerinde anlamlı ve olumlu etkiler ortaya çıkarabileceği ve bu şekilde DM ve KVH gelişim riskini azaltılabileceği fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, çinko eksikliğine yönelik farklı uygulamaların (diyet, takviye, biyo-güçlendirilmiş mahsuller) birincil sonuçlar olarak T2D ve CVD için risk faktörlerini özel olarak inceleyen uzun vadeli randomize çalışmalar veya kohort çalışmaları yapılmalıdır. Mevcut verilerle özellikle risk gruplarında (Zn eksikliği / DM-KVH açısından) Zn eksikliği klinik olarak değerlendirilmeli ve takviye stratejileri uygulanabilir olmalıdır

### Kaynaklar

1. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anaemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med.* 1961;31:532-546.
2. Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al. Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J Nutr.* 1994;124:268-276.
3. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(3):371-382. doi:10.1177/0884533615570376
4. Tako E. Dietary Trace Minerals. *Nutrients.* 2019;11(11):2823. Published 2019 Nov 19. doi:10.3390/nu11112823
5. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(1):3-18. doi:10.1016/j.jtemb.2006.01.006
6. Mohammadifard N, Humphries KH, Gotay C, et al. Trace minerals intake: Risks and benefits for cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(8):1334-1346. doi:10.1080/10408398.2017.1406332
7. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition.* 2010;26(11-12):1050-1057. doi:10.1016/j.nut.2010.03.007
8. Pompano LM, Boy E. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021;12(1):141-160. doi:10.1093/advances/nmaa087
9. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappaththy P, Katulanda P, Jayawardena R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes.* 2018;10(5):386-397. doi:10.1111/1753-0407.12621
10. Khazdouz M, Djalalinia S, Sarrafi Zadeh S, et al. Effects of Zinc Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2020;195(2):373-398. doi:10.1007/s12011-019-01870-9
11. Foster M, Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* 2010;13(10):1549–1573.
12. Karamali M, Bahramimoghadam S, Sharifzadeh F, Asemi Z. Magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation improves glycemic control and markers of cardiometabolic risk in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43(6):565-570. doi:10.1139/apnm-2017-0521
13. Kim HN, Kim SH, Eun YM, Song SW. Effects of zinc, magnesium, and chromium supplementation on cardiometabolic risk in adults with metabolic syndrome: A double-blind, placebo-controlled randomised trial. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:166-171. doi:10.1016/j.jtemb.2018.03.022
14. Yary T, Virtanen JK, Ruusunen A, Tuomainen TP, Voutilainen S. Serum zinc and risk of type 2 diabetes incidence in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;33:120-124. doi:10.1016/j.jtemb.2015.11.001



## DİYABETİN ÖNLENMESİNDE HEMŞİRELERİN ROL VE SORUMLULUKLARI

Uzm. Hemş. Sultan YURTSEVER ÇELİK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Progresif seyreden ve ciddi organ hasarlarına yol açabilen Tip 1 diyabeti, tüm dünyada önleyebilecek henüz etkin ve güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak Tip 2 diyabet yaşam tarzı alışkanlıklarının değiştirilebilmesi ile önenebilmektedir. Doymuş yağlardan fakir, posadan zengin, düşük kalorili beslenme alışkanlıklarının kazanılması ve ideal kilo ağırlığının korunması gibi yaşam tarzı değişiklikleri sağlanarak Tip 2 Diyabetin önenebileceği son yıllarda oldukça büyük önem kazanmıştır. Diyabet risk grupları, hastalık gelişim süreçleri, yaşam tarzı alışkanlıkları değişikliklerini kazandırma ve koruma programları hakkında hemşirelerin bilgi ve yeterlilik düzeylerini arttırmaları oldukça önemlidir. Çünkü diyabetli ve diyabet riski taşıyan bireyler üzerinde hemşirelerin birçok önemli rol ve sorumluluğu bulunmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalarda hemşireler tarafından yapılan diyabet eğitimlerinin bireylerin metabolik kontrolünün sağlanmasında ve hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde oldukça etkili olduğu belirtilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetin önlenmesi, farkındalık, hemşire.

### GİRİŞ

Diyabet, insülinin mutlak yetersizliği ya da insülin direnci nedeni ile organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım ve tedaviyi gerektiren kronik ve sistemik bir metabolizma hastalığıdır. Hareketsiz yaşam tarzı, teknolojik gelişmeler ve beslenme alışkanlıklarındaki hızlı değişimler nedeniyle tüm dünyada Tip 2 diyabet görülme sıklığı hızla artmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF), her 3 yılda bir diyabet prevalansı hakkında beklenen tahmini sayı ve oranları rutin olarak yayınlamaktadır. IDF'in Aralık 2018 tarihinde yayınlanan son verilerine göre tüm dünyada 425 milyon diyabetli bireyin olduğu, 2045 yılında bu oranın önlem alınmaz ise 629 milyona ulaşmasının beklendiği açıklanmıştır. Bu artışı önlemek için yapılması gerekenlerin başında ise özellikle diyabetin sessiz

evresi olarak tanımlanan prediyabete daha fazla önem verilmesi gerekmektedir.

### Diyabet Tanı Kriterleri

Sağlıklı bireylerde normal açlık kan glukozu değeri 80 ile 100 mg/dl arasındadır. Tokluk kan glukozu değeri ise planlı bir şekilde ölçülmelidir. Tokluk kan glukozu yemeğe başladıktan tam 2 saat sonra ölçülür. Tokluk kan glukozunun normal değeri 100 ile 140 mg/dl arasındadır. Diyabet tanısı ise;

- 8-14 saatlik açlık sonrası bakılan kan glukozu değerinin 126 mg/dl veya üstünde olması,
- 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) ikinci saatinde bakılan kan glukozu değerinin 200 mg/dl veya üstünde olması,
- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, beklenmeyen kilo kaybı gibi) olan bir kişide, günün herhangi bir saatinde bakılan kan glukozu değeri

- rinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve
- HbA1c değerinin  $\geq$  %6.5 olması durumunda konur.

### Diyabet Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet her yaşta görülmeyle birlikte sıklıkla 40 yaşından sonra ortaya çıkan ve yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Ancak bazı grupların bu hastalığa yakalanma riskinin diyabet risk faktörlerini taşıma durumlarına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu açıdan diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde de erken dönemde prediyabet ve diyabet taraması yapılmalıdır. Diyabet taraması sonrası bu bireylerde normal kan glukozu değerleri saptanmış olsada yüksek risk grupları içerisinde yer aldıkları için her 3 yılda bir taramaların tekrarlanması önerilmektedir.

Beden Kitle İndeksi (BKİ)  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> olan ve aşağıda yer alan risk faktörlerinden bir ya da birkaçını taşıyan bireyler diyabet açısından riskli grupta bulunmaktadır:

- Fiziksel olarak hareketsiz yaşam sürdüren bireyler,
- Birinci ve ikinci derecede yakınlarında diyabetli olan bireyler,
- Diyabet açısından yüksek riskli etnik gruba mensup olan bireyler (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- Dört kilogram ve üstü bebek doğurma öyküsü olan kadınlar,
- Geçirilmiş gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar,
- Polikistik Over Sendromu (PCOS) olan kadınlar,
- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olan bireyler,
- Kardiyovasküler hastalığı olan bireyler,
- Kan basıncı  $\geq$ 140/90 mmHg üzerinde olan ya da hipertansiyon tedavisi alan bireyler,
- HDL kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein)  $<$ 35 mg/dL ve/veya trigliserid düzeyi  $>$ 250 mg/dL olan bireyler,
- Organ nakli (özellikle böbrek nakli) yapılmış olan bireyler,

- Antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanım öyküsü olan bireyler,
- İnsülin direnci olan bireyler,
- Prediyabetli bireyler

Diyabetin yaşam tarzı değişiklikleriyle önlenmesi için ulaşılabilir hedefler belirlenmesi sürecinde bireylerin desteklenmesi gerekir. Öncelikle diyabet gelişimi açısından yüksek riskli bireylerde değiştirilebilir risk faktörleriyle mücadele edilmelidir. Örneğin aşırı kilolu bireylerde vücut ağırlığının normal değerlere ulaşması ve sürdürülmesi için toplam vücut ağırlığının en az %5'inin azaltılması önerilir. Bunun yanı sıra, hareketsiz yaşam tarzı alışkanlıklarının değiştirilip fiziksel açıdan daha aktif bir yaşam sürdürülmesi, beslenme alışkanlıklarının değiştirilip düşük kalorili ve sağlıklı-dengeli beslenme alışkanlığının kazandırılması diyabet ile mücadelede etkili olan mücadele yöntemlerindedir.

### Diyabetin Önlenmesinde İnsülin Direncinin Önemi

İnsülin direnci, diyabet tanısı almadan önceki 10-20 yıllık evrede ortaya çıkan ve diyabetin altında yatan en önemli metabolik bozukluk olarak bilinmektedir. İnsülin direnciyle birlikte ortaya çıkan hiperglisemi eğilimi, pankreasın beta hücrelerinin bu direnci aşmak için daha fazla insülin salgılamasına yol açar. Tip 2 diyabette ortaya çıkan insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi organlarda insülin etkinliği azalır. Glukoz metabolizmasının kompanse olduğu bu dönemde normoglisemi hiperinsülinemi ile sağlanır. Eğer bireyin beta hücre ile ilişkili genetik yapısı iyi değil ve çevresel olarak diyabet risk faktörlerine sahip ise yıllar içinde beta hücrelerinin insülin salgılama yeteneği azalır ve yükselen kan glukoz düzeyleri ile beraber bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diyabet gelişir. Prediyabet döneminde ortaya çıkan insülin direnci; tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi klinik tablolara neden olmakla birlikte, özellikle kolon, meme ve endometrial malignitelerin gelişiminde de etken olarak görülmektedir.

**Prediyalet Nedir?**

Prediyalet, kan glukoz düzeylerinin diyabet tanısı konacak kadar yüksek olmadığı, fakat normal kabul edilen kan glukozu değerlerinin de üzerinde olduğu durum olarak tanımlanır. Prediyalet, diyabet tanısı almadan önceki dönemde ortaya çıkar. Bireyin diyabet tanısı alabilmesi için henüz sessiz evre olarak bilinmesiyle birlikte, diyabetin önlenmesi ya da geciktirilmesi için geç bir evre değildir. Bu evrede bireyin açlık ve tokluk kan glukozu değerleri ideal aralıkta değildir.

**Prediyalet Tanısı Nasıl Konur?**

Bireyin açlık kan glukozu değerinin 100-125mg/dl arasında olması bozulmuş açlık glukozu (BAG), tokluk 2. saat değerinin 140-199 mg/dl arasında olması ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanır. Prediyalet döneminde HbA1c düzeyi ise %5.7-6.4 arasındadır. Amerikan Diyabet Birliği'ne göre yukarıda yer alan BAG ve/veya BGT ve HbA1c değerleri prediyalet tablosu için tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir. Diyabet ve prediyalet tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Prediyalet Neden Önemlidir?**

Epidemiyolojik veriler tüm dünyada prediyaletik hastaların da görülme sıklığının hızla arttığını göstermektedir. Aralık 2018 tarihinde yayımlanan IDF Atlası'nda 20-79 yaş arasında tüm dünyada 352 milyon prediyaletli birey olduğu ve 2045 yılında bu oranın önlem alınmaz ise 531 milyon kişi-

ye ulaşacağı öngörülmektedir. Buna karşın, prediyaletik bireylerin önemli bölümüne tanı konmadığı da bilinmektedir. Prediyaletik hastalarda klinik bulguların belirgin olmaması tanı koyma oranlarını düşürmekte ve bu nedenle çok sayıda birey prediyaletik aşamada tanı konmadan diyabetik aşamaya geçmektedir.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birlikte bulunan bireyler Tip 2 diyabet gelişimi açısından iki kat daha fazla diyabet riski taşımakta olduklarını bilmedirler. Prediyalet döneminde görülen durumlardan biri olan gestasyonel diyabeti olan kadınlarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde tip 2 diyabet gelişim riskinin %20-60 oranında olduğu belirtilmektedir. Kan glukozu düzeyinin ideal sınırların üstünde olduğu prediyalet aşamasında kardiyovasküler hastalıkların ve mortalite riskinin de arttığı bilinmektedir. Prediyalet tanısı ve tedavisine ilişkin güncel rehberlerde henüz diyabet tanısı almamış olan prediyaletik bireylerde Tip 2 diyabet gelişim oranının %70 olduğu belirtilmektedir. Buradan anlaşılacağı gibi hastalığa bağlı komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati gibi) ve mortalitelerin önüne geçmek için hastalığın olabildiğince erken dönemde tespit edilmesi ve erken tedavi seçeneklerinin başlatılması gerekmektedir. Gonçalves ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabet gelişim sürecinde tüm hastaların prediyaletik bir dönem yaşadığı ve bu aşamada alınan önlemler sonucunda diyabet gelişiminin önlenildi-

	Normal Glukoz Değeri	Prediyalet	Aşık Diabetes Mellitus
Açlık Kan Glukozu (mg/dl) (8 saat açlık)	<100	100-125	≥126
OGTT 2.saatlik Kan Glukozu (mg/dl)	100-140	140-199	≥200
HbA1c (%)	< %5.7	%5.7 - 6.4	≥ %6.5

**Tablo 1:** Normal Kan Glukozu, Prediyalet ve Diyabet Tanı Kriterleri

ği belirtilmiştir. Diyabet gelişimi açısından risk altında olan ve semptom görülmeyen bireylerin, yüksek risk altında olduklarının henüz farkında olmaması en belirgin özellik olarak dikkat çekmiştir. Bu bilgiler ışığında prediyabetik hastaların saptanması ve gerekli önlemlerin alınması, bu hastalarda ortaya çıkabilecek sorunların çözümünü sağlayacak ve diyabet gelişiminin azaltılmasını olumlu yönde etkileyecektir.

### **Prediyabetin Yönetimi**

Prediyabetin etkin yönetimi ile ilgili kanıt dayalı uygulamalar, etkililik durumuna göre üç başlıkta altında toplanır:

**1. Fiziksel Aktivite/Egzersiz Alışkanlıkları;** İnsülin direnci ve sekresyonunun önemli bir kısmı genetik etkenlerle ilişkili olsa da, çevre ve yaşam tarzı alışkanlıkları değişiklikleri ile önemli düzeyde değiştirilebilir. Risk altında olan bireye düzenli fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazandırılması diyabetin önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir.

Xiao-Ren Pan ve arkadaşlarının (1997) yapmış oldukları randomize kontrollü bir çalışmada toplamda 110.660 birey, diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı açısından 6 yıl süreyle izlenmiştir. Aynı çalışmada diyet ve düzenli yapılan fiziksel aktivite ile tip 2 diyabet riskinin bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde yaklaşık %40 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir.

Hareketsiz yaşamdan uzak, bireye özgü düzenli egzersiz programları sayesinde kan glukozu düzeylerinde iyileşmeler görülmekle birlikte, diyabete bağlı gelişebilecek kardiyovasküler risk kontrol altına alınabilmekte ve vücut ağırlığı normal düzeyde sürdürülebilmektedir. Bu nedenle düzenli egzersiz ve fiziksel aktiviteler diyabetin önlenmesi için yüksek riskli bireylere tavsiye edilmektedir.

**2. Kilo kaybı;** Diyabetli bireylerde kilo kaybının glisemik kontrol üzerine olumlu etkisi olduğu iyi bilinmektedir. Prediyabetli bireylerde de kilo kaybı ile diyabet gelişiminin önleyebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu önemli çalışmalardan biri Lin-

dström ve arkadaşları tarafından (2003) yapılan Finnish Diabetes Prevention Study'dir. Bu çalışmaya ortalama yaşı 55 olan, beden kitle indeksi (BKI) 33 kg/m<sup>2</sup> civarında olan ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar katılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar iki yıl boyunca takip edilmiş olup diyet ve egzersiz ile kilo kaybı programına alınmışlardır. Çalışmanın sonunda kilo kaybı programındaki hastalarda ortalama 3.5 kilogramlık bir ağırlık azalması gerçekleşmiştir, kontrol grubunda olan hastalarda ise 1 kilonun altında bir ağırlık azalması olduğu ve düzenli fiziksel aktivite ve kilo kaybı ile diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Çalışmada diyabet geliştirmeyen hastalar ilave 3 yıl daha izlenmiş ve bu hastalara uzamış takip süresi içerisinde yaşam tarzı önerisinde bulunulmamıştır. Bu dönem sonucunda bu grup hastalarda diyabet insidansı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmadan anlaşılacağı gibi yaşam tarzı düzenlemelerinin diyabeti önleyici etkisinin önlemler kesildikten sonra da azalmakla birlikte etkilerinin devam ettiği söylenebilir.

**3. Sağlıklı Beslenme Alışkanlıkları;** Beslenme tedavisi, diyabetin yönetimi ve diyabet ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi sürecinde önemli olduğu kadar aynı zamanda prediyabet aşaması ve diyabetin önlenmesi için de oldukça önemlidir. Beslenme davranışlarını değiştirmeye odaklanan beslenme öz yönetim eğitimi, bireylere deneyimli bir diyetisyen ve hemşire tarafından belirlenen hedeflere ulaşmayı destekleyecek içerikte ve bireye özgü olan yaşam tarzına modifiye edilerek sunulmalıdır.

Fazla kilolu ve insülin direnci olan bireylerde vücut ağırlığının %5 oranında kaybedilmesi durumunda insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir. Tan ve arkadaşlarının (2010) Finlandiya'da 522 bozulmuş glukoz toleranslı olan bireyde diyabetin önlenmesine ilişkin yaptıkları çalışmada, bireyler 38 ay (3.2 yıl) boyunca izlenmiş olup, yaşlardan alınan kalorinin %30'unun azaltılması, posa içeriği yüksek olan lifli besinlerle beslenme ve her gün en az 30 dakika düzenli egzersiz

yapılması sonucu kilo kontrolünde %5'lik bir azalma sağlandığı, yaşam tarzı değişikliği programı uygulanan bu grupta diyabet insidansının kontrol grubuna göre %58 oranında daha düşük oranda olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmanın 7 yıllık takibinde ise diyabetin insidansında azalmanın devam ettiği, göreceli riskteki azalmanın kontrol grubuna göre %36 olduğu gösterilmiştir.

### **Diyabetin Önlenmesinde ve Kontrolünde Hemşire Eğitim Programları**

Progresif bir hastalık olan diyabette yaşam tarzı alışkanlıklarına bağlı davranış değişikliği sağlamak hastalık yönetiminde oldukça önemlidir. Glechner ve arkadaşlarının (2018) yapmış oldukları 'Yaşam tarzı değişimlerinin prediyabetli yetişkinler üzerindeki etkileri' başlıklı sistematik derleme ve metaanaliz çalışmalarında yaşam tarzı değişikliklerinin prediyabet tanısı almış olan bireylerde tip 2 diyabete ilerleme riskini azaltmak için etkili, güvenli ve uygun maliyetli bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

Diyabetli bireylerde davranış değişikliğinin sağlanması ve motivasyonun oluşturulması bireylerin diyabet öz-yönetimlerini sürdürdürebilmelerine bağlıdır. Diyabet öz yönetiminde motivasyonel görüşmeler tekniği davranış değişikliğini sağlamada etkililiği kanıtlanmış bir yöntemdir. Hemşireler, eğitim aktiveleri ve yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanmasında oldukça önemli bir role sahiptirler. Muslu ve Ardahan tarafından 2006-2016 yılları arasında yetişkinlerde motivasyonel görüşmelerin etkisini araştıran sistematik bir derlemede yetişkin bireylerde motivasyonel görüşmelerin, bireylerin davranış değişimi kazanmaları konusunda hemşirelere yol gösterici olduğu belirtilmiştir. Sağlığı koruma ve geliştirmeye odaklı çalışan hemşirelere eğitici eğitimi kapsamında motivasyonel görüşme tekniği ile eğitimlerin verilmesi ile diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesine katkı sağlanabilir.

Motivasyonel görüşmelerin yanı sıra son yıllarda diyabetin tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi ve bireylerin tedaviye uy-

munu arttırmak amacı ile telefon, internet ve bilgisayar cihazları gibi teknoloji kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır. İnternet tabanlı uzaktan verilen eğitimlerin, standart diyabet eğitimlerine göre diyabetli bireylerin bilgi düzeylerini arttırmada ve bilişsel-sosyal hasta uyumunu arttırmada oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Diyabetin yönetimi ve komplikasyonlarının önlenmesine yönelik yapılan randomize kontrollü bir çalışmada diyabet eğitimlerinin uzaktan web sistemi üzerinden yapılmasının hastalık yönetimi üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Greenwood (2015) tarafından uzaktan izleme yöntemi kullanılarak yapılan vaka-kontrol çalışmasında, 12 haftalık süreçte HbA1C düzeyinde 0.7 oranında bir düşüşün olduğu belirtilmiştir. Yapılan randomize kontrollü birçok çalışmada teknoloji kullanımı ile verilen diyabet eğitimlerinin kan glukozu regülasyonunu sağlamada olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. Hemşireler diyabetin önlenmesi ve hastalık yönetiminde web tabanlı eğitim sistemlerini kullanarak diyabetli bireyler ve risk altındaki yakınlarında hastalığı önlemeye yönelik farkındalık yaratabilirler.

### **HEMŞİRELERİN DİYABETİN ÖNLENMESİNE YÖNELİK ROL VE SORUMLULUKLARI**

#### **Bakım Verici Rolü**

- Prediyabet açısından riskli gruplarda taramalar yapmak, özellikle cami, okul, cezaevleri gibi toplu olarak bulunan yerlerde taramalar yapmak,
- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabetli bulunan bireyleri erken dönemde belirlenmesine yönelik sağlık kuruluşlarına başvurmaları için teşvik etmek ve riskli grupları tanımlamak,
- Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasına yönelik bireylere eğitim vermek,
- Sedanter yaşam tarzı alışkanlıklarının değiştirilmesi için birey ve aile ile iş birliği yapmak ve düzenli fiziksel egzersiz yapma alışkanlıkları kazandırmak,
- Fazla kilolu olan bireyleri erken dönemde insülin direnci varlığının araştırılmasına yö-

nelik hekime yönlendirmek,

### **Eğitici Rolü**

- Diyabetin gelişmesini önlemek ya da geciktirmek için erken dönemde bireylerin yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmeleri için eğitsel aktiviteler ve görsel araçlarla farkındalık düzeyini arttırmak,
- Sağlığın korunması ve geliştirilmesi sürecine bireylerin aktif katılımını sağlamak,
- Diyabet açısından yüksek risk altında olduğu saptanan, fazla kilosu olan bireyleri uygun vücut ağırlığına ulaşmaları için desteklemek,
- İri bebek (> 4 kg) doğuran ve obeziteden bağımsız bir şekilde insülin direncine yol açan polikistik over sendromlu kadınları, diyabet riski taşıdıkları yönünde bilgilendirmek,
- Tokluk hipoglisemisi olarak yaşanan reaktif hipoglisemisi olan bireyleri diyabet riski taşıdıkları yönünde bilgilendirmek,
- HDL düzeyi düşük, LDL ve trigliserid düzeyi yüksek olan bireyleri diyabet riski taşıdıkları yönünde bilgilendirmek,
- Abdominal obezitesi ve hipertansiyonu olan bireyleri diyabet riski taşıdıkları konusunda bilgilendirmek,
- Bireyleri düzenli kontroller yapılmasının önemi konusunda bilgilendirmek,
- Toplum bilgilendirmeye yönelik eğitim programları düzenlemek,
- Diyabetin önlenilebilir bir hastalık olduğu hakkında toplumu ve diyabet riski taşıyan bireyleri bilgilendirmek,
- Diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde saptanması konusunda riskli bireyleri bilgilendirmek,
- Fazla kilosu olan bireyler için yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanmasına yönelik bireyi cesaretlendirmek.

### **Araştırmacı Rolü**

- Özellikle risk altındaki bireylerin yaşam tarzı alışkanlıklarının değiştirilmesi sürecinde yaşadıkları güçlükleri değerlendirmek.

### **Yönetici Rolü**

- Yüksek riskli bireylerde etkili diyabet yönetimi geliştirmek için multidisipliner ekip yaklaşımıyla hareket etmek ve bu ekip içerisinde vaka yöneticiliği rolünü üstlenmek,
- Etkili diyabet yönetiminin sağlanması için bakım, eğitim ve danışmanlık rollerini kanıt temelli uygulamalara dayandırarak sürdürmek.

### **Karar Verici Rolü**

- Bireylerin sosyo-kültürel yapısı, eğitim durumu ve cinsiyetini göz önünde bulundurarak kişiye özel bireysel kararlar almak.

### **Hasta Savunucu Rolü**

- Davranış değişikliklerine uyumu sürdürmede bireylere yardımcı olmak ve güçlendirmek,
- Fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kontrolü ve sağlıklı beslenme gibi özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin yönetiminde koruyucu sağlık politikalarını desteklemek,
- Diyabet farkındalığını arttırmaya yönelik çalışmaların sağlık kuruluşları dışında ev, okul, iş yeri gibi ortamlarda sürdürülmesi için çalışmalar yapmak.

### **İletişim ve Eşgüdüm Sağlayıcı Rolü**

- Sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıkları kazandırılması ve kronik hastalıklar için risk oluşturan faktörlerin modifikasyonu için okullar, belediye, dernek gibi sivil toplum kuruluşları ve sağlık ekibi üyeleri ile işbirliği yapmak.

### **Danışman Rolü**

- Sağlıklı veya risk altındaki bireyler ile yapılan görüşmelerde sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıklarına dikkat çekmek ve yaşam tarzı ile ilgili danışmanlık yapmak,
- Diyabet ve obezite ile mücadele programlarında ve toplumsal etkinliklerde aktif olarak yer almak,
- Bireylerde yaşam tarzına yönelik davranış değişikliğinin tanı öncesi aşamadan başlayıp yaşam boyu sürdürülmesi konusunda sağlıklı ve risk altındaki bireye ve aileye danışmanlık vermek.

### Kariyer Geliştirici Rolü

- Hastalıkların erken tanı, tedavi ve önlenmesine yönelik hazırlanacak bilimsel rehberlere ve bakım standartlarının geliştirilmesine katkıda bulunmak,
- Hemşirelik mesleğinin koruyucu sağlık hizmetlerinde görünürlüğünü arttırmak,
- Dünya Diyabet günü gibi özel günlerde diyabette korunma konusunda bilimsel ve eğitsel aktiviteler düzenleyerek hemşirenin değişen ve gelişen rollerine dikkat çekmek,
- Diyabetin önlenmesine yönelik sağlık politikalarının oluşturulmasında aktif roller üstlenmek.

### Sonuç

Tüm dünyada ve ülkemizde diyabete yönelik toplumsal farkındalık sağlanamadığı sürece diyabetli bireylerin sayısı her geçen gün hızla artmaya devam edecek ve diyabet ile birlikte birçok komplikasyonu da beraberinde getirecektir. Bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen çığ gibi büyüyen bu hastalığın oluşmasının önlenmesinde hekimler kadar hemşirelerinde sorumlulukları vardır. Amacı bireyin sağlığını korumak ve geliştirmek olan hemşirelere;

- toplumun diyabet farkındalığı hakkında bilinç ve bilgi düzeyini yükseltmek,
- yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmeye yardımcı olmak,
- kötü beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesini sağlamak ve
- diyabet riski açısından riskli grupta olanların farkındalıklarını arttırmak gibi önemli görevler düşmektedir.

### Kaynaklar

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 12. Baskı. 2020.
2. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 2018. Eighth edition. (Erişim Tarihi 1 Mayıs 2021). Erişim adresi: <https://diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
3. Türk Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti. Türk Diyabet Yıllığı 2018-2019. (Erişim Tarihi 1 Mayıs 2021). Erişim adresi: <http://www.diabetcemiyeti.org>.

4. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri. 9.Baskı. 2019; 15-27.
5. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 (İnternet). 2015. (Erişim Tarihi 1 Mayıs 2021). Erişim adresi: [https://extranet.who.int/ncdcacs/Data/TUR\\_DI\\_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf](https://extranet.who.int/ncdcacs/Data/TUR_DI_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf).
6. Terkeş N, Bektaş H. Prediyabetli bireylerin diyabete geçişini engellemede yaşam tarzı değişiminin önemi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014; 17(4): 261-267.
7. Wareham N. The long-term benefits of lifestyle interventions for prevention of diabetes. The Lancet, Diabetes & Endocrinology. 2014; 2(6): 441-442.
8. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: A long-term follow-up in a Danish population. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1194-9.
9. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012; 379 (9833): 2279-90.
10. Deyneli O, Uygur M. Prediyabet; klinik önemi, tedavi yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2014; 7(1): 1-12.
11. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri 1. Baskı. İstanbul. 2017; 10-37.
12. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. Eur Neuropsychopharmacol. 2018; 25(1): 1-16.
13. Pan XR, 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): 537-44.
14. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Berghe GV, Betteridge J, Boer MJ, et al. Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Klavuz: Özet. Türk Kardiyoloji Derneği Arşiv.2008; 36 (1): 1-49.
15. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes

- Risk Score: A Practical Tool to Predict Type 2 Diabetes Risk. *Diabetes Care*. 2003; 26: 725-731.
16. American Diabetes Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 13-27.
  17. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014. Anıl Matbaa, Ankara, Yayın No: 816, 2014; 49-115.
  18. Handelsman Y, et al. Diabetes and cancer an AACE/ACE consensus statement, *Endocrine Practice*. 2013; 19 (4): 675-693.
  19. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, *Demed Medikal Yayıncılık*. 2009; 54-73.
  20. Research Group The Diabetes Prevention Program (DPP), The Diabetes Prevention Program, description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002; 25(12):2165-2171.
  21. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008; 179 (3): 229-34.
  22. Özdemir H, Taşçı S. Motivasyonel görüşme tekniği ve hemşirelikte kullanımı. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2012; 1(1): 41-47.
  23. Muslu L, Ardahan M. Tip 2 Diyabet tanılı yetişkinlerde motivasyonel görüşmenin etkisi: Sistematiik Derleme. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2017; 10(3): 167-176.
  24. Avdal EÜ. Web Tabanlı Verilen Diyabet Eğitiminin Bakım Sonuçlarına Etkisi Randomize Kontrollü Çalışma (Doktora Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2010.
  25. Tan M, Polat H, Kavurmacı M, Akgün Şahin Z, Dayapoğlu N. Kırsal kesimde yaşayan kadınların diyabet riskinin belirlenmesi. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi*. 2015; 7(1): 48-54.
  26. Rajput R, Garg K, Rajput M. Prediabetes Risk Evaluation Scoring System [PRESS]: A simplified scoring system for detecting undiagnosed Prediabetes. *Primary Care Diabetes*. 2019; 13(1): 11-15.
  27. Yıldırım JG, Avdal EÜ. Diyabet yönetiminde motivasyonel görüşmenin etkililiği. *Türkiye Klinikleri*. 2019;1.Baskı: 48-55.
  28. Dirik G, Yorulmaz E. Diyabet hastalarında psikososyal süreçler ve psikolojik müdahaleler. *Türkiye Klinikleri*.2018: 1-12.
  29. Dicle AN. Motivasyonel görüşme: Ögeler, ilke ve yöntemler. *Journal of Social And Humanities Sciences Research (JSHSR)*. 2017; 4 (15): 2043-2053.
  30. Okuroğlu GK, Alpar ŞE. Diyabette web tabanlı uzaktan eğitim: online diyabet eğitim programı örneği. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*. 2015; 1(3):24-30.
  31. Yılmaz FT. Diyabetin tedavisinde ve kontrolünde kanıta dayalı hemşirelik uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*. 2015: 1(3); 7-12.
  32. Greenwood D. Better type 2 diabetes self-management using paired testing and remote monitoring. *Am J Nurs*. 2015;115(2): 58-65.
  33. Odnoletkova I, Goderis G, Nobels F, Aertgeerts B, Annemans L, Ramaekers D. Nurse-led telecoaching of people with type 2 diabetes in primary care: rationale, design and baseline data of a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2014; 4:15-24.
  34. Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulos M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: A Randomized trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 2-7.
  35. Bektaş H. Diabetes Mellitus yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi*. 2012; 4(2): 46-58.
  36. Sezgin H, Çınar S. Tip 2 diyabetli hastaların cep telefonu ile takibi: Randomize kontrollü çalışma. *MUSBED*. 2013; 3(4): 173-83.
  37. Çelik SY, Akın S. Prediyabet Farkındalığının Arttırılması ve Diyabetin Önlenmesinde Hemşirelerin Rol ve Sorumlulukları. *Diyabet Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi*, 2020;12(1): 35-40.
  38. Song MS, Kim HS. Intensive management program to improve glycosylated hemoglobin levels and adherence to diet in patients with type 2 diabetes. *Applied Nursing Research*. 2009; 22(1): 42-7.
  39. Olgun N, Akdoğan Altun Z. Sağlık İnanç Modeli doğrultusunda verilen eğitimin diyabet hastalarının bakım uygulamalarına etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*. 2012; 46- 57.
  40. Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The Effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *Diabetes Educ*. 2012; 38(1): 108-23.



41. Glechner A. Effects of life-style changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018; 12(5): 393-408.
42. Sürücü HA. Diyabet özyönetim eğitimi, grup temelli eğitim ve bireysel eğitim. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi. 2014; 7(1): 46-51.
43. General practice management of type 2 diabetes- 2014-15. (İnternet). 2014. (Erişim Tarihi: 2 Mayıs 2021). Erişim adresi: <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Diabetes/2014diabetes-management.pdf>.



## GLUKAGON BENZERİ RESEPTÖR - 1 AGONİSTLERİ VE OBEZİTEDEKİ ÇALIŞMA SONUÇLARI

Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>1,2</sup>, Ömercan TOPALOĞLU<sup>1,2</sup>, Sakin TEKİN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi, Zonguldak, Türkiye

### ÖZET

Obezite ve komplikasyonlarının artışına rağmen tedavilerdeki seçeneklerin giderek artmaktadır. İncretin hormonları ve analoglarının farmakolojik kullanımı tip 2 diyabet tedavisinde ağırlık kaybının anlamlı düzeyde olması nedeniyle obezite tedavisinde de kullanılmaktadır. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA) obezite ve eşlik eden durumlarda belirgin olumlu etkileri sadece ağırlık üzerine değildir. Tip 2 diyabetiklerde gözlemlendiği gibi kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerine dair kanıtları giderek ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistem yan etkileri ve kontrendikasyonları dozlarındaki artışla belirginleşmektedir. İncretin hormonlarının klinik çalışmalarının tamamlanmasıyla obezite ve eşlik eden durumlarda güncel kullanımları son yıllarda giderek artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Glukagon benzeri peptid-1, GLP-1 reseptör agonistleri, obezite, incretinler.

### ABSTRACT

#### GLUKAGON-LIKE RECEPTOR - 1 AGONISTS AND STUDY RESULTS IN OBESITY

The treatment options of obesity and its complications are increasing. Pharmacological use of incretin hormones and analogues is used in the treatment of obesity due to the progression of weight in the treatment of type 2 diabetes. The creative effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) on obesity and another expressing is not just on weight reduction. There is emerging evidence of an effect on cardiovascular events as observed in Tip 2 diabetics. Gastrointestinal system side effects and contraindications become more evident with the increasing doses. With the completion of clinical studies of incretin hormones, the uses for obesity and its comorbidities treatment are increasing, current decads.

**Keywords:** Glucagon like peptid-1, GLP-1 receptor agonists, obesity, incretins.

### GİRİŞ

Obezite multisistemik bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklara, ciddi komorbiditelere, tip 2 diyabete (T2D), hipertansiyona, hiperlipidemiye, obstrüktif uyku apnesine, infertiliteye, kanserlere (meme, yumurtalık, prostat, karaciğer, endometriyum ve kolon), yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit, siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açar. Dünya-

daki yetişkinlerin yaklaşık %13'ü obez ve nüfusun %39'u fazla kiloludur (1). Obezite ve morbid obezite prevalansında 2017 yılından 2018 yılına geldiğinde %42 artış, 2009'dan 2010 yılına geçişteki artıştan %9 daha fazla olduğu bildirilmiştir (2). Dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına erkek-

lerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. DSÖ'ye göre, dünya genelinde 2016 yılında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de TURDEP-II çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur (3). Yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür (4).

Doku homojenatlarından saflaştırılan doğal hormonların ekzojen kullanımı 1921'de insülinin keşfi, ardından 1923'te glukagonun keşfi, barsakların ve inkretinlerin tanımlanması ile yeni ufuklar açmıştır (5,6,7). Başlangıçta bu uygulamaların vücut ağırlığını yeterince azalttığı tanınmadı. Zamanla anoreksijenik ve insülinotropik etkileri, Glukagon benzeri peptid-1 ("glucagon like peptid - 1", GLP-1)'i diyabet ve obezite tedavisinde aday haline getirmiştir. Doğal GLP-1'in farmakolojik değeri kısa bir yarı ömür (8,9,10) ve dozla sınırlı istenmeyen gastrointestinal etkiler ile sınırlıdır (11,12). Terapötik faydalarını artırmak için doğal GLP-1 molekülünün biyokimyasal modifikasyonu ile farmakolojisi, farmakokinetiği geliştirilerek, daha iyi etki süresi ve tolere edilebilirlikle metabolik etkinlik iyileştirilmektedir. Tip 2 diyabet (T2D) tedavisi için biyoyararlanımı ve yeterli etki için farklı yapıda GLP-1 ürünleri geliştirilmiştir (5). Eksenatid, liksisenatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid ve semaglutiddir (5). Tek başına GLP-1 kullanımının etkinlik açısından sınırlamaları vardır. Diğer bağırsak hormonlarından glukozu bağımlı insülinotropik peptid (GIP), glukagon ve peptid YY (PYY) gibi GLP-1'in tedavisini tamamlayabilen ve geliştiren olası partner hormonlar araştırılmaktadır. Bu tür bağırsak hormonu kombinasyon tedavileri farmasötik geliştirme aşamasındadır (13).

Obezite tedavisinde beslenme, davranış değişikliği, ağırlığın kontrolü, medikal ve cerrahi tedaviler içinde güvenli ve etkili tedavi arayışında, bağırsak hormonu glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) bir öncü olarak ortaya çıkmış ve analogları artık tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Obezite ve T2D tedavisinde,

glisemi üzerinde, ağırlık kaybında ve özellikle kardiyovasküler korumada kanıtlanmış faydaları vardır. Bu yazıda GLP-1 RA'ların obezite çalışmalarındaki sonuçları sunulmaktadır.

Tip 2 Diyabet ve Obezite Tedavisinde GLP-1 ve Agonistlerinin Kullanımı

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), translaşyonel ve klinik etkinliği kanıtlarla en kapsamlı çalışılan bağırsak hormonudur (14). Besin alımına yanıt olarak ince bağırsakta nöroendokrin L hücrelerinden salgılanan proglukagon peptidin alternatif olarak işlenmiş bir ürünüdür. GLP-1, beta hücrelerinden glukozu bağımlı insülin salgılanmasını uyaran bir inkretin hormonu olarak bilinen pleiotropik rolle sahiptir (15). Ek fizyolojik etkiler şunlardır:

- Alfa ( $\alpha$ ) hücrelerinden glukagon salgılanmasının baskılanması (muhtemelen delta hücrelerinin parakrin somatostatın salgısının uyarılması yoluyla) (16),
- Mide boşalmasının ve ince bağırsak hareketliliğinin baskılanması (17),
- İştah ve gıda alımının bastırılması yer alır.
- Daha sonra ağırlık kaybına (18, 19),
- Kardiyoprotektif ve anti-enflamatuvar etkileri (20) vardır.

Dipeptidil dipeptididaz-IV (DPP-IV) parçalanmasına karşı direnci arttırılmış GLP-1 analogları (eksenatid, liksisenatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid, taspoglutid, semaglutid) günlük ve hatta haftalık dozlamayı mümkün kılan modifikasyonlar ile rutin klinik kullanıma girmektedir. Bu ilaçların T2D tedavisindeki etkinliği HbA1c üzerinden iyi kanıtlanmıştır. Dahası, GLP-1'in neden olduğu insülin salınımının glukoz bağımlılığı, hipoglisemi risklerini en aza indirmektedir. GLP-1 analogları artık uluslararası tedavi rehberlerinde yerlerini almıştır (21). Oral GLP-1 analogları da onaylanmıştır (22). Bu sınıftaki ilaçları kullanan T2D'lilerin sayısı arttırması da beklenebilir.

### **Obezitede GLP-1 Reseptör Agonistleri**

#### **Çalışma Sonuçları**

Glukagon benzeri peptid - 1 reseptör agonistlerinin, T2D tedavisi için verildiğinde kayda değer ağırlık kaybı ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (23). Bir sonraki aşamada birincil sonlanım noktası olarak obezitede etkinliğinin incelenmesi de doğaldı. Özellikle SCALE Faz 3 çalışması, liraglutidin 3 mg/gün verilmesinin plaseboya göre düzeltilmiş ortalama %4 ağırlık kaybına yol açtığını göstermiştir (24). Liraglutid sonrası semaglutidin Faz 2 çalışmasında daha büyük ağırlık kayıpları elde edildi. Bu çalışmada plasebo ile %2,3 ve liraglutid 3mg/gün ile %11,2 ağırlık kaybına karşılık semaglutid 0.4 mg/gün dozunda ise %13.8 ağırlık kaybı saptanmıştır. Bununla birlikte, bu artmış etkinlik başlıca mide bulantısı, ishal, kabızlık ve kusma gibi daha sık görülen yan etkileriyle ilişkilendirilmiştir (25).

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, anti-inflamatuar, iskemik kardiyoproteksiyon, natriürez, diürez, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve yemek sonrası lipid dalgalanmalarının baskılanması dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkilere sahiptir (26). Bu faydalar tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek KVH riski olan T2D hastalarının dahil edildiği ELIXA (lixisenatide), LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutide), EXSCEL (exenatide LAR), HARMONY (albiglutide), REWIND (dulaglutide) ve PIONEER-6 (oral semaglutide) gibi bir dizi kardiyovasküler sonlanım çalışmasında kanıtlanmıştır (27-33).

Glukagon benzeri peptid - 1 reseptör agonistlerinin bir sınıf olarak bu çalışmaların sonucunda;

- Majör kardiyovasküler olayları %12,
- Kardiyovasküler nedenlerden ölümleri %12,
- Ölümcül veya ölümcül olmayan inmeyi %16,
- Ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü %9
- Tüm nedenlere bağlı ölümleri %12,
- Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye başvuruyu %9 azalttığı saptanmıştır.
- Araştırmalar, ayrıca üriner albümin atılımında bir azalmaya nedeniyle böbrekte fizyopatolojik sonuçların (yeni başlangıçlı makroalbuminüri gelişimi,

tahmini glomerüler filtrasyon hızında düşüş / serum kreatinininde artış, son dönem böbrek hastalığına ilerleme veya böbrek nedenli atfedilebilir ölüm) %17 oranında azaltmıştır. Bu sonuçlar böbrek hastalığına yönelik faydalara kanıt sağlamaktadır (34).

Artık GLP-1 analogları yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan T2D'li kişiler için önerilmektedir (21). Obezite hastalarında (özellikle yüksek kardiyovasküler hastalık riski için seçilmemiş hastaların dahil olduğu) SCALE çalışmasının bir post hoc analizi, yüksek doz liraglutide ile kardiyovasküler olaylarda bir azalma olduğunu (risk oranı 0,42), ancak güven aralığının geniş olduğunu göstermiştir (0,17-1,08) (35). Buna karşılık, obezite medikal tedavi seçeneklerinden sibutramin kullanımında olumsuz kardiyovasküler sonuçlar göstermiştir ya da lorcaserin gibi bu açıdan nötr/güvenli görünmektedir. Tedavi endikasyonu açısından SELECT gibi özel kardiyovasküler sonuç çalışmaları, bu popülasyonda kardiyovasküler güvenliği açıklayıcı ve yarar sağladığını göstermek için gereklidir ve ileri zamanlarda sonuçları ortaya çıkacaktır (36).

SCALE-Diabetes, SCALE-Obesite ve Prediyabet ile SCALE-“Maintenance” çalışmalarında Liraglutidin obezitedeki yerine dair veriler sunmaktadır. Liraglutidin dozları arttıkça, özellikle 3.0mg/gün dozunda vücut ağırlığı, bel çevresi ve kan basıncı düşüşü sağladığı gözlenmiştir. Burada kalp hızında artış dikkati çekmektedir. (37). Liraglutidin tüm dozlarında 56 haftada, plaseboya göre anlamlı daha fazla ağırlık kaybına yol açtığı (3,0 mg da -6,4 kg, 1,8 mg dozunda -5,0kg, plaseboda -2,2kg, p<0.001, SCALE-Obesite) gözlenmiştir (24). Belirgin ağırlık kaybı olurken ”normoglisemideki olgu sayısı” üç kat fazla bulunmuş, prediyabetiklerin oranında belirgin azalma saptanmıştır (SCALE-Obesite ve Prediyabet). Ayrıca kümülatif diyabet insidansında belirgin azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (24). Uzun dönemde, yaklaşık üç yıl vücut ağırlığında değişimin devam ettiği gösterilmiştir. Vücut ağırlığında %5, %10 ve %15 üzeri azalma olan hasta

oranlarının plaseboya göre anlamlı oranda fazla olduğu bildirilmiştir (24). Ayrıca üç yıllık yaşam kalitesinde artış dikkati çekmiştir (38). Araştırmaların kanıtlarıyla hastaların beslenme ve egzersize uyumu, VKİ $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> veya VKİ $\geq$ 27kg/m<sup>2</sup> üzerine ilave bir obezite komorbiditesi (hipertansiyon, T2D, dislipidemi ve diğerleri) eşlik ettiğinde tedavi için endikasyon onayı almıştır. Medüller tiroid kanseri aile hikayesi, multiple endokrin neoplazi tip 2 ve gebelikte kullanımı kontrendike iken akut pankreatit, safra kesesi hastalığı, insülin kullanımında hipoglisemi açısından (insülin dozları %10-20 azaltılmalı) dikkat edilmesi önerilmektedir (34). Glukagon benzeri peptid – 1 agonistlerinin vücut ağırlığına etkilerine yönelik araştırmalarda semaglutid'e ait ağırlık kaybındaki etki dikkati çekmiştir (Tablo 1) (39).

**Tablo 1:** GLP-1 RA'lerinin vücut ağırlığına etkileri.

GLP-1 Reseptör Agonisti	Ağırlık Kaybı
Dulaglutide 1.5mg/hafta sc	1.1 Kg
Exenatide 2x10ug/gün sc	1.2 Kg
Exenatide 2mg/hafta sc	1.1 Kg
Liraglutide 1.8mg/gün sc	1.5 Kg
Lixisenatide 20ug/gün sc	0.7 Kg
Semaglutide 1mg /hafta sc	3.8 Kg

SUSTAIN 1-5 ve 7-10 numaralı araştırmalarda haftalık semaglutidin ve komparator (Canagliflozin, Dulaglutid, Exenatid, İnsülin

glargin, sitagliptin, plasebo) kullanımında tedavi sonrası HbA1c ve Vücut Ağırlığında anlamlı değişim saptanmıştır. Semaglutid 1.0 mg ile vücut ağırlığında azalma varken insülin grubunda anlamlı VKİ artışı (p<0,05) gözlenmiştir (40). Semaglutide ait obezite (STEP 1), T2D te obezite tedavisi (STEP 2), obezitede yoğun davranış değişikliği (STEP 3), ağırlık kaybının sürdürülmesi (STEP 4) ve uzun dönem obezite tedavisi (STEP 5) çalışmalarının sonuçları tedavide kullanım endikasyon sınırlarını belirleyecektir (41).

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, tip 2 diyabetik KVO saptanmamış ve yüksek risk göstergeleri ( $\geq$ 55 yaş ve koroner arter hastalığı bulunan, karotid veya alt ekstremita arteryel %50 üzeri stenoz saptanan, sol ventrikül hipertrofi, tahmini GFR (eGFR) <60 mL min<sup>-1</sup> [1.73 m]<sup>-2</sup> altında saptanan veya albuminuri) bulunduran hastalarda majör kardiyovasküler olayların riskini düşürmek için kullanılması önerilmektedir (21).

Obeziteli kadınlarda liraglutid ve uzun etkili agonistlerde kemik formasyonunun %16 arttığı, ağırlık kaybı sırasında kemik kaybının engellendiği bildirilmektedir (42).

Liraglutidin orta ağır uyku apne sendromu bulunan diyabetik olmayan obezlerde anlamlı apne-hipopne indeksi düşüşü, ağırlık azalması, sistolik kan basıncı düşüşü, VKİ'nde azalma, yağ kütlelerinde azalma ve HbA1c düşüşü sağladığı saptanmıştır (43). Yaşlı kilo fazlalığı ve obeziteli diyabetikler-

GLP-1 RA Etkileri	Tip 2 Diabetes Mellitus	Tip 1 Diabetes Mellitus
HbA1c	↓↓ (% 1-5 kadar)	↓ (%0.5 kadar, anlamlı değil)
Açlık Kan Şekeri	↓↓ (Uzun etkili GLP-1 RA ile daha belirgin)	≈ (Bazal insüline bağlı)
Tokluk Kan Şekeri	↓↓ (Uzun etkili GLP-1 RA ile daha belirgin)	(↓) (Kısa etkili GLP-1 RA ile)
İnsülin Dozu	↓ (protokole bağlı değişken)	↓↓ (ağırlıklı olarak yemekle ilgili hızlı etkili insülin)
Vücut Ağırlığı	↓↓	↓↓↓ (Tip 2 diyabetten daha belirgin)
Hipoglisemi	≈ ↓* (insülin doz adaptasyonuna bağlı)	≈* (İnsülin dozu ve zamanlamasına bağlı)
Ketozis/Ketoasidozis	≈ (minör problem)	Potansiyel ↑ (İnsülin dozu azaltılması)
Gastrointestinal Yan etkiler	Bulantı, kusma, ishal	Bulantı, kusma, ishal
Kardiyo-Renal Etkiler	Majör kardiyovasküler olaylar ↓ ve albuminuri ↓	Henüz araştırılmamış

**Şekil 1:** GLP-1 reseptör agonistlerinin Tip 2 ve tip 1 diyabetiklerde insülin tedavisine eklendiğinde etkileri

de metabolik olumlu etkilerin yanında iskelet kas indeksi artışı, trigliserid ve apoB48 azalması sağladığı gözlenmiştir (44). Hipotalamik obezitede eksenatid tedavisi altında vücut ağırlığı değişimi anlamlı düzeyde bulunmamıştır (45).

### **Obeziteli ve Tip 1 Diyabetiklerde GLP-1 Reseptör Agonistleri**

Obezite ve Tip 1 diyabetiklerde suboptimal glisemili hastalarda tedaviye GLP-1 RA eklendiğinde (MAG1C çalışmasında) ağırlık kaybı ve HbA1c düşüşü saptanırken, hipoglisemi ve ketozis/ketoasidozis riskinin unutulmaması vurgulanmıştır (46,47).

İnsülin kullanan tip 2 diyabetikler ve tip 1 diyabetiklerde insülin tedavisine GLP-1 RA ajanları eklendiğinde farklı sonuçlar ortaya çıkabilir (Tablo 2) (48).

### **Obezite ve Yağlı Karaciğer Hastalığı Birlikteliğinde GLP-1 Reseptör Agonistleri**

Glukagon benzeri-1 reseptör agonistlerinin yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatit çalışmalarında olumlu etkiler bildirilmektedir. Liraglutide ve Lixisenatid çalışmalarının metaanalizleri anlamlı düzeyde karaciğer enzimlerinde azalma saptandığını bildirmiştir (49, 50).

Eksenatid ve bazal insülin karşılaştırıldığı çalışmada eksenatid grubunda yağlı karaciğer %93,3, insülin grubunda %66,7 iken 12 hafta randomizasyon sonrası eksenatid grubunda anlamlı düzeyde karaciğer enzimlerinde düşüklük ( $p<0.01$ ) gözlenmiştir (51).

Liraglutide'in intrahepatik yağı azalttığı gösterilmiştir (52, 53). LEAN çalışmasında steohepatitli 52 hastanın liraglutid 1,8 mg/gün kullanımı randomize edildiği 48 haftalık tedavide cevaplı olgularda anlamlı ağırlık kaybı, HbA1c ve karaciğer enzimlerinde düşüş saptanmıştır. Steatohepatitin düzelmesi liraglutid alanda %39 (RR 4,3 ve  $p=0,019$ ) iken plasebo grubunda % 8 olguda saptanmıştır. Alt skorlarda anlamlı bir değişim saptanmasa da fibrozise progresyon liraglutid alanlarda daha az (%9) iken plasebo grubunda %36 saptandığı bildirilmiştir

( $p=0,04$ ) (54).

Tip 2 diyabetik yağlı karaciğer hastalığı tedavisine yönelik semaqlutid 7-14 mg/g po ve 0,5-1,0 mg/haftalık subkutan enjeksiyonuna ait faz III çalışması sonuçları beklenmektedir (55, 56, 57).

Dual GIP/GLP-1 reseptör analogu tirzepatidin farklı dozlarda 26 hafta kullanımı, haftalık dulaglutid 1,2 mg ve plasebo kullanımında tip 2 diyabetiklerde HbA1c düşüşü sağlarken adiponektin artışı ile steatohepatit ilişkili belirteçleri azalttığı gösterilmiştir. Anlamlı düzeyde karaciğer enzimlerinden alanin ve aspartat transaminazlarında, keratin-18 düzeylerinde ve prokollajen-III düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmiştir (58).

### **Adölesanlarda Obezite Tedavisinde GLP-1 reseptör Agonistleri**

Liraglutid, 10 yaş üzeri diyabetiklerde kullanım endikasyonu mevcuttur. Küçük çaplı çalışmalarda liraglutid 3,0 mg/gün kullanımının çocuk ve adölesanlarda hafif yan etki ile emniyetli olduğu raporlanmıştır. Randomize kontrollü çift kör pubertal-adölesan çalışmasından önemli sonuçlar beklenmektedir. Eksenatid ise 16 yaş üzeri ve yetişkinlerde tip 2 diyabetiklerde kullanımı onaylıdır. Adölesanlardaki ilk çalışmalarda emniyetli ve anlamlı VKİ azalması sağladığı gösterilmiştir. Ağır obezlerdeki haftalık tedavi sonuçları ise beklenmektedir (59). Liraglutidin 12-18 yaş adölesan obezlerde yaşam tarzı değişikliğine rağmen yetersiz cevaplı olguların randomize edildiği 56 haftalık çalışmada anlamlı VKİ azalması sağlanmıştır. Gastrointestinal sistem ve diğer yan etkilerle %64,8 oranında ilacı bırakmış olduğu gözlenmiştir. Liraglutid kullanırken VKİ-standart sapma skorunda düşüş anlamlı iken kesildikten sonraki dönem ilaç grubunda artışı göze çarpmaktadır (60).

Eksenatidin randomize kontrollü 9-16 yaş pediyatrik obezlerde (VKİ $\geq 35\text{kg/m}^2$ ,  $\geq 95$  persentil) anlamlı vücut kitle indeksi, kan basıncı, lipid düzeylerinde, OGTT-insülin duyarlılığında, beta hücre fonksiyonunda düzelleme gözlenmiştir. Orta derecede %36

bulantı ve %94 üzerinde uyum saptanmıştır (61, 62).

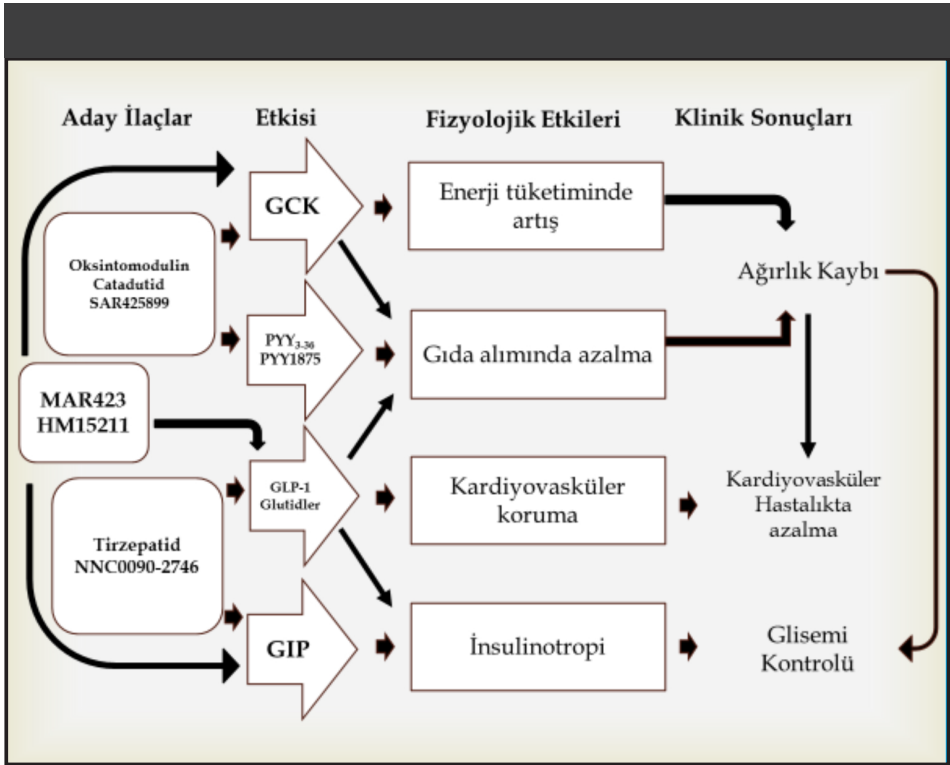
### **Obez veya Kilo Fazlalığı Bulunan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda GLP-1 Reseptör Agonistleri**

Polikistik over sendromlularda ekstenatid ve metformin kombinasyonunda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmektedir. Özellikle ağırlık kaybında artış, ovulasyon oranında artış, insülin duyarlılığında artış, serbest androjen indeksinde %19 azalma, total testosteronda azalma, inflamasyon göstergelerinde azalma, visseral yağ kütleğinde %18 azalma, yüksek duyarlıklı C-reaktif proteininde azalma, android yağ kütleğinde azalma, HOMA-IR'de azalma, doğal gebelik oranında artış, karaciğer yağ içeriğinde %44

azalma, yağlı karaciğer hastalığı sıklığında iki kat azalma, seks hormon bağlayıcı protein düzeyinde %19 artış, embriyo transferinde gebelik oranında artışı ve değişmeyen karotis intima media kalınlığı çalışmalarının önemli sonuçlarıdır (63, 64).

### **Metabolik Sendrom ve GLP-1 Reseptör Agonistleri**

Metabolik sendromlularda GLP-1 RA ajanlarının kullanımı ile anti-obezite, anti-diyabetik, anti-hipertansif ve anti-aterojenik etkiler beklenmektedir. Doygunluk artışı, gıda alımı sinyalinde azalma, mide geçişinde azalma, beyaz yağ dokusu kontrolü, kemik yapı proteinlerinde azalma anti-obezite etkilerindedir. Andiyabetik etkilerini pankreas B-hücre kitlesinde artış, apopitozun



**Şekil 1:** GLP-1 reseptör agonistlerinin Tip 2 ve tip 1 diyabetiklerde insülin tedavisine eklendiğinde etkileri



azalması, kaslar tarafından glukoz alımının artışı, karaciğer glikojen deposunun artışı, yağ hücrelerinde glukoz alımının artışı ve mide boşalmasını geciktirerek göstermektedir. Kardiyak atrial natriüretik peptid artışı, siklik adenozin monofosfat artışı, plazma renin aktivitesinde azalma, nitrik oksit artışı ile vazorelaksasyon ve natriürezis sağlayarak antihipertansif etki göstermektedir. Ayrıca makrofajın köpük hücreye dönüşümünün baskılanması, proinflamatuar sitokinlerin azalması ve ateroskleroz plağında küçülme ile anti-aterojenik etkisi sağladığı düşünülmektedir (65).

### **GLP-1 RA ve İnsülin Kombinasyonlarının Obezite ve Tip 2 Diyabetiklerde Kullanım Sonuçları**

Tip 2 diyabetiklerde insülin direnci, obezite ve beta hücre fonksiyonunda azalma birlikte görülmektedir (66). Yemekle glukagon sekresyon defektli, GLP-1 ve glukoz-dependent insulintropik polipeptid (GIP) cevabında bozulma gibi önemli fizyopatolojik süreçlerin diyabet gelişmesinde rolü bulunmaktadır (67). Fizyopatolojik süreçleri birlikte yönetecek Degludek 50 Ü/Liraglutid 1.8 mg (68, 69), insülin glargine 10–40 Ü+ liksisenatid 5–20 mcg ve insülin glargin 30–60 Ü + liksisenatid 10–20 mcg kombinasyonları geliştirilmiştir (70, 71). Bu kombinasyon tedavileri ile HbA1c düşüşü, ağırlık kaybı, T2DM komorbiditelerinin üzerine etkisi, glisemik kontrol ve hipoglisemi azlığı şeklinde olumlu sonuçlanmıştır (72).

### **Gelecekte GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Kullanımı**

Fizyolojik etkileri, yan etkileri, metabolik ve klinik sonuçları açısından çift ya da çoklu etkili aday ilaçların çalışmaları bulunmaktadır. Glukagon, peptid YY, GLP-1 veya GIP hormonlarının karışık etkileri bulunan aday ilaçlar geliştirilmektedir. Sonuçta GLP-1'in iştah ve sinir sistemi üzerine etkileri de dikkate alınarak, ağırlık kaybı, glisemik kontrolü ve kardiyovasküler olayların azaltılması temel beklenen sonuçları oluşturmaktadır (Şekil 1)(73, 74).

### **SONUÇ**

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogları, T2D ve obezite yönetiminde kullanılan güncel klinik tedavilerdendir. Bununla birlikte özellikle yüksek dozlarda, hastalar genellikle mide bulantısı, kusma, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler ve verilebilecek dozu sınırlayan karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler yaşarlar. Dahası, GLP-1 insanlarda enerji tüketimini artırmaz, hatta azaltabilir. Sonuç olarak, GLP-1 analogları ile gözlemlenen kilo kaybının büyüklüğü, değerli olmasına rağmen, yüksek doz liraglutid ile bile hastaların üçte birinin %5 ağırlık kaybına ulaşamamasıyla da sınırlıdır. Araştırmacılar, tamamlayıcı faydalar sağlayabilecek diğer inkretin hormonları ile GLP-1'in kullanımını değerlendirmektedir.

### **Teşekkür**

Covid-19 Pandemisinde hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarını minnetle anıyoruz.

### **Yazar Katkıları**

Yazarların katkıları eşit düzeydedir.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarların beyan ettikleri bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Finansal Destek**

Finansal bir destek alınmamıştır.

### **Etik Kurul**

İnsan ve deney ürünü kullanılmadığından etik kurul oluru gerekmemiştir.

### **Kaynaklar**

1. World Health Organisation 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series 894 i–xii, 1–253. (available at: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf))
2. Hales K, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. NCHS Data Brief, no. 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics;

- 2020.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
  4. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019, 8. Baskı: Nisan 2019 (Tıpkı basım) [https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20190506163904-2019tbl\\_kilavuz5cc-dcb9e5d.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5cc-dcb9e5d.pdf), Erişim tarihi
  5. Müller TD, Clemmensen C, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH. Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists. *Pharmacological Reviews* 2018;70:712e746.
  6. Kimball C, Murlin J. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin. *Journal of Biological Chemistry* 1923;58:337e348.
  7. Zunz E, La Barre J. Contribution a l'étude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: relations entre les secretions externe et interne du pancreas. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* 1929;31:20e44.
  8. Hui H, Farilla L, Merkel P, Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *European Journal of Endocrinology* 2002;146:863e869.
  9. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:952e957.
  10. Vilsboll T, Agero H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:220e224.
  11. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2017;19:336e347.
  12. Peters KR. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a clinical update. *American Journal of Therapeutics* 2013;20:178e188.
  13. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Po-cai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec;30:72-130.
  14. Holst JJ The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews* 2007;87:1409-1439.
  15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-1705.
  16. Campbell JE, Drucker DJ 2013 Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism* 2013;17:819-837.
  17. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011;60:1561-1565.
  18. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, Hellstrom PM. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *British Journal of Nutrition* 2004; 91: 439-446.
  19. Bagger JI, Holst JJ, Hartmann B, Andersen B, Knop FK, Vilsboll T. Effect of oxyntomodulin, glucagon, GLP-1, and combined glucagon+GLP-1 infusion on food intake, appetite, and resting energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 ;100: 4541-4552.
  20. Marx N, Libby P. Cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonism: is inflammation a key? *JACC: Basic to Translational Science* 2018;3: 858-860.
  21. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63: 221-228.
  22. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ & PIONEER 4 Investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes

- (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394: 39–50.
23. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10: e0126769.
  24. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 11–22.
  25. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, doubleblind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392: 637–649.
  26. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism* 2016 ;24: 15–30.
  27. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 859-869
  28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
  29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
  30. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, Iqbal N, Jakuboniene N, Katona B, Lokhnygina Y, Lopes RD, Maggioni AP, Ohman P, Tankova T, Bakris GL, Hernandez AF, Holman RR. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):446-452.
  31. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529.
  32. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
  33. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Naucek MA, Pedersen SD, Sheu WH, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):499-508.
  34. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV 2019 Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2019;7: 776–785.
  35. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP, Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2018 ;20: 734–739.

36. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03574597. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03574597?view=results>, erişim tarihi:02.05.2021).
37. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54. doi: 10.1038/ijo.2011.158. Epub 2011 Aug 16. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):890. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2013 Pi-Sunyer;37(2):322.
38. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes*. 2018;8(1):1-10.
39. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213-1223.
40. Aroda VR, Capehorn MS, Chaykin L, Frias JP, Lausvig NL, Macura S, Lüdemann J, Madsbad S, Rosenstock J, Tabak O, Tadayon S, Bain SC. Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: A patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):303-314.
41. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, Lingvay I, Thomsen M, Wadden TA, Wharton S, Wilding JPH, Rubino D. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-1061.
42. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, Jensen JE, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2909-17.
43. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-9.
44. Perna S, Guido D, Bologna C, Solerte SB, Guerriero F, Isu A, Rondonelli M. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1251-1257.
45. Lomenick JP, Buchowski MS, Shoemaker AH. A 52-week pilot study of the effects of exenatide on body weight in patients with hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(6):1222-5.
46. Curtis L, Holt H, Richardson T, Knott J, Partridge H. GLP1 analogue use in patients with sub-optimally controlled type 1 diabetes or obesity improves weight and HbA1c. *Pract Diabetes* 2016; 33:13-17.
47. Johansen NJ, Dejgaard TF, Lund A, Schlüntz C, Frandsen CS, Forman JL, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Pedersen-Bjerggaard U, Madsbad S, Vilsbøll T, Andersen HU, Knop FK. Efficacy and safety of meal-time administration of short-acting exenatide for glycaemic control in type 1 diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(4):313-324.
48. Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a MAG1C bullet? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(4):262-264.
49. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2014 19;4(12):e005325.
50. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, Tomlinson JW, Newsome PN. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):234-42.
51. Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(6):521-9.
52. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, Li Y, Dou J, Yang W, Qin G, Yuan

- H, Xiao X, Luo S, Shan Z, Deng H, Tan Y, Xu F, Xu W, Zeng L, Kang Z, Weng J. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;69(6):2414-2426.
53. Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, Takeuchi T, Murakami M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocr J*. 2017;64(3):269-281.
  54. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
  55. Drew L. Fighting the fatty liver. *Nature*. 2017;550(7675):S102-S103.
  56. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, Chalasani N. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):317-328.
  57. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):133-141.
  58. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1352-1355.
  59. Johnson VR, Cao M, Czepiel KS, Mushannen T, Nolen L, Stanford FC. Strategies in the Management of Adolescent Obesity. *Curr Pediatr Rep*. 2020;8(2):56-65.
  60. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128.
  61. Kelly AS, Metzgi AM, Rudser KD, Fitch AK, Fox CK, Nathan BM, Deering MM, Schwartz BL, Abuzzahab MJ, Gandrud LM, Moran A, Billington CJ, Schwarzenberg SJ. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: a randomized, controlled pilot study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):364-70.
  62. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzgi AM, Coombes BJ, Fitch AK, Bomberg EM, Abuzzahab MJ. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2013;167(4):355-60.
  63. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(4):401-408.
  64. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, Fu JR, Wang YY, Cai J, Ma JY, Xu Y, Gao YN, Sun Y, Fan W, Liu W. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1420-e1432.
  65. Rameshrad M, Razavi BM, Lalau JD, De Broe ME, Hosseinzadeh H. An overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of metabolic syndrome: A drug repositioning. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(5):556-568.
  66. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
  67. Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, Knop FK. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13 Suppl 1:89-94.
  68. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.
  69. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther*. 2014;5(2):435-46.
  70. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger

- J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972-1980.
71. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035.
72. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(6):485-502.
73. Özaçmak H, Bayraktaroğlu T. Glukagon Benzeri Peptid -1'in Sinir Sistemi Ve İş-tah Kontrolü Üzerine Etkileri. *Turk J Diab Obes*. 2017; 1(1): 1-6.
74. Khoo B, Tan TM. Combination gut hormones: prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. *J Endocrinol*. 2020;246(3):R65-R74.

## KARBONHİDRAT SAYIMI YAPARKEN YAĞ VE PROTEİN SAYIMI YAPILMALI MI?

Dr. Dyt. Yasemin ATİK ALTINOK  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Diyabet yönetiminde birincil amaç normal ya da normale yakın kan glukoz düzeyleri sağlamaktır. Diyetle alınan karbonhidratların postprandiyal glisemik yanıtın temel belirleyicisi olduğunun ortaya konması besin ve beslenme ile ilişkili müdahaleleri önemli hale getirmiştir (1). Yoğun insülin tedavisi alanlarda preprandiyal insülin dozu ile öğünde alınan karbonhidrat miktarını eşleştirmek, metabolik kontrolün sağlanması açısından önemlidir. Karbonhidrat sayımı, daha iyi glisemi kontrolü sağlamak için öğünde alınacak karbonhidrat miktarına uygun insülin doz hesaplaması yapılmasına ve öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir öğün planlama yöntemidir (2). Her ne kadar karbonhidratlar postprandiyal glisemik yanıtı etkileyen besin makro besin ögesi olsa da diyetle alınan protein ve yağlar da postprandiyal kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde etkileyebilir (3-10). Aynı ayrı tüketildiklerinde hem protein hem de yağ, alım miktarına bağlı olarak postprandiyal glisemik yanıtta artışa neden olabilir (7,11,12).

Diyetle yağ alımını takiben a. Kanda artan serbest yağ asitleri insüline hücresele tepkileri etkilemek için peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler ve serbest yağ asitleri reseptörleri yoluyla insülin direnci oluşturarak, b. Glukagon, GLP-1, gastrik inhibitör polipeptid ve ghrelinin de dahil olduğu glisemik kontrolde rol oynayan hormonları etkileyerek, c. Mide boşalmasını geciktirerek glisemik yanıtı değiştirirler. Diyet proteinleri ise a. Glukonoejeneze girerek kan glukozuna katkı sağlayarak, d. Glukagon, kortizol, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1

ve ghrelinini salınımı etkileyerek insülin direncine neden olurlar (13, 14).

Closed-loop çalışmaları, yüksek yağlı öğünlerde insülin dozunun %42 ve yüksek yağlı/yüksek proteinli karışık öğünlerde ise %39 artırılması gerektiğini ileri sürmüştür. Preprandiyal insülin dozunda önerilen bu artışlar içinde belirgin bireysel farklılıklar olduğu, yüksek yağlı öğün tüketen diyabetlilerde insülin dozundaki gerekli değişikliğin 2 kattan fazla (%108 artış), ya da azaltma yönünde gerçekleştiği (%17) bireysel farklılıklar açısından dikkat çekicidir (7,14).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association- ADA), esnek insülin tedavisi alan diyabetli bireylerin karbonhidrat sayımı yöntemini nasıl kullanılacağı ve bazı durumlarda yağ ve protein içeriğinin preprandiyal insülin dozu belirlenmesinde nasıl göz önünde bulundurulacağı konusunda eğitilmesi gerektiğini bildirmiştir (15). Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Derneği (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes- ISPAD), bolus insülin dozu ve verilmiş şekli belirlenirken diyetle alınan yağ ve proteinlerin etkisi göz önünde bulundurulmasını önermiştir (16).

Sistematik bir derlemede, yağ ve protein içeriği yüksek öğünler için insülin dozunun %30-35 artırılmasını ve insülinin kombinasyon veya bölünmüş bolus olarak verilmesini önerilmiştir (19). Bell ve ark, yüksek protein ve yüksek yağ için %65'e kadar insülin dozu artırımını gerektiğini bildirmiştir (19). Bununla birlikte yağ ve protein için insülin dozu gereksinimlerinde bireyler arası önemli farklılıklar bulunduğundan postprandiyal 6 saate kadar kan glukoz izlemine dayanan bireysel

danışmanlık verilmesini önerilmektedir (7, 18). ISPAD yüksek yağlı, yüksek proteinli öğünler için ılımlı bir başlangıç noktası olarak %15-20 oranlarında insülin dozu artırımı yapılması gerektiği önerisinde bulunmuştur (17).

Sonuç olarak, yüksek yağ ve yüksek protein içeren yüksek enerjili besin tüketimi sonrasında oluşan artan glisemik yanıtı önlemek için karbonhidrat odaklı bolus dozu hesaplanma yöntemi sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle yağ ve proteinlerin uzayan glisemik cevabını kapsayacak şekilde insülinin etki edeceği sürenin uzatılması ve dozun artırılması gerekmektedir. Yağ ve proteinin glisemik yanıtı etkisi bireysel farklılıklar gösterdiğinden, diyabetlinin kan şekeri günlükleri ve besin tüketim kayıtları birlikte değerlendirilerek, bileşimindeki yüksek yağ ve/veya protein nedeniyle istenmeyen glisemik dalgalanmalara neden olan besinler tespit etmeli ve diyabetliye özgü insülin doz düzenlemeleri yapılmalıdır. Karbonhidrat/İnsülin oranı optimize edildikten sonra yapılması gereken bu müdahaleler diyabetlinin besin tüketim kayıtları, postprandiyal glukoz ve hedef kan glukoz değerleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Bu tür yaklaşımlarda ilk önce postprandiyal hiperglisemiye neden olan besinler tanımlanarak, sorun yaratan besinlerin düşük yağ ve düşük proteinli alternatifleri ile yer değiştirmesi konusunda diyabetli çocuk, ergen ve aileye beslenme danışmanlığı verilmesi sağlıklı beslenmenin sürdürülmesi açısından önemlidir.

### Kaynaklar

1. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl. 1): S61-S78.
2. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi. Diyabet Diyetisyenli Derneği Yayını. Yayın No:3, İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları 2019.
3. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay R a. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7 (2):233-240.
4. Wolever TMS, Mullan YM. Sugars and fat have different effects on postprandial glucose responses in normal and type 1 diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21 (9):719- 725.
5. Pańkowska E, Blazik M, Groele L. Does the Fat-Protein Meal Increase Postprandial Glucose Level in Type 1 Diabetes Patients on Insulin Pump: The Conclusion of a Randomized Study. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14 (1):16-22.
6. Smart CEM, Evans M, O'Connell SM, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013; 36 (12):3897-3902.
7. Wolpert H a., Atakov-Castillo A, Smith S a., Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 (4): 810-816.
8. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, et al. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017; 34 (6):851-854.
9. van der Hoogt M, van Dyk JC, Dolman RC, Pieters M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes – Role of duration of diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017; 10:15-21.
10. Neu A, Behret F, Braun R, et al. Higher glucose concentrations following protein- and fat- rich meals- the Tuebingen Grill Study: A pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16 (8):587-591.
11. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucosulin delivery required to achieve postprandial euglycaemia in Type 1 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med*. 2019; 36: 499-504
12. Gingras V, Bonato L, Messier V, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20 (11):2695-2699.
13. Gormsen LC, Nielsen C, Jessen N . Jørgensen JOL., Møller L. Time-course effects of physiological free fatty acid surges on insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol*.



- 2011, 201, 349–356.
14. Jezek P, Jaburek M, Holendova B, Pieciete-Hlavata L. Fatty Acid-Stimulated Insulin Secretion vs. Lipotoxicity. *Molecules* 2018, 23 (6):1483-1511.
  15. Paterson M., Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Curr Diab Rep* 2015; 15:61
  16. Standards of Medical Care in Diabetes 2021: Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes diabetes care. *Diabetes Care*. 2021,44 (Suppl 1): S53-S72.
  17. 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. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl. 27):136-154.
  18. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1631-1634
  19. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-1015.



## HAŞİMATO TROİDİ VE DİYABET

Uzm. Hemş. Yeliz ERDEM DEMİRHAN  
Kocaeli Üniversitesi Hastanesi

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen OİTH'dir. Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofiyle meydana gelir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid folliküller oluşur. Folliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir.

Hastaların ilk başvuruları asemptomatik ötiroididen hipotirodide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. Tanıda Anti-TPO veya anti Tg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur, TSH yüksek veya normal olabilir. Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez. Subklinik hipotiroidi hastalarda gerektiğinde, aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda ise mutlaka LT4 ile replasman tedavisi yapılmalıdır. HT bir diğer özelliği otoimmün poliglandu-

ler sendromların bir bileşeni olabilmesi ve birçok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilmesidir. Romatoid artrit, vitiligo, kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisyöz anemi), Addison hastalığı bu hastalıklardan bazılarıdır. Tip 1 diabetes mellitus da otoimmün bir hastalık olarak HT ne eşlik edebilir. Yapılan çalışmalarda, Tip 1 diabetes mellitus da hastaların %12-15 inde tiroid otoantikolarının varlığı saptanırken %9 unda hipotiroidi saptanmıştır. T1DM'li hastalarda yaş ve diyabetin süresi arttıkça HT sıklığı artmaktadır. Hashimoto tiroiditi özellikle kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak varlığı HT riskini artmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrolü kötü etkilemektedir.

Tiroid hormonlarının glukoz metabolizması üzerine, insülin direnci gelişimine ciddi bir etkisi vardır. T2DM hastalarında mekanizma tam aydınlatılmama da HT sıklığının iki kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tiroid bozukluklarında tedavi, insülin direncinin gelişmesini ve/veya tip2 diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıklara ilerlemesini önleyebilir. T2DM hastalarında HT varlığının antidiyabetik tedaviye yanıtı azalttığını gösteren yazılar mevcuttur bu nedenle tedavi öncesi tiroid statusunun değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Bu sunumda 42 yaşında HT ve otoimmün DM tanısı olan bir vaka tartışılacaktır.



## GLP1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ: FİZYOLOJİK ETKİLER VE YAN ETKİLERİ

Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

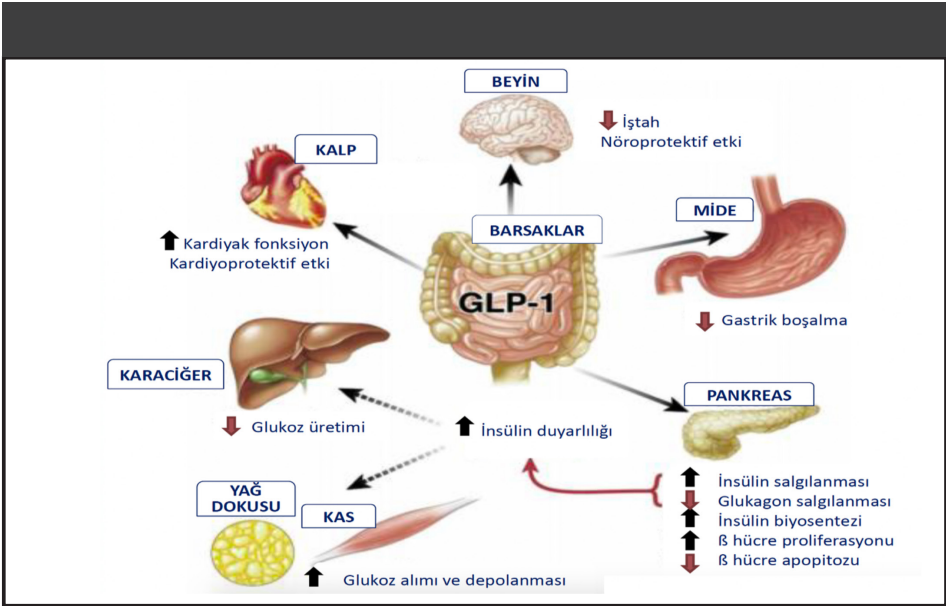
GLP-1 (36 aminoasit) distal ince bağırsağın ve kolonun enteroendokrin L hücrelerinde üretilir. GLP-1 (7-36) amid ve GLP-1 (7-37) olmak üzere iki formda aktiftir. Her ikisi de eşit güce sahip, ancak daha önceki doğası gereği bol miktarda bulunmaktadı. Açlık sırasında konsantrasyonları düşüktür (5-10 pmol/L) yemeklerden sonra yüksektir (15-50 pmol/L).

İkinci kısmında yer alan Alanin rezidüsünden DPP-4 enzimleri tarafından bölünerek inaktif GLP-1 (9-36) amid veya GLP-1 (9-37) oluşur, yarı ömrü sadece 2 dakikadır. Salgılanan GLP-1'in yalnızca% 10-15'i sistemik dolaşıma erişir.

GLP-1, iki fazlı bir şekilde salınır, besin alımını takiben 15-30 dakika içinde ve ardından 90-120 dakikada ikinci bir küçük pik olur.

GLP-1'in hızlı yükselişinin, yemeğin ardından nörotransmitterler tarafından düzenlenen proksimal-distal bağlantıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonraki sekresyon ise besinlerin lümen transit ve distal L hücreleri ile doğrudan etkileşimi nedeniyle. Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), insülin salgılanmasını uyaran ve glukagon salgılanmasını ve mide boşalmasını engelleyen, böylece yemek sonrası glisemiyi azaltan, besine bağımlı bir şekilde salgılanan 30 amino asitli bir bağırsak hormonudur GLP-1 preproglukagonun translasyon sonrası proteolizinden derive olur ve peptid sekansı rat ve insanlarda aynıdır.

GLP1 Reseptörleri pekçok organda bulunmaktadır: Mide, duodenum, ekzokrin pankreas, beyin sapı, talamus, hipotalamus, hipokampus, akciğer, böbrek, kas hücreleri,



Şekil 1: GLP1'in çeşitli organlar üzerindeki etkileri

adipositler, karaciğer, kalp, kardiyomyositler, koroner endoteli, vasküler endotel hücrelerinde, pankreas adacık hücrelerinde..

GLP1 seviyeleri, prediyabetiklerde diyabetiklerden yüksek fakat sağlıklılardan düşük olarak bulunmaktadır. Diyabetin klinik tanısından önce inkretin sisteminin etkileniyor olabileceği düşünülmektedir. T2DM'de inkretin hormonların aktivitesi azalır, ancak GLP-1'in insülinotropik etkisi korunmuştur. GLP1'in başlıca etkilendiği organlar ve etkileri şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

### **GLP 1 Agonistlerinin Fizyolojik Etkileri Pankreas Üzerine Etkileri**

GLP1, alfa hücreleri üzerine etkiyle başlıca glukagon sekresyonunu önler; beta hücrelerine etkiyle, başlıca, insülin sentez ve sekresyonunu, kalsiyum sensing ve influksunu, glukolitik genleri, büyüme ve proliferasyon ile ATP üretimini artırır.

### **Karaciğer Üzerine Etkileri**

Başlıca, glukojen ve GLUT 2 sentezini, insülin sinyalinin ve duyarlılığını artırıcı etki ile, hepatik steatozisi, de novo lipid sentezini, endoplazmik retikulum stresini ve oksidatif stresi, hepatik fibrozisi, inflamasyon ve apoptozisi azaltıcı etki gösterir.

### **Beyin Üzerine Etkileri**

İştahı azaltıcı, nöral hücre ölümünü, nörolojik defektlere, beyin inflamasyonunu ve depresyonu azaltıcı etki ile bilişsel fonksiyonları ve hafızayı iyileştirici etkileri bulunmaktadır.

### **Kalp Üzerine Etkileri**

GLP1reseptör agonistleri, direkt olarak GLP1 reseptörü üzerinden, endotel fonksiyonunu, plak stabilizasyonunu, ve angiogenezi artırmakta, arteriyel sertliği, vasküler inflamasyonu ve platelet agregasyonunu azaltmaktadır. Glisemi, kan basıncı ve lipid parametreleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerine olumlu etkileri ve diüzezi ve sodyum atılımını artırmaları da indirekt kardiyoprotektif etkileri olarak sayılabilir.

Exendin-4 analogları, DPP-4 tarafından inaktivasyona karşı tamamen dirençlidir. Tersine,

insan GLP-1RA'leri, küçük miktarlarda GLP-1 9-36 ya kısmen metabolize olabilmektedir. Bu metabolit, GLP-1 reseptör yolundan ayrı bir mekanizma aracılığıyla endotelial mitokondriye etki ederek ek bir kardiyoprotektif etkiye sahip olabilir.

### **Böbrekler Üzerine Etkileri**

GLP-1 natriüzezi, diüzezi indüklemekte, muhtemelen renal proksimal tübülün brush borderında lokalize sodyum-hidrojen değiştirici-3 (NHE3)'ün inhibisyonunu da indüklemektedir. Bu etki, GLP-1R agonistlerinin kan basıncı düşürücü etkilerini kısmen açıklayabilmektedir. GLP-1R agonistlerinin akut olarak uygulanması en azından sağlıklı insanlarda muhtemelen efektif renal plazma akışını ve GFR'yi artırır. Kan basıncında geçici bir artış ve sonuç olarak kalp atış hızı ve kalp debisinde artışa yol açar. GLP-1R agonistlerinin kronik uygulaması kan basıncını azaltır, natriüzezi artırır ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen renal risk faktörlerini etkiler

### **GLP1 reseptör agonistleri iki grup altında incelenir.**

**1- GLP-1 bazlı olanlar:** Liraglutid (nonkovalen albümine bağlı), Albiglutid (kovalen albümin konjugasyonu), Dulaglutid (kovalen demir konjugasyonu), Semaglutid

**2- Exendin-4 bazlı olanlar:** Exenatid ve Lixisenatid (serbest ilaçlar), Exenatid LAR (polimer ile ilişkili)

### **GLP1 reseptör agonistleri, etki sürelerine göre de kısa etkili ve uzun etkili olmak üzere iki gruba ayrılır:**

Kısa etkili, exendin-4 kökenli exenatid ve lixisenatiddir.

Uzun etkili, GLP1 kökenli liraglutid, dulaglutid, albiglutid ve semaglutid ve exendin-4 kökenli exenatid LAR'dır.

Kısa etkili, TKŞ düşürücü etki, gastrik boşalmayı ve intestinal glukoz uptake ini inhibe edici etki belirgin iken, insülin sekresyonuna etki azdır.

Uzun etkili, AKŞ düşürücü etki, insülin salgılanmasında artış ve glukagon salgılanmasında baskılanma belirgin olup, daha iyi

HbA1c kontrolü sağlamaktadır.

Çeşitli çalışmalarda, kısa etkili agonistlerden günde iki kez uygulanan exenatid ile %1,5 lara varan, lixisenatid ile %1'lere varan HbA1c kontrolü sağlanabilmekte iken; liraglutid ve exenatid LAR ile %1,5-2'lere varan, dulaglutid ile %1,5 civarı ve albiglutid ile %1'e varan HbA1c kontrolü sağlanabildiği gösterilmiştir.

Yine çeşitli çalışmalarda, bu grup ilaçlarla 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlanabildiği gösterilmiştir.

GLP-1 agonistleri, sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamaktadır. (2.5- 5.5 mmHg) Diastolik kan basıncında da hafif azalma görülür, ama azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır (0-1.9 mmHg). Karşılaştırmalı çalışmalarda farklı GLP-1 analoglarının kan basıncı üzerine etkileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu belirgin ve bilinen etkilerinin yanında GLP-1 agonistlerinin açlık lipidlerinde azalma, nabızda hafifçe yükselme, trombüs oluşumunu önleme, reperfüzyon hasarını önleme, plak stabilitesini sağlama ve intestinal inflamasyonu azaltma gibi bazı etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

## **GLP1 Reseptör Agonistlerinin Yan Etkileri**

### **Gastrointestinal Yan Etkiler**

Başlıca yan etkileri GIS ile ilişkilidir. İlk birkaç haftada görülüp zamanla azalmaktadır. Bulantı, kusma ve diare: hastaların %10-50'sinde görülmektedir. 236 klinik çalışmanın meta-analizinde OAD ler ile karşılaştırıldığında, tedavinin bırakılmasına yol açan en önemli yan etki olarak bildirilmiş. Bulantı, zamanla ve doz titrasyonu ile azalabilmektedir.

### **Pankreas Üzerine Etkiler**

Postmarketing akut pankreatit raporlarında ve popülasyon bazlı vaka kontrol çalışmalarında inkretin bazlı tedavilerle akut pankreatit vakaları bildirilse de retrospektif kohort çalışmalarda ve randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinde risk artışı saptanmamıştır. GLP1 RA kullanan hastaların değerlendirildi-

ği tüm randomize çalışmalarda pankreatit insidansı düşük bulunmuştur(14 562 olguda16) GLP-1 RA'nin akut pankreatit riskini nasıl artırdığı ile ilgili mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Farelerdeki çalışmalar, GLP-1 RA tedavisinin, amilaz ve lipaz dahil asiner hücre protein sentezini artırabilen pankreastaki asiner hücre kütlelerinde artışa neden olduğunu göstermektedir. Exenatid kullananlarda subklinik pankreatik inflamasyon, pankreatik kanser ve nöroendokrin tümör riskinin arttığına dair raporlar bulunmaktadır. Nedensellik ilişkisi gösterilememiştir. Mevcut verilerin değerlendirilmesi sonrası FDA ve EMA bu tedaviyle pankreas kanseri riskinin arttığına dair yeterli verinin bulunmadığı kararına varmışlardır.Son yıllarda yayınlanan çok sayıda hastanın değerlendirildiği meta-analizlerde de pankreatit ve pankreas kanseri sıklığında herhangi bir artışa rastlanmamıştır. Halihazırda nedensellik ilişkisine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte endişeler devam etmektedir ve pankreatik yan etkiler açısından takip ve raporlama devam edecektir. Bulantı olsun ya da olmasın ciddi persiste eden karın ağrısı varlığında pankreatit akla gelmeli ve GLP-1 reseptör agonisti kesilmelidir.Pankreatit konfirme edilirse tekrar başlanmamalıdır. GLP-1 reseptör agonistleri, pankreatit öyküsü olan hastalara başlanılmamalıdır.

### **Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu**

İnsülin enjeksiyonu ile (%1-5) karşılaştırıldığında haftalık enjeksiyon ile uygulanan albiglutid ve exenatid ile (%10) lokal reaksiyonlar daha fazla görülmüştür. Karşılaştırma çalışmalarında lokal reaksiyonlar haftalık enjeksiyonla günde iki kez uygulananlara göre daha fazla saptanmıştır.Yine hem haftalık exenatid ile hem de albiglutid ile liraglutidten daha sık enjeksiyon yeri reaksiyonu görülmüştür. Haftalık exenatid ile görülen reaksiyonlar: abse, sellülit, nekroz, subkutan nodüllerdir.

### **İmmünojenisite**

GLP1 RA ne karşı antikor gelişebilmektedir. Hastaların çoğunda zamanla antikor titreleri azalmakta ve glisemik kontrolü etkilememek-

te ancak bazılarında yüksek titrede antikorlar glisemik cevabı azaltabilmektedirler.17 çalışmanın meta-analizinde plaseboya göre albiglutid grubunda GLP1'e karşı antikor gelişimi daha fazla bulunmuştur (%6.4 vs % 2). Ayrıca %50'ye varan hastada düşük titrede anti-exenatid antikorlar olmasına rağmen glisemik kontrol ve güvenlikle ilgili bir soruna yol yol açmamıştır. Antikor gelişen hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonunun daha fazla olduğu bildirilmiştir.

### Renal

Exenatid kullanan hastalarda ABY veya renal yetmezlik olguları bildirilmiştir.

4 hastanın bildirildiği bir makalede exenatid başlanmasıyla ABY tanısı arasında geçen zamanın 2-9 ay arasında olduğu rapor edilmiştir. Tüm hastalar bulantı, kusma ve/veya azalmış sıvı alımı ile prezente olmuş ve hepsi ACEİ ve diüretik kullanmakta imiş. Exenatid doz azaltılması veya kesilmesinden sonra renal fonksiyonlar 3 hastada tam olarak düzelenmemiş.

Liraglutid, dulaglutid ve semaglutid ile ciddi renal yetmezlikli olgularda (eGFR 15-29 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) yeterli tecrübe bulunmamaktadır. Liraglutid, dulaglutid ve semaglutid çalışmalarında hafif-orta ve orta-ciddi renal yetmezlik varlığında tedavi sonuçlarını etkilenmemiştir. Exenatid (her iki formu da) ve lixisenatid renal yolla atıldığı için ciddi renal yetmezliği olanlarda önerilmemektedir(GFR<30). Orta dereceli renal yetmezlikte (kreatin klerensi 30-50 ml/dk) tedaviye başlarken ve 5 mcg'dan 10 mcg'a çıkarken serum kreatinin takibi yapılmalıdır. Diğer GLP1 RA leri başlanırken renal fonksiyonlar test edilmeli,

özellikle altta yatan renal yetmezliği olan hastalarda bulantı, kusma ve dehidratasyon açısından yavaş doz titrasyonu yapılmalıdır.

### Safra Kesesi Problemleri

GLP-1 RA tedavisi, safra kesesi olaylarındaki artışla ilişkilendirilmiştir.

GLP-1 RA alan 17 232 hastayla karşı almayan 14 872 hastayı çeren 90'dan fazla klinik çalışmayı değerlendiren yeni bir meta-analiz-

de, GLP-1 RA tedavisi ile küçük ama önemli bir kolelitiazis riski bildirilmiştir (141'e karşı 99, GLP-1 RA) HR:1.3. Safra kesesi hastalıklarının nedeninin hızlı kilo kaybı veya GLP-1RA'lerinin safra kesesi motilitesini yavaşlatması olabileceği düşünülmektedir.

### Trombositopeni

Vaka raporlarında exenatidin ilaç ile indüklenen immün trombositopeni ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ciddi kanamaya neden olabilen bu durum, exenatid kullanımı sırasında trombositlere karşı IgG antikorunun saptanmasıyla anlaşılmıştır. Exenatid böyle bir durumda hızla kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. Uzun etkili formülasyonu ile (yarı ömrü uzun olduğu için-median 2 hafta) ilacın kesilmesine rağmen trombositopeni uzayabilmektedir. Mevcut KÜB bilgilerinde uyarı bulunmasına rağmen rutin trombosit sayımı takibi önerilmemektedir.

### Medüller Ca

Rodent çalışmalarında liraglutid ve dulaglutid benign ve malign C hücre tümörleri ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak exenatid ve liraglutide maruz kalan ratlarda GLP1 reseptörü aracılı kalsitonin stimülasyonu rapor edilmiştir. Bu etkinin insanlarda olduğuna dair bilgiler net değildir. İnsanlardaki C hücre sayısı ratlardan daha azdır ve insan C hücrelerindeki GLP-1 reseptör ekspresyonu ratlara kıyasla çok azdır. Kısa süreli insan çalışmalarında kalsitonin düzeylerinde değişiklik tespit edilmemiştir.

### Hipoglisemi

Berberinde sülfonilüre ve insülin tedavisi kullanımı olan hastalar dışında hipoglisemi riski genellikle oluşturmamaktadır. Bu grup hastalarda birlikte kullanımda, SU veya insülinin dozlarının azaltılması önerilmektedir. Ciddi/majör hipoglisemi <%1. Head-to-head çalışmalara dayanarak, haftalık GLP-1 RA leriyle hipogliseminin kısa etkili exenatidten daha az olduğu fakat, liraglutidten daha fazla olduğu görülmektedir.

### Mikrovasküler Etkiler

Diyabetik göz hastalığı ile ilgili klinik son



noktaların (foto-koagülasyon, vitreal enjeksiyon tedavisi veya vitrektomi ihtiyacı) Liraglutid ile (anlamli olmayan eğilim), dulaglutid ile (anlamli olmayan eğilim) ve semaglutid kullanımıyla (anlamli fark) artmış olduğu saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda önceden var olan ileri düzey retinopati (spesifik oftalmolojik tedavi gerektiren) olduğu görülmektedir. Bu problemin bir nedeninin, GLP-1 reseptör tedavisinin başlatılmasıyla indüklenen plazma glukoz ve HbA1c'deki hızlı düşüş olabileceği düşünülmektedir. Kısa süreler içinde glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirme potansiyeline sahip bu tür bir tedaviye başlamadan önce, diyabetik göz hastalığının teşhis ve tedavi edilmesine dikkat edilmelidir. GLP-1 reseptör agonistleri ile diyabetik göz hastalığının ilerlemesi için spesifik bir risk olup olmadığına karar vermek daha fazla çalışma gerektirecektir.

#### GLP - 1 RA kontrendikasyonları

- Kişisel veya ailevi medüller tiroid kanseri geçmişinin olması,
- Multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2 (MEN 2) olan hastalar (Tedavi sırasında rutin serum kalsitonin veya tiroid ultrason izlemine değeri belirsizdir)

#### Uyarılar

- Akut pankreatit öyküsü varsa: Önerilmez
- Renal yetmezlikte bulantı, kusma ABY'ni tetikleyebilir
- Gastroparezi: Tüm GLP-1 RA ler kötüleşebilir, önerilmez
- Akut safra kesesi problemleri : Katkıda bulunabilir (kolesistit veya kolelithiazis)
- Semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme riski bulunmaktadır.

Özet olarak; GLP-1 RA T2DM' deki birçok glisemik probleme etki eder, insülin ve sülfonilürelerle beraber kullanılmadıkça hipoglisemi riski düşüktür. Kilo üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. GLP-1 RA baz molekülü:

exenatide veya human GLP-1 analogu olabilir. Yarı ömrü, doz sıklığını belirlemektedir. Kısa Etkili GLP-1 RA HbA1c azaltıcı etkisi %0.6 to ~1.0 ve başlıca TKŞ üzerine etkili olup; uzun Etkili GLP-1 RA HbA1c azaltıcı etkisi %~1.0 to ~1.7 ve başlıca AKŞ üzerindedir. Genellikle iyi tolere edilir, en sık yan etkisi GIS ile ilişkili olup, titrasyon ile kolayca yönetilmektedir.

#### Kaynaklar

1. Ban et al. Circulation 2008;117:2340–50.
2. Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 224–235, 2016.
3. Cell Metabolism 27, April 3, 2018.
4. Neumiller JJ. Etal. Med Clin N Am 2015; 99:107-129.
5. Front. in Endocrinol.2018;9:672.
6. J Diabetes. 2019 Dec;11(12):938-948.
7. Biomedicine & Pharmacotherapy 108 (2018) 952–962.
8. Drucker DJ. Cell Metabolism , 2018.
9. Circulation. 2017;136:849–870.
10. J. Clin. Med. 2020, 9(4): 947.
11. Diabetes Res Clin Pract 2015 Oct;110(1):26–37.
12. Medicina 2019, 55, 233.
13. Cell Transplantation 2017, Vol. 26(9) 1560-1571.
14. Biomedicine & Pharmacotherapy 108 (2018) 952–962.
15. Endocrinol Metab (Seoul). 2013 Dec; 28(4): 262–274.
16. Nature Reviews Endocrinology 2012;8(12):728–42.
17. Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 224–235, 2016.
18. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD006423,
19. JAMA 2018; 319:1580.
20. J Clin Pharm Ther. 2020;45(Suppl 1):43–60.
21. Dungan K.UptoDate 2020.
22. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6:605.
23. LovshinJA. Can J Diabetes2017: 1-12.
24. Am J Hematol 2019; 94:E78.
25. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7:515.
26. European Journal of Endocrinology (2019) 181, R211–R234.
27. Diabetes Obes Metab 2017; 19:524–536.





ISBN: 978-605-74449-1-2